

# TÜP BEBEK OKULU

KLİNİK VE EMBRİYOLOJİ EĞİTİM KİTABI

EDİTÖR  
M. Turan ÇETİN



© Copyright 2026

*Bu kitabın, basım, yayın ve satış hakları Akademisyen Yayınevi A.Ş.'ye aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kağıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır.*

<b>ISBN</b> 978-625-375-745-8	<b>Sayfa ve Kapak Tasarımı</b> Akademisyen Dizgi Ünitesi
<b>Kitap Adı</b> Tüp Bebek Okulu Klinik ve Embriyoloji Eğitim Kitabı	<b>Yayıncı Sertifika No</b> 47518
<b>Editör</b> M. Turan ÇETİN ORCID iD: 0000-0003-4048-4882	<b>Baskı ve Cilt</b> Vadi Matbaacılık
<b>Yayın Koordinatörü</b> Yasin DİLMEN	<b>Bisac Code</b> MED025000
	<b>DOI</b> 10.37609/akya.3886

#### **Kütüphane Kimlik Kartı**

Tüp Bebek Okulu Klinik ve Embriyoloji Eğitim Kitabı / ed. M. Turan Çetin.  
Ankara : Akademisyen Yayınevi Kitabevi, 2025.  
878 s. : resim, tablo, şekil. ; 195x275 mm.  
Kaynakça var.  
ISBN 9786253757458

#### **UYARI**

*Bu üründe yer alan bilgiler sadece lisanslı tıbbi çalışanlar için kaynak olarak sunulmuştur. Herhangi bir konuda profesyonel tıbbi danışmanlık veya tıbbi tanı amacıyla kullanılmamalıdır. Akademisyen Kitabevi ve alıcı arasında herhangi bir şekilde doktor-hasta, terapist-hasta ve/veya başka bir sağlık sunum hizmeti ilişkisi oluşturmaz. Bu ürün profesyonel tıbbi kararların eşleniği veya yedeği değildir. Akademisyen Kitabevi ve bağlı şirketleri, yazarları, katılımcıları, partnerleri ve sponsorları ürün bilgilerine dayalı olarak yapılan bütün uygulamalardan doğan, insanlarda ve cihazlarda yaralanma ve/veya hasarlardan sorumlu değildir.*

*İlaçların veya başka kimyasalların reçete edildiği durumlarda, tavsiye edilen dozunu, ilacın uygulanacak süresi, yöntemi ve kontraendikasyonlarını belirlemek için, okuyucuya üretici tarafından her ilaca dair sunulan güncel ürün bilgisini kontrol etmesi tavsiye edilmektedir. Dozun ve hasta için en uygun tedavinin belirlenmesi, tedavi eden hekimin hastaya dair bilgi ve tecrübelerine dayanak oluşturması, hekimin kendi sorumluluğundadır.*

*Akademisyen Kitabevi, üçüncü bir taraf tarafından yapılan kitaba dair değişikliklerden sorumlu değildir.*

**GENEL DAĞITIM**  
**Akademisyen YAYINEVİ A.Ş.**

Halk Sokak 5 / A Yenışehir / Ankara  
Tel: 0312 431 16 33  
siparis@akademisyen.com

www.akademisyen.com

*Sevgili Annemin, Babamın ve Kıymetli  
Hocam Prof. Dr. Nihat Arıdoğanın anısına...*

# ÖNSÖZ

Bu Klinik ve Embriyoloji Eğitim Kitabı Tüp Bebek Okulu altında toplanarak, Türkiye’de ART’ye yıllardır emek veren Üreme Endokrinolojisi ve İnfertilite, Embriyoloji Laboratuvarı konusunda deneyimli hocalar ve onların yetiştirmek istedikleri kişilerin isimlerinin olduğu geniş bir kadro ile hazırlandı.

Ülkemizde Üreme Endokrinolojisi ve İnfertilite Yan Dalı olmadığı için, Sağlık Bakanlığı’nın ÜYTE Eğitim Merkezlerinde IVF sertifikaları vermek üzere 6 aylık bir süreyi kapsayan kurslar verilmektedir. Bu kurslar her eğitim merkezi tarafından bakanlığın belirttiği konuları kapsayan teorik ve pratik eğitim vermektedir. Sahada gördüğümüz kadarıyla sertifikalı eğitim almış meslektaşlarımızın bu kurs eğitimleri sırasında, ellerinin altında Tüp Bebeğin Adan Z’ye her şeyini öğrenebilecekleri bilgiyi içeren Türkçe yazılmış bir eğitim kitabı yoktu. Bu eksikliği gidermek amacıyla Türkiye’de IVF’in kuruluşundan bugüne kadar tüp bebek tedavisi yapmış hem teorik, hem pratik olarak IVF konusunda tam donanımlı değerli hocaların ve onların yanında eğitim alan kişilerin birlikte hazırladıkları tüp bebek konusundaki bilgilerini ve deneyimlerini aktardıkları “Tüp Bebek Okulu: Klinik ve Embriyoloji Eğitim Kitabı” özellikle ÜYTEM kursiyerleri, Üniversitelerde Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında Asistan olarak çalışan ve Uzman olmuş meslektaşlarımızın Üreme Endokrinolojisi ve İnfertilite konusunda, eğitimlerine destek vermek amacıyla hazırlanmıştır.

Ayrıca, birbirinden değerli hekimlerimizin eğitime katkı vermek üzere sizlere özel hazırladıkları kendi teknikleri ile gerçekleştirdikleri eğitim amaçlı bazı endoskopik operasyonların videolarını, karekod okutarak izlenebilecektir. Aynı zamanda, dijital çekilmiş bazı normal ve patolojik HSG’ler de karekod ile izlenebilecektir..

Bu kitabın hazırlanmasından emeği geçen başta tüm Akademisyen hocalarımıza, Akademisyen Kitabevine, M. Turan Çetin Tüp Bebek Merkezi yöneticimiz Bahar Toprak, ağabeyim Sadi Çetin, beraber çalıştığım Dr. Mustafa Kemal Özel ve Merkez çalışanlarımıza bana verdikleri destek ve emek için sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu eğitim kitabının, IVF eğitimi veren merkezlerdeki kursiyerler, Üniversitelerde Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında eğitim gören ve görmüş olan Üreme Endokrinolojisi ve İnfertiliteye gönül vermiş olan meslektaşlarımız için bir referans kitabı olması dileğiyle....

Sevgi ve saygılarımla ...

**Prof . Dr. M. Turan ÇETİN**

21.09.2025

# ÖNSÖZ

Değerli Üreme Tıbbı Profesyonelleri ve Öğrencileri,

Üreme sağlığı hizmetleri, üremeye yardımcı teknolojilerden çok daha geniş bir bilgi ve beceri birikimi gerektirir. Gelişmiş ülkelerin çoğunda, Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanlık eğitiminin üzerine iki veya üç yıllık bir yan dal eğitiminde bu bilgi ve becerilerin kazanılacağı öngörülmektedir. Reprodüktif jinekolojik endokrinoloji ve cerrahinin yanı sıra giderek artan önem ve birikimi gerektiren reproduktif genetik bilgisi, çalışma alanımızda eğitimin Sağlık Bakanlığı tarafından yan dal olarak tanınıp organize edilmesi gerektiğini göstermektedir. Bu durum, hem hastalarımızın alacağı bakımın kalitesini artıracak hem de bilimsel üretimimizi destekleyecektir. Ne yazık ki, böyle bir eğitimin yokluğunda, üremeye yardımcı tedaviler üzerine bir sertifikasyon eğitimi varlığı, yalnızca bir teselli olarak değerlendirilebilir.

Üremeye yardımcı tedavi sertifikasyon eğitiminin mevcut altı aylık süresi, bir üremeye yardımcı tedavi merkezinin sorumluluğunu tamamen üstlenebilecek yeterliliği kazanmak için maalesef yetersizdir. Eğitimin standart bir ulusal müfredatının bulunmaması ise ayrı bir sorundur. Ülkemizin önde gelen profesyonellerinin, Sayın Profesör Turan Çetin'in editörlüğünde bir araya gelerek hazırladığı Tüp Bebek Okulu, bu önemli eksikliği gidermeyi amaçlayan, isminin ötesinde basitçe "tüp bebek" ile sınırlı kalmayan daha geniş kapsamlı bir kaynak olarak öne çıkmaktadır ve çok değerli bir katkıdır.

Vizyonu ve bu kadroyu bir araya getirmekteki rolüyle, Sayın Turan Hoca başta olmak üzere, zaman ve emeklerini vererek bu kaynağı oluşturan tüm hocalarımızı tebrik etmekte ve şükranlarımı sunmaktayım. Sizlerin de benimle aynı duyguları paylaşacağınıza inanıyorum.

Saygılarımla,

**Prof. Dr. Barış ATA**

Dekan ve Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Üreme Sağlığı ve İnfertilite Derneği Başkanı

2022 – 2025

2 Aralık 2025, Dubai

# ÖNSÖZ

Üreme tıbbı alanının temel problemlerinden olan infertilite, biyolojik, psikososyal ve sosyoekonomik yönleriyle insan yaşamının önemli bir parçasıdır. Çocuk sahibi olmayı arzulayan çiftlerin karşılaştığı bu zorluk gerek tanı ve tedavi stratejileri gerekse de bunların uygulanması bakımından, hekimlere büyük sorumluluk yüklemektedir. Günümüzde infertiliteye yaklaşım, artık konu hakkında derinlemesine bilgiye sahip, deneyimli ve etik değerlere bağlı bilim insanları tarafından yürütülmektedir.

Prof. Dr. Mehmet Turan Çetin, yaklaşık 50 yıllık akademik ve klinik deneyimi boyunca üreme tıbbının en karmaşık problemlerine yönelik sistematik çalışmalar yürüten, endoskopik cerrahi yöntemlerde otorite olmuş, implantasyon başarısızlığından konjenital müllerian anomalilerine dek geniş bir spektrumda öncü araştırmalar gerçekleştiren ve uluslararası bilim topluluğu tarafından kabul gören bir bilim insanıdır.

Elinizdeki bu eserin Turan Hoca'nın editoryal rehberliğinde hazırlanmış olması, çalışmanın bilimsel güvenilirliğinin temelidir. Eser, üreme tıbbının geniş yelpazesinde,engin bilgiler sunarak bu alanın kapsamlı ve sistematik bir haritasını ortaya koymaktadır. Endometriozis, polikistik over sendromu, tekrarlayan implantasyon başarısızlığı, tubal patolojiler ve benzeri karmaşık tanıların çok yönlü ele alınması, kitabı sadece klinisyenlere değil, araştırmacı ve öğrencilere de değerli bir kaynak haline getirmektedir. Üreme tıbbı literatürüne sunulan bu kapsamlı eser, bilhassa üremeye yardımcı tedaviler için eğitim almak isteyen veya almakta olan ve hatta uygulamakta olan meslektaşlarımıza yol gösterecek, Türkçe yazın ve uluslararası bilim camiasında önemli bir boşluğu dolduracaktır.

Böyle kapsamlı bir eserin tamamlanmasında emeği geçen tüm yazarlara ve editör Prof.Dr. Turan Çetin hocamıza saygılarımı sunarken, başta geleceğin hekimleri olmak üzere, bu kitaptan yararlanabilecek tüm okuyuculara ulaşması ümidiyle, eserin geniş coğrafyalarda değerlendirilmesini dilerim.

**Prof. Dr. Erol TAVMERGEN**

Üreme Tıbbı ve Cerrahisi Derneği Başkanı

# ÖNSÖZ

Değerli hocalarım, sevgili meslektaşlarım,

Klinik Embriyoloji Derneği adına, Tüp Bebek Okulu: Klinik ve Embriyoloji Eğitim Kitabı'nın önsözünü yazıyor olmaktan büyük mutluluk duyuyorum. Bu eser, tüp bebek ve embriyoloji alanında çalışan herkese rehber olmak amacıyla hazırlandı.

Üremeye yardımcı tedaviler ve embriyoloji alanı hızla gelişiyor. Bu süreçte disiplinler arası iş birliği ve sürekli öğrenme hayati önem taşımaktadır. Derneğimiz çatısı altında bir araya gelen uzmanlarımız, akademisyenlerimiz ve eğitimcilerimizle birlikte, birikimlerimizi tüm meslektaşlarımıza aktarmayı hedefliyoruz. Bu kitap, tecrübelerimizi en güncel bilimsel bilgi ve uygulamalarla birleştiren zengin bir içerik sunmaktadır.

Bu eserin ortaya çıkmasında emeği geçen herkese içtenlikle teşekkür ediyorum. Özellikle Prof. Dr. Turan Çetin'e, kitabın hazırlanmasındaki değerli çabaları, fikir ve katkıları için şükranlarımı sunuyorum. Kendilerinin engin tecrübesi ve vizyonu bu eserin kapsamı ve kalitesini ortaya koyan en önemli unsur olmuştur. Tüm yazarlarımıza, emeği geçen herkese bir kez daha teşekkür ederim.

Her mesleki gelişim, takım çalışması ve fedakârlıkla beslenir. Bu kitap da birlikteliğimizin ve ortak hedeflerimizin bir ürünüdür. Tüp Bebek Okulu ile öğrenci-kursiyer-uzman ilişkisini güçlendirmenin, tecrübelerimizi paylaşmanın ve Türkiye'de tüp bebek kliniklerinin niteliğini artırmanın gururunu paylaşmaktan memnuniyetimi ifade ederim.

Bu değerli eserin hazırlanmasına katkı sağlayan tüm hocalarımıza ve meslektaşlarımıza tekrar teşekkür eder, başarılı çalışmalarınızın devamını dilerim. Kitabın okurlara yeni ufuklar açmasını temenni ediyorum.

Saygı ve teşekkürlerimle,

**Doç. Dr. Enver Kerem DİRİCAN**

Klinik Embriyoloji Derneği Yönetim Kurulu Başkanı

# ÖNSÖZ

Sevgili Meslektaşlarım;

Değerli ağabeyim Prof. Dr. Turan Çetin; hazırlamış olduğu bu kapsamlı ve zengin içerikli kitaba ön-söz yazmamı istediğinde gurur duydum. Hepimizin bildiği üzere Dünyada ilk Tüp Bebek 1978 yılında İngiltere’de, Ülkemizde de 1987 yılında İzmir’de Ege Üniversitesinde yapılmıştır. Daha sonra başta Ankara ve İstanbul olmak üzere, hızlıca ülkemizin diğer bölgelerinde de kamu ve özel sektöre ait Tüp Bebek merkezleri açılmıştır.

Ben Ege üniversitesinde 2,5 yıllık asistan iken YÖK bursu ile Londra/İngiltere’de “Royal Postgraduate Medical School, Hammersmith Hospital” da 1 yıl süre ile Tüp Bebek eğitimi aldım. Aldığım bu eğitim ve daha sonraki görevlerim bana Tüp Bebek’i sevdirdi ve bu alana yönelmemi sağladı. Gerçekten bu saha ülkemizde çok ileri gitmiş ve günümüzde birçok ülkeden daha iyi hale gelmiştir. Bu alanda çalışan çok sayıda bilim adamı ve akademisyenlerimizin Dünyanın en iyi Uluslararası dergilerinde makaleleri yayınlanmaktadır. Bu başarılar Tüp Bebek sahasında çalışan bizleri gururlandırmakta ve genç arkadaşlarımızı bu konuya yönelmeye teşvik etmektedir.

Ülkemizde Tüp Bebek sahası böylesine hızlı ileri giderken, bizler de 2021 yılında “Tüp Bebek ve İnfertilite Derneği”ni (TÜBİD) kurduk. Bugüne kadar toplam 4 kez “Tüp Bebek ve İnfertilite” Derneği’nin kongrelerini gerçekleştirdik. Ülkemizde bu konudaki paydaşlarımızla ortak çalışmalar yapıyor, bu sahayı daha ileri götürmek için var gücümüzle çalışıyoruz ve çalışmaya devam edeceğiz. Hem biz, hem de paydaşlarımızla birlikte Ülkemizdeki Tüp Bebek camiasını daha ileriye taşıyacağız.

Ben böylesine değerli ve kapsayıcı bir eseri Ülkemize kazandıran sevgili Prof. Dr. Turan Çetin ağabeyimi kutluyor, emeği geçen tüm değerli hocalarımızı ve meslektaşlarımı kutluyorum.

Saygı ve sevgilerimle.

**Prof. Dr. M.Bülent TIRAŞ**

Tüp Bebek ve İnfertilite Derneği (TÜBİD) Başkanı

# İÇİNDEKİLER

## 1. KISIM: ÜREMEYE YARDIMCI TEDAVİLERİN KLİNİĞİ

<b>BÖLÜM 1 DÜNYADA IVF'İN TARİHÇESİ .....</b>	<b>3</b>
<i>Erol TAVMERGEN</i> <i>Ferruh ACET</i>	
<b>BÖLÜM 2 TÜRKİYEDE IVF'İN TARİHÇESİ .....</b>	<b>9</b>
<i>M. Turan ÇETİN</i>	
<b>BÖLÜM 3 TÜRKİYE'DE KLİNİSYENLER İÇİN IVF EĞİTİMİ ŞİMDİ NASIL? NASIL OLMALI .....</b>	<b>23</b>
<i>Semra KAHRAMAN</i> <i>İpek Nur BALIN DÜZGÜNER</i>	
<b>BÖLÜM 4 TEMEL İNFERTİLİTE DEĞERLENDİRMESİ .....</b>	<b>29</b>
<i>Ege Nazan TAVMERGEN GÖKER</i>	
<b>BÖLÜM 5 HORMONLARIN FİZYOLOJİSİ .....</b>	<b>33</b>
<b>A) Hipotalamustan Salgılanan Hormonlar .....</b>	<b>33</b>
<i>Özlem MORALOĞLU TEKİN</i> <i>Eda ÜREYEN ÖZDEMİR</i>	
<b>B) Hipofizden salgılanan Hormonlar (FSH, LH, PRL,TSH) .....</b>	<b>43</b>
<i>Onuralp BİLGİN</i> <i>Belgin DEVRANOĞLU</i>	
<b>C) Overden salgılanan Hormonlar (Östrojen, Progesteron, Androjenler ve AMH) .....</b>	<b>51</b>
<i>Sezai ŞAHMAY</i>	
<b>D) Overden ve Sürrenalden Salgılanan Hormonlar, Androjenler .....</b>	<b>61</b>
<i>Alev ÖZER</i> <i>Serdar ÖZER</i>	

E) AMH ve Over Rezerv Testleri.....	75
<i>Huriye EZVECİ</i> <i>Fikriye KARANFİL YAMAN</i> <i>Kazım GEZGİNÇ</i>	
F) Tiroid ve İnfertilite İlişkisi .....	81
<i>Zuhal YAPICI COŞKUN</i> <i>H. Cavidan GÜLERMAN</i>	
<b>BÖLÜM 6 HORMONLARA BAĞLI KLİNİK DURUMLAR VE YÖNETİMİ.....</b>	<b>89</b>
A) Hipogonadotropik Hipogonadizm ve İnfertilite Yönetimi (Kallman Sendromu) .....	89
<i>Batuhan TURGAY</i> <i>Cem Somer ATABEKOĞLU</i>	
B) Hipergonadotropik Hipogonadizm ve İnfertilite Yönetimi (Turner Sendromu vs.) .....	93
<i>Seher SARI</i> <i>Mehmet Bilge ÇETİNKAYA</i>	
C) Düşük Over Rezervli Hastaların İnfertilite Yönetimi.....	101
<i>Gülümser Ece AKSAKAL</i> <i>İrem USTA KORKUT</i> <i>Bülent URMAN</i>	
D) PCOS Tanısı ve İnfertilite Açısından Oral Ajanlarla Yönetimi .....	113
<i>Duygu Alime TÜRK</i> <i>Mete Gürol UĞUR</i>	
E) PCOS'lu İnfertil Hastaların Gonadotropinlerle Yönetimi .....	117
<i>Emre PABUÇCU</i>	
F) PCOS'lu İnfertil Hastaların IVF/ICSI/IVM İle Yönetimi .....	123
<i>Hikmet Tunç TİMUR</i> <i>Bülent GÜLEKLİ</i>	
G) PCOS Hastalarının Tedavisinde İnositolün Yeri.....	129
<i>Mustafa Kemal ÖZEL</i>	
H) OHSS Yönetimi .....	137
<i>Yılmaz ŞAHİN</i>	

<b>BÖLÜM 7 İNFERTİLİTEDE TUBAL FAKTÖR.....</b>	<b>149</b>
A) Histerosalpingografi (HSG) .....	149
<i>Rifat H. GÜRİSOY</i>	
B) Proksimal Tubal Hastalıklar ve Yönetimi.....	155
<i>Özgür UZUN</i>	
<i>Hüseyin GÖRKEMLİ</i>	
C) Tüp Ligasyonu Sonrası Tubal Anastomoz İçin Tubal Cerrahi Teknikler.....	161
<i>Recai PABUÇCU</i>	
<i>Bilge Pınar KESKİNSOY</i>	
D) Distal Tubal Hastalıklar ve Yönetimi .....	183
<i>Hüsamettin USLU</i>	
<i>Yücel KARAMAN</i>	
E) Tubal Ektopik Gebelik ve Yönetimi .....	193
<i>Enes KUMCU</i>	
<i>Serdar DİLBAZ</i>	
F) Tubanın Değerlendirilmesinde ve Tedavisinde v-Notes Tekniği .....	205
<i>Cihan KAYA</i>	
<b>BÖLÜM 8 OVARIAN FAKTÖR.....</b>	<b>209</b>
A) Over Anatomisi, OPU Tekniği ve Komplikasyonları.....	209
<i>Şafak OLGAN</i>	
<i>Arif Can ÖZSİPAHI</i>	
B) Kanıta Dayalı Tıp Açısından Over Rezervini Etkileyen Bir Tedavi Var Mı?.....	215
<i>Emre Erdem TAŞ</i>	
<i>Şebnem ÖZYER</i>	
C) Endometrioma Tanısı ve Cerrahi Yönetimi.....	221
<i>Aysel ÖZKAYNAK</i>	
<i>Taner USTA</i>	
D) Endometriomalı İnfertil Hastalarda IUI/ IVF/ ICSI Yönetimi.....	227
<i>Bariş ATA</i>	
<i>Savcı Bekir TELEK</i>	
<i>Alara ALTINTAŞ</i>	
E) Rekkürent Endometriomanın Yönetim .....	235
<i>Fatma KETENCİ GENCER</i>	
<i>Engin ORAL</i>	

F) Adölesan Endometriozisin Yönetimi .....	247
<i>Mustafa KAPLANOĞLU</i>	
G) Dermoid Kist ve Basit Over Kistlerinin Yönetimi .....	257
<i>Havva Sevde TAHA</i> <i>Çağlar ÇETİN</i>	
H) Borderline ve Malign Over Tümörlü İnfertil Hastaların Yönetimi.....	265
<i>Ahmet Barış GÜZEL</i>	
I) Fertilite Koruyucu Yöntemler .....	271
<i>Batuhan ASLAN</i> <i>Meltem SÖNMEZER</i> <i>Murat SÖNMEZER</i>	
<b>BÖLÜM 9 UTERİN FAKTÖR .....</b>	<b>279</b>
A) Uterin Malformasyonların Klasifikasyonu.....	279
<i>Müzeyyen Gülnur ÖZAKŞİT</i> <i>Eda ÜREYEN ÖZDEMİR</i>	
B) Uterin Septumun Yönetimi.....	289
<i>Özlem SEÇİLMİŞ</i> <i>Seyit Temel CEYHAN</i>	
C) Bikornus, Unikornus, T/Y/I Shape Uterusun Yönetimi .....	297
<i>Selçuk YETKİNEL</i> <i>Sonay ÖZTAŞ</i> <i>Erhan ŞİMŞEK</i>	
D) Uterin Myomların Yönetimi .....	305
<i>Bahadır KOŞAN</i> <i>Işıl KASAPOĞLU</i>	
E) Uterin Diffüz ve Fokal Adenomyozisin Tanısı.....	313
<i>İpek Betül ÖZÇİVİT ERKAN</i> <i>Levent M. ŞENTÜRK</i>	
F) Diffüz ve Fokal Adenomyozisin Cerrahi Yönetimi.....	325
<i>Ahmet KALE</i> <i>Fatma Nur TÜYSÜZOĞLU</i>	
G) Adenomyosiste IUI/IVF/ICSI Yönetimi .....	331
<i>Sonay ÖZTAŞ</i> <i>Pınar ÇAĞLAR AYTAÇ</i>	

<b>BÖLÜM 10 ENDOMETRİAL FAKTÖR .....</b>	<b>337</b>
A) ET Tekniği .....	337
<i>Şebnem ALANYA TOSUN</i>	
B) Endometrial Siklus ve Reseptivite.....	347
<i>Melis Gökçe KOÇER YAZICI</i>	
<i>Erkut ATTAR</i>	
C) Frozen-Thaw Sikluslarda Endometriumun Hazırlanması.....	353
<i>Burak ELMAS</i>	
<i>Bülent TIRAŞ</i>	
D) Taze Sikluslarda Endometriumun Hazırlanması.....	361
<i>Sabri Berkem ÖKTEN</i>	
<i>Süheyl ÖKTEN</i>	
E) IVF Öncesi H/S'nin Gebelik Başarısına Etkisi Var Mı?.....	369
<i>Gonca ÖZTEN DERE</i>	
<i>Gürkan BOZDAĞ</i>	
F) KR Endometritis Tanısı ve Tedavisi.....	379
<i>Sümeyye MERMİ</i>	
<i>Mustafa ÖZTÜRK</i>	
G) İnce Endometriumun Yönetimi.....	391
<i>M. Funda Cevher AKDULUM</i>	
<i>Erhan DEMİRDAĞ</i>	
<i>Fulya Deniz GEÇER</i>	
<i>Mesut ÖKTEM</i>	
H) Tekrarlayan Gebelik Kayıplarının (RPL) Tanımı ve Yönetimi .....	399
<i>Elif MEŞECİ</i>	
<i>Cem FIÇICIOĞLU</i>	
<b>BÖLÜM 11 ERKEK İNFERTİLİTE FAKTÖRÜ .....</b>	<b>413</b>
A) MESA, TESA, mTESE : Teknik ve Proğnostik Faktörler .....	413
<i>Kaan AYDOS</i>	
<i>O. Sena AYDOS</i>	
B) Erkek İnfertilitesinde Endokrin Testler ve Yönetime Etkisi.....	431
<i>Selahittin ÇAYAN</i>	

C) Erkek İnfertilitesinde Hormonların, Adjuvan Tedavilerin ve PRP'nin Yeri .....	437
<i>Ahmet Hakan HALILOĞLU</i>	
D) Dünyada Yapay Spermin Güncel Durumu.....	447
<i>Merve ÖNDER</i> <i>İsmail GÜLER</i>	
E) ART'de Yapay Zekanın Yeri .....	453
<i>Mustafa BAHÇECİ</i> <i>Necati FINDIKLI</i>	
<b>BÖLÜM 12 ART'DE TEMEL GENETİK İNCELEMELER VE ÖNEMİ.....</b>	<b>465</b>
A) Preimplantasyon Genetik Testler İçin Embriyo Biopsi Örneklerinin Hazırlık Protokolleri.....	465
<i>Evrin ÜNSAL</i>	
B) ART'de Genetik İncelemeler ve PGT-M .....	475
<i>Volkan BALTACI</i> <i>Elif ÜNSAL</i>	
C) PGT-A .....	485
<i>Serdar CEYLANER</i>	
D) Non-İnvaziv PGT Tekniği .....	507
<i>Rıdvan Seçkin ÖZEN</i>	
E) ART Gebeliklerinde Prenatal Tanının Önemi.....	523
<i>Cihan ÇETİN</i>	
<b>BÖLÜM 13 IVF /ICSI PROTOKOLLERİ NASIL VE HANGİ VAKALARDA KULLANILIR.....</b>	<b>527</b>
A) Long Protokol.....	527
<i>Arif Can ÖZSİPAHİ</i> <i>Murat ÖZEKİNCİ</i>	
B) Ultra Long Protokol.....	531
<i>Ümit İNCEBOZ</i> <i>Salih YILMAZ</i>	
C) Short, Ultrashort, Mild Stimülasyon Protokolü .....	539
<i>Haluk Emre ÖZEN</i> <i>Berkay DELİKAYA</i> <i>R. Emre OKYAY</i>	

D) Shanghai ve Random Start Protokolü .....	543
<i>Batuhan ASLAN</i>	
<i>Yavuz Emre ŞÜKÜR</i>	
<i>Batuhan ÖZMEN</i>	
E) IVF/ICSI Protokolleri Sırasında E2, P4 Ölçümleri Yararlı Mı, Masraflı Mı? .....	549
<i>Ebru Ö. TAVMERGEN</i>	
<i>Ferruh ACET</i>	
F) IVF/ICSI Uygulaması Sırasında Anestezi Nasıl Olmalı?.....	555
<i>Feride KARACAER</i>	
<i>Hakkı ÜNLÜGENÇ</i>	
<b>BÖLÜM 14 IVF /ICSI PROTOKOLÜNDE KULLANILAN PİYASADAKİ İLAÇLAR .....</b>	<b>561</b>
A) GnRH'a ve GnRH Antagonistlerin Etki Mekanizmaları .....	561
<i>Rukset ATTAR</i>	
<i>E.Attar</i>	
B) Üriner Gonadotropinler ve Etki Mekanizmaları .....	569
<i>Ulaş FİDAN</i>	
<i>Serap ÖZKAN</i>	
C) Recombinant Gonadotropinler ve Etki Mekanizmaları.....	575
<i>L. Cem DEMİREL</i>	
D) PPOS ve EPOS Uygulaması ve Etki Mekanizması.....	587
<i>Mete İŞİKOĞLU</i>	
E) Fertilite Tedavisinde Hormonal Kontraseptivlerin Kullanımı .....	597
<i>Merve ATEŞ</i>	
<i>Ahmet ERDEM</i>	
F) IVF Tedavi Öncesi Androjenlerin Yeri.....	605
<i>Bülent BAYSAL</i>	
G) Fertilite İlaçları ve Kanseri.....	609
<i>Gülşen DOĞAN DURDAĞ</i>	
<i>Hüsnü ÇELİK</i>	
H) Üreme Tıbbında Ek Uygulamalar (Add-Ons).....	617
<i>Selçuk YETKİNEL</i>	
<i>Pınar Çağlar AYTAÇ</i>	

**2. KISIM: ÜREMEYE YARDIMCI TEDAVİLERİN EMBRİYOLOJİSİ, ANDROLOJİSİ****BÖLÜM 15 TÜRKİYEDE IVF LAB YÖNETMELİKLERİ VE BİLİM KURULLARI NASIL VE NEYE GÖRE YAPILMALI..... 631***Tülay İREZ***BÖLÜM 16 IVF EMBRİYOLOJİ, ANDROLOJİ LABORATUVARINDA KALİTE KONTROL NASIL YAPILMALI ?..... 637***Necati FINDIKLI  
Özlem OKUTMAN***BÖLÜM 17 IVF LABORATUVARINDA ÇALIŞANLARIN EĞİTİMİ ŞİMDİ NASIL, NASIL OLMALI? ..... 645***Cem KORKMAZ  
Mehmet Caner ÖZER***BÖLÜM 18 EMBRİYOLOJİ LABORATUVARLARI PERFORMANS KRİTERLERİ..... 655***Başak BALABAN  
İpek KELEŞ***BÖLÜM 19 ÜREME ORGANLARININ VE HÜCRELERİN ANATOMİSİ VE HİSTOPATOLOJİSİ ..... 663****A) Ovaryumun Anatomisi, Foliküllerin Histopatolojisi ve Oogenezis ..... 663***Sevtap GÖKALP  
Hale BAYRAM***B) Testis Anatomisi, Histopatolojisi ve Spermatogenesis ..... 675***Sait POLAT  
Sema POLAT  
Gülfidan COŞKUN***C) Spermin Anatomisi, Erkek Genital Organındaki Yolculuğu ve Kapasite..... 683***Halil RUSO***D) Spermiogram, Sperm Morfolojik Anomalilerinde Fertilite İçin Ne Yapılabilir? ..... 691***Semra SERTYEL*

E) Sperm Yıkama Yönetimi .....	719
<i>Deniz Ekin ERBAŞ</i>	

## **BÖLÜM 20 LABORATUVARDA OOSİT VE SPERM'DEN EMBRYOYA YOLCULUK..... 723**

A) Sperm, Sperm Verme Odasından, Sperm Seçilmesine Kadar Yolculuğu .....	723
<i>Sibel BULGURCUOĞLU KURAN</i>	

B) Oositin, OPU'dan Sperm ile Buluşuncaya Kadar Yolculuğu.....	727
<i>Hakan Kadir YELKE</i>	

C) Mikroskop Altında Sperm-Oosit Birleştirilmesi ve İnkübatöre Yolculuğu .....	733
<i>Yeşim KUMTEPE ÇOLAKOĞLU</i> <i>Caroline PİRKEVİ ÇETİNKAYA</i>	

D) Zigotun İnkübatördeki Yolculuğu ve Kontrolleri .....	739
<i>Fırat ŞAHİN</i> <i>İlker ELMAS</i>	

E) Embriyonun Uterus Kavitesine Giden Yolculuğu .....	747
<i>Oya ALAGÖZ</i>	

F) Kalan Embriyoların CRYO Tanklarına Giriş ve Çıkış Yolculuğu.....	751
<i>Bülent AYAS</i> <i>Adem KOCAMAN</i> <i>Kübra TOKER</i>	

G) Embriyolarda Gerçekleştirilen Cerrahi Müdahaleler (AHA, Biopsi Tekniği).....	755
<i>Cihan ÇAKIR</i>	

## **BÖLÜM 21 TÜRKİYEDE MEVCUT VE KULLANILAN BESİYERLERİ VE AMACI..... 773**

*Ayşin AKINCI BAK*

## **BÖLÜM 22 EMBRİYOLOJİ VE ANDROLOJİ LABORATUVAR KURALLARI NELERDİR..... 783**

*Derya ÖZDEMİR TAŞ*  
*Yasemin YÜKSEL*  
*Murat TAŞ*

<b>BÖLÜM 23 EMBRİYOLOJİ VE ANDROLOJİ LABORATUVARINDA OLMASI GEREKEN ALETLER .....</b>	<b>791</b>
<i>Esra KARABAY</i> <i>Derya Deniz ERCAN</i>	
<b>BÖLÜM 24 OOSİTİN MORFOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ.....</b>	<b>795</b>
<i>Enver Kerem DİRİCAN</i>	
<b>BÖLÜM 25 EMBRİYONUN MORFOLOJİK SINIFLAMASI.....</b>	<b>801</b>
<i>Süleyman EROL</i> <i>Lale KARAKOÇ</i>	
<b>BÖLÜM 26 ART'DEKİ YASAL SORUMLULUKLAR VE NASIL ÖNLEM ALINIR?.....</b>	<b>821</b>
<i>Samet BAYRAK</i> <i>Cengiz BAYRAM</i>	
<b>BÖLÜM 27 ÜREME TIBBINİN GELECEĞİ.....</b>	<b>827</b>
<i>Bahar USLU</i>	
<b>BÖLÜM 28 FERTİLİTE PASAPORTU.....</b>	<b>837</b>
<i>Elif Göknur TOPÇU</i>	

## YAZARLAR

### **Prof. Dr. Erol TAVMERGEN**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi,  
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.

### **Doç. Dr. Ferruh ACET**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi,  
Tüp Bebek Merkezi

### **Prof. Dr. M. Turan ÇETİN**

Özel Prof.Dr. M. Turan Çetin Tüp Bebek  
Merkezi

### **Prof. Dr. Semra KAHRAMAN**

İstanbul Memorial Hastanesi, IVF ve Üreme  
Genetiği Merkezi Sorumlusu

### **Op. Dr. İpek Nur BALIN DÜZGÜNER**

İstanbul Memorial Hastanesi, IVF ve Üreme  
Genetiği Merkezi

### **Prof. Dr. Ege Nazan TAVMERGEN GÖKER**

Ege Üniversitesi Hastanesi Kadın  
Hastalıkları ve Doğum AD., Ege Üniversitesi  
Rektörlüğü Sağlık Uygulama ve Araştırma  
Merkezi Müdürlüğü Üremeye Yardımcı  
Tedavi Merkezi Sorumlusu

### **Prof. Dr. Özlem MORALOĞLU TEKİN**

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Kadın  
Hastalıkları ve Doğum Bölümü

### **Uzm. Dr. Eda ÜREYEN ÖZDEMİR**

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Kadın  
Hastalıkları ve Doğum Bölümü

### **Op. Dr. Onuralp BİLGİN**

Dr. Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk  
Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

### **Prof. Dr. Belgin DEVRANOĞLU**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Zeynep  
Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Sağlık  
Uygulama ve Araştırma Merkezi, Kadın  
Hastalıkları ve Doğum AD

### **Prof. Dr. Sezai ŞAHMAY**

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp  
Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.

### **Prof. Dr. Alev ÖZER**

Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın  
Hastalıkları ve Doğum AD.

### **Op. Dr. Serdar ÖZER**

Necip Fazıl Şehir Hastanesi, Kadın  
Hastalıkları ve Doğum Kliniği

### **Op. Dr. Huriye EZVECİ**

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp  
Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.

### **Op. Dr. Fikriye KARANFİL YAMAN**

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Perinatoloji BD.

### **Prof. Dr. Kazım GEZGİNÇ**

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp  
Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.

### **Op. Dr. Zuhale YAPICI COŞKUN**

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Kadın  
Hastalıkları ve Doğum Hastanesi

### **Prof. Dr. H. Cavidan GÜLERMAN**

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Kadın  
Hastalıkları ve Doğum Hastanesi

**Doç. Dr. Batuhan TURGAY**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.

**Prof. Dr. Cem Somer ATABEKOĞLU**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.

**Op. Dr. Seher SARI**

Liv Hospital Samsun, Kadın Hastalıkları ve Doğum

**Prof. Dr. Mehmet Bilge ÇETİNKAYA**

VM-Samsun Tüp Bebek Merkezi

**Uzm. Dr. Gülümser Ece AKSAKAL**

VKV Amerikan Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

**Uzm. Dr. İrem USTA KORKUT**

VKV Amerikan Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

**Prof. Dr. Bülent URMAN**

VKV Amerikan Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

**Dr. Öğr. Üyesi Duygu Alime ALMALI**

SANKO Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.

**Prof. Dr. Mete Gürol UĞUR**

Serbest Hekim

**Prof. Dr. Emre PABUÇCU**

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.

**Dr. Öğr. Üyesi Hikmet Tunç TİMUR**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.

**Prof. Dr. Bülent GÜLEKLİ**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD. (Emekli Öğretim Üyesi)

**Op. Dr. Mustafa Kemal ÖZEL**

Özel Prof. Dr. M. Turan Çetin Tüp Bebek Merkezi, Adana

**Doç. Dr. Şebnem ALANYA TOSUN**

Trabzon Üniversitesi Trabzon Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.

**Prof. Dr. Yılmaz ŞAHİN**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi (Emekli Öğretim Üyesi)

**Prof. Dr. Rifat H. GÜRSOY**

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (Emekli Öğretim Üyesi)

**Op. Dr. Özgür UZUN**

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim -Araştırma Hastanesi Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezi

**Prof. Dr. Hüseyin GÖRKEMLİ**

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim -Araştırma Hastanesi Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezi

**Prof. Dr. Recai PABUÇCU**

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.

**Dr. Öğr. Üyesi Bilge Pınar KESKİNSOY**

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.

**Öğr. Gör. Dr. Hüsamettin USLU**

Brüksel Tüp Bebek Merkezi – İstanbul Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı

**Prof. Dr. Yücel KARAMAN**

Brüksel Tüp Bebek Merkezi – İstanbul Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı

**Uzm. Dr. Enes KUMCU**

Ankara Etlik Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

**Prof. Dr. Serdar DİLBAZ**

Ankara Etlik Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

**Prof. Dr. Cihan KAYA**

İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.

**Prof. Dr. Şafak OLGAN**

Üsküdar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.

**Uzm. Dr. Arif Can ÖZSİPAHİ**

Beyşehir Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

**Doç. Dr. Emre Erdem TAŞ**

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., Ankara Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum

**Prof. Dr. Şebnem ÖZYER**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bilkent Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

**Prof. Dr. Taner USTA**

Endometriozis ve Kronik Pelvik Ağrı Merkezi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Acibadem Altunizade Hastanesi, Acibadem MAA Üniversitesi, İstanbul

**Uzm. Dr. Aysel ÖZKAYNAK**

Acibadem Altunizade Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

**Prof. Dr. Barış ATA**

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.

**Uzm. Dr. Bekir TELEK**

Rize Kaçkar Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

**Dr. Alara ALTINTAŞ**

Tıpta Uzmanlık Öğrencisi, Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.

**Doç. Dr. Fatma KETENCİ GENCER**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Gaziosmanpaşa, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.

**Prof. Dr. Engin ORAL**

Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., Umea Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bilimler, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.

**Doç. Dr. Mustafa KAPLANOĞLU**

Medicalpark Adana Hastanesi, Prof. Dr.M.Turan Çetin Kadın Kadın Sağlığı ve Tüp Bebek Merkezi

**Uzm. Dr. Havva Sevde TAHA**

Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

**Doç. Dr. Çağlar ÇETİN**

LİV Hospital Vadistanbul, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

**Prof. Dr. Ahmet Barış GÜZEL**

Özel Muayenehane

**Dr. Öğr. Üyesi Batuhan ASLAN**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.

**Doç. Dr. Meltem SÖNMEZER**

Lokman Hekim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.

**Prof. Dr. Murat SÖNMEZER**

Ankara Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.

**Prof. Dr. Müzeyyen Gülnur ÖZAKŞİT**

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

**Uzm. Dr. Eda ÜREYEN ÖZDEMİR**

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü

**Prof. Dr. Özlem SEÇİLMİŞ**

Özel Muayenehane

**Prof. Dr. Seyit Temel CEYHAN**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.

**Prof. Dr. Pinar ÇAĞLAR AYTAÇ**

Adana Dr Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD Reprodüktif Endokrinoloji ve Tüp Bebek Kliniği

**Dr. Öğr. Üyesi Selçuk YETKİNEL**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.

**Op. Dr. Sonay ÖZTAŞ**

Anka Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum

**Prof. Dr. Erhan ŞİMŞEK**

Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.

**Öğr. Gör. Dr. Bahadır KOŞAN**

Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.

**Prof. Dr. Işıl KASAPOĞLU**

Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.

**Dr. İpek Betül ÖZÇİVİT ERKAN**

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi-Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.

**Prof. Dr. Levent M. ŞENTÜRK**

İstanbul Medipol Üniversitesi, Uluslararası Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi-Kadın Hastalıkları ve Doğum (emekli öğretim üyesi)

**Prof. Dr. Ahmet KALE**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sancaktepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

**Op. Dr. Fatma Nur TÜYSÜZOĞLU**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sancaktepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi

**Prof. Dr. Pinar ÇAĞLAR AYTAÇ**

Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.

**Doç. Dr. Sebnem ALANYA TOSUN**

Trabzon Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.

**Dr. Öğr. Üyesi Melis Gökçe KOÇER YAZICI**

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.

**Prof. Dr. Erkut ATTAR**

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.

**Doç. Dr. Burak ELMAS**

Acıbadem Maslak Hastanesi - Üremeye Yardımcı Tedaviler Merkezi

**Prof. Dr. Bülent TIRAŞ**

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.

**Doç. Dr. Sabri Berkem ÖKTEN**

Acıbadem Kozyatağı Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

**Prof. Dr. Süheyl ÖKTEN**

Özel Klinik

**Prof. Dr. Gürkan BOZDAĞ**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD. (Emekli Öğretim Üyesi)

**Dr. Öğr. Üyesi Gonca ÖZTEN**

Bahçeci Sağlık Grubu

**Op. Dr. Sümeyye MERMİ**

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
ÜYTE Kliniği

**Prof. Dr. Mustafa ÖZTÜRK**

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
ÜYTE Kliniği

**Doç. Dr. M. Funda Cevher AKDULUM**

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın  
Hastalıkları ve Doğum AD., Reprodüktif  
Endokrinoloji ve İnfertilite BD.

**Doç. Dr. Erhan DEMİRDAĞ**

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın  
Hastalıkları ve Doğum AD., Reprodüktif  
Endokrinoloji ve İnfertilite BD.

**Uzm. Dr. Fulya Deniz GEÇER**

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın  
Hastalıkları ve Doğum AD., Reprodüktif  
Endokrinoloji ve İnfertilite BD.

**Prof. Dr. Mesut ÖKTEM**

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın  
Hastalıkları ve Doğum AD. Reprodüktif  
Endokrinoloji ve İnfertilite BD.

**Doç. Dr. Elif MEŞECİ**

Acıbadem Kozyatağı Hastanesi Kadın  
Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Tüp Bebek  
Merkezi

**Prof. Dr. Cem FIÇICIOĞLU**

Acıbadem Kozyatağı Hastanesi Kadın  
Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Tüp Bebek  
Merkezi Başkanı

**Prof. Dr. Kaan AYDOS**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD.

**Prof. Dr. Oya Sena AYDOS**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi  
Biyoloji AD.

**Prof. Dr. Selahittin ÇAYAN**

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD.

**Prof. Dr. Ahmet Hakan HALİLOĞLU**

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD.

**Uzm. Dr. Merve ÖNDER**

Bilecik Bozüyük Devlet Hastanesi,  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

**Prof. Dr. İsmail GÜLER**

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın  
Hastalıkları ve Doğum AD.

**Prof. Dr. Mustafa BAHÇECİ**

Bahçeci Sağlık Grubu

**M. Sc. Ph.D. Necati FINDIKLI**

Erasmus Hastanesi, Kadın Hastalıkları  
ve Doğum Bölümü Fertilite Kliniği, IVF  
Laboratuvarı

**Prof. Dr. Evrim ÜNSAL**

Mikrogen Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi,  
Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Tıbbi Genetik AD.

**Prof. Dr. Volkan BALTACI**

Tıbbi Genetik Uzmanı, GenART Tüp Bebek  
Merkezi Klinik Direktörü

**Uzm. Dr. Elif ÜNSAL**

Uzm. Embriyolog, GenART Tüp Bebek  
Merkezi Embriyoloji Laboratuvar Sorumlusu

**Prof. Dr. Serdar CEYLANER**

Lokman Hekim Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
Tıbbi Genetik AD., İntergen Genetik ve Nadir  
Hastalıklar Tanı, Araştırma ve Uygulama  
Merkezi

**Dr. Öğr. Üyesi Rıdvan Seçkin ÖZEN**

İstanbul Genetik Grubu, Beykent Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD.

**Prof. Dr. Cihan ÇETİN**

Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın  
Hastalıkları ve Doğum AD.

**Prof. Dr. Murat ÖZEKİNCİ**

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.

**Prof. Dr. Ümit İNCEBOZ**

Özel İrenbe Tüp Bebek ve Kadın Hastalıkları ve Doğum Tıp Merkezi

**Op. Dr. Salih YILMAZ**

Özel Alle Klinik, İstanbul

**Dr. Haluk Emre ÖZEN**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.

**Dr. Berkay DELİKAYA**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.

**Prof. Dr. R. Emre OKYAY**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.

**Doç. Dr. Yavuz Emre ŞÜKÜR**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.

**Prof. Dr. Batuhan ÖZMEN**

Ankara Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.

**Prof. Dr. Ebru Ö. TAVMERGEN**

Tavmergen Tüp Bebek Merkezi

**Doç. Dr. Feride KARACAER**

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD.

**Prof. Dr. Hakkı ÜNLÜGENÇ**

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD.

**Prof. Dr. Rukset ATTAR**

Yeditepe Üniversitesi Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.

**Prof. Dr. Ulaş FİDAN**

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi U.Y.T.E. Kliniği

**Op. Dr. Serap ÖZKAN**

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi U.Y.T.E. Kliniği

**Prof. Dr. L. Cem DEMİREL**

Acıbadem Ataşehir Hastanesi IVF Bölümü

**Doç. Dr. Mete İŞIKOĞLU**

Gelecek Tüp Bebek Merkezi

**Op. Dr. Merve ATEŞ**

Çubuk Halil Şıvgın Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

**Prof. Dr. Ahmet ERDEM**

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

**Prof. Dr. Bülent BAYSAL**

Özel Muayenehane

**Doç. Dr. Gülşen DOĞAN DURDAĞ**

Çubuk Halil Şıvgın Devlet Hastanesi

**Prof. Dr. Hüsnü ÇELİK**

Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.

**Prof. Dr. Tülay İREZ**

İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD.

**Dr. Özlem OKUTMAN**

Hôpital Erasme-ULB: Bruxelles

**Prof. Dr. Cem KORKMAZ**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD.

**Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Caner ÖZER**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD.

**Prof. Dr. Başak BALABAN**

Amerikan Hastanesi IVF Laboratuvarı

**Embriyolog İpek KELEŞ**

Koç Üniversitesi Hastanesi,  
Tüp Bebek ve Üreme Sağlığı Merkezi

**Dr. Öğr. Üyesi Sevtap GÖKALP**

Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Histoloji ve Embriyoloji AD.

**Dr. Öğr. Üyesi Hale BAYRAM**

Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Histoloji ve Embriyoloji AD.

**Prof. Dr. Sait POLAT**

Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi Histoloji  
ve Embriyoloji AD.

**Doç. Dr. Sema POLAT**

Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi Anatomi  
AD.

**Dr. Öğr. Üyesi Gülfidan COŞKUN**

Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi Histoloji  
ve Embriyoloji AD.

**Dr. Halil RUSO**

Avenues Üreme Merkezi

**Embriyolog Semra SERTYEL**

A life Hospital

**Uzm. Dr. Deniz Ekin ERBAŞ**

Ankara Etlik Şehir Hastanesi, İmmünoloji ve  
Alerji Kliniği

**Dr. Sibel BULGURCUOĞLU KURAN**

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi,  
Tıbbi Genetik AD.

**M.Sc. Hakan Kadir YELKE**

Memorial Şişli Hastanesi

**MSc. Yeşim KUMTEPE ÇOLAKOĞLU**

Memorial Şişli Hastanesi, IVF Laboratuvarı

**Msc, Phd. Caroline PİRKEVİ ÇETİNKAYA**

Memorial Şişli Hastanesi, IVF Laboratuvarı

**Embriyolog Dr. Fırat ŞAHİN**

Prof. Dr. M. Turan Çetin Tüp Bebek Merkezi

**Biyolog İlker ELMAS**

Prof. Dr. M. Turan Çetin Tüp Bebek Merkezi

**Dr. Öğr. Üyesi Oya ALAGÖZ**

Yeditepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi  
AD.

**Prof. Dr. Bülent AYAS**

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tüp Bebek  
Merkezi

**Dr. Öğr. Üyesi Adem KOCAMA**

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
Histoloji-Embriyoloji AD.

**Arş. Gör. Kübra TOKER**

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
Histoloji-Embriyoloji AD.

**Dr. Öğr. Üyesi Cihan ÇAKIR**

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Histoloji ve Embriyoloji AD.

**Dr. Ayşin Akıncı BAK**

Bower Hospital Tüp Bebek Ünitesi

**Uzm. Dr. Derya ÖZDEMİR TAŞ**

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Üremeye  
Yardımcı Tedavi Merkezi, Embriyoloji  
Laboratuvarı

**Uzm. Dr. Yasemin YÜKSEL**

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Üremeye  
Yardımcı Tedavi Merkezi, Embriyoloji  
Laboratuvarı

**Uzm. Dr. Murat TAŞ**

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Üremeye  
Yardımcı Tedavi Merkezi, Embriyoloji  
Laboratuvarı

**Öğr. Gör. Dr. Esra KARABAY**

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD

**Öğr. Gör. Dr. Derya Deniz ERCAN**

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD

**Doç. Dr. Enver Kerem DİRİCAN**

Akdeniz Üniversitesi Sağlık Uygulama ve  
Araştırma Hastanesi Üremeye Yardımcı  
Tedaviler Merkezi

**Uzm. Dr. Süleyman EROL**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, T.C. Sağlık  
Bakanlığı Gülhane Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi, Üremeye Yardımcı Tedaviler  
Merkezi

**Prof. Dr. Lale KARAKOÇ**

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
Histoloji ve Embriyoloji AD., Hacettepe  
Üniversitesi Hastaneleri, Üremeye Yardımcı  
Tedaviler Merkezi

**Op. Dr. Samet BAYRAK**

Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı, TJOD  
Yönetim Kurulu Üyesi

**Uzm. Dr. Av. Cengiz BAYRAM**

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı,  
Avukat, Özel Hukuk Bilim Uzmanı, Dr Hukuk  
Ofisi

**Prof. Dr. Bahar USLU**

ABD Eğitim Komisyonu

**Doç. Dr. Elif Gökür TOPÇU**

Şişli Kolan International Hastanesi

# Dünyada IVF'in Tarihçesi

*Erol TAVMERGEN*<sup>1</sup>  
*Ferruh ACET*<sup>2</sup>

## GİRİŞ

İnfertilite, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından en az 12 ay düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebelik oluşmaması olarak tanımlanmıştır(1). İn Vitro Fertilizasyon (IVF) uygulamaları infertilite tedavisinde yeni bir dönüm noktası, birçok hasta için ise umut kaynağı haline gelmiştir. IVF öncesi dönemde çocuk istemi ile gelen hastalara hekimlerin sunabildikleri tedavi imkanları çok kısıtlı kalmaktaydı. 25 Temmuz 1978 tarihinde laboratuvar koşullarında fertilize edilen ve dünyanın ilk tüp bebeği olarak da bilinen Louise Brown canlı olarak dünyaya gelmesi infertilite tedavisinde çığır açmıştır. Louise Brown'un doğumu o gün e kadar infertilite problemi olan çiftler için bir umut ışığı olması kadar infertilite ile ilgilenen hekimler ve bilim insanları için de bir heyecan kaynağı olmuştur(2).

Bu doğumdan sonra zaman içerisinde IVF tedavileri laboratuvarında yarı deneysel bir tekniktен, gerçekleşen onlarca bilimsel çalışmalar sonrasında yaygın kullanılan ve başarılı bir tedavi haline geldi. Günümüzde Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) 15-49 yaş arası 8 kadından 1 tanesi infertilite tedavisi için sağlık kuruluşlarına başvurmaktadır (3). Halen ABD'deki doğumla-

rın %5'i IVF ile elde edilen gebelikler sonucunda elde edilmektedir (4).

Her ne kadar yapılan bilimsel çalışmalar ilk önceleri infertilite tedavisi amacıyla yapılmış olsa da zaman içerisinde çok daha farklı konularda da insanlara hizmet sağlayan modern tıbbın çok önemli bir dalı haline gelmiştir. İnsan embriyoları üzerinde yapılan araştırmalar ve bu esnada meydana gelen teknolojik gelişmeler sayesinde insan üremesi moleküler ve fizyolojik düzeyde incelenmiş ve çok daha iyi anlaşılmıştır(2,5).

## İLK DENEYİMLER

1838'de Alman botanikçi Matthias Jakob Schleiden, *Müller'in Anatomik, Fizyolojik ve Bilimsel Tıp Dergisi*'nde (Berlin'den yayımlanan) "Beitrag zur Phytogenesis" adlı eserini yayımladı. Schleiden'in çalışması, hayvanlar ve bitkiler alemlerine ortak olan temel birimi arama sürecinde önemli bir adımdı. Bitkilerin bireysel hücrelerin bir araya gelmiş halleri olduğunu düşünen Schleiden, bitki hücresine dair bir inceleme yayımladı; çalışmasına hücre çekirdeğiyle başladı (hücre çekirdeğini 1832'de botanikçi Robert Brown keşfetmişti) ve ardından hücrenin oluşumundaki

<sup>1</sup> Prof. Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., etavmergen@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-5321-7033

<sup>2</sup> Doç. Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tüp Bebek Merkezi acetferruh@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0003-0628-0368

- Laparoskopi yerine Ultrason rehberliğinde oosit toplanması teknikleri geliştirildi.
- -196°C'de embryo kriyoprezervasyonu teknikleri geliştirildi.
- Hormonal stimülasyon protokolleri geliştirildi.
- Assisted embryo hatching teknikleri geliştirildi.
- PGT geliştirildi.

2018 IVF ile doğan bebek sayısı 8 milyonu aştı(34).

## ■ GÜNCEL DURUM (FREEZING, ICSI, PGT, HLA, CANCER)

Tüp bebek tedavisinin Türkiye'deki tarihsel yolculuğuyusa 1988 yılında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümünde başlamıştır. Prof. Dr. Refik Çapanoğlu, Prof. Dr. Erol Tavmergen ve Prof. Dr. Ege Nazan Tavmergen Göker'in çalışmalarıyla, Türkiye'de ilk tüp bebek merkezi 1988 yılında açılmıştır. 18 Nisan 1989 yılında ise Ege Üniversitesi Aile Planlaması İnfertilite Araştırma ve Uygulama Merkezi Türkiye'deki ilk tüp bebek uygulamasını gerçekleştirmiş ve Türkiye'nin ilk tüp bebeği Ece Çokar dünyaya gelmiştir.

IVF uygulamaları dünya çapında giderek yaygınlaşan tıbbi bir uygulama haline gelmektedir. Bu giderek artan yaygınlaşma aynı zamanda bilimsel alanda IVF tedavilerinin kabul gördüğünü de göstermektedir. İlk başlarda tubal infertiliteyi tedavi etmek için uygulanmasına rağmen zaman içinde meydana gelen değişim ve teknolojik ilerlemeler sayesinde erkek infertilitesi, ovulasyonla ilgili kusurlar ve düşük over rezervi gibi infertilite ile ilgili konularda da tedavi protokolleri içerisine girmiştir. Hatta diğer tıbbi alanlarda uygulanan tedavilerin de bir parçası olmuştur. Örnek verecek olursak onkofertilite IVF uygulamalarının ilk amacının çok dışında kalmasına rağmen gonadotoksik kemoterapi alacak bireylerde doğurganlığın korunmasında rutin uygulama haline gelmiştir(35).

IVF uygulamalarının deneysel uygulamalar olmaktan yaygın bir tıbbi uygulama haline dönmesine zaman içerisinde gelişen laboratuvar teknikleri, klinik protokoller ve genetik testler gibi tamamlayıcı teknolojilerin entegrasyonu da katkı sağlamıştır(36).

Sonuç olarak IVF teknolojilerinin güncel durumu ve zaman içerisindeki gelişimi son özellikle 50 yıllık süreçte modern tıbbın en önemli başarılarından birisi olmuştur. Halen yeryüzünde 2018'e kadar 40 yıllık süre içerisinde 8 milyondan fazla kadın IVF ile tedavi sonrası doğum yapmıştır(25).

## ■ KAYNAKLAR

1. Infertility [Internet]. [a.yer 25 Nisan 2025]. Erişim adresi: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility>
2. Fishel S. First in vitro fertilization baby—this is how it happened. *Fertil Steril*. 01 Temmuz 2018;110(1):5-11.
3. Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and Management of Infertility: A Review. *JAMA*. 06 Temmuz 2021;326(1):65-76.
4. Sunderam S, Kissin DM, Zhang Y, Jewett A, Boulet SL, Warner L, vd. Assisted Reproductive Technology Surveillance — United States, 2018. *MMWR Surveill Summ*. 18 Şubat 2022;71(4):1-19.
5. Hart RJ. Physiological Aspects of Female Fertility: Role of the Environment, Modern Lifestyle, and Genetics. *Physiol Rev*. Temmuz 2016;96(3):873-909.
6. III. Preliminary note on the transplantation and growth of mammalian ova within a uterine foster-mother. *Proc R Soc Lond*. 31 Aralık 1891;48(292-295):457-8.
7. Heape W, Sedgwick A. Ovulation and degeneration of ova in the rabbit. *Proc R Soc Lond Ser B Contain Pap Biol Character*. Ocak 1997;76(509):260-8.
8. Pincus G, Enzmann EV. THE COMPARATIVE BEHAVIOR OF MAMMALIAN EGGS IN VIVO AND IN VITRO : I. THE ACTIVATION OF OVARIAN EGGS. *J Exp Med*. 01 Kasım 1935;62(5):665-75.
9. Pincus G, Saunders B. The comparative behavior of mammalian eggs in vivo and in vitro. VI. The maturation of human ovarian ova. *Anat Rec*. 1939;75(4):537-45.
10. Menkin MF, Rock J. In Vitro Fertilization and Cleavage of Human Ovarian Eggs. *Am J Obstet Gynecol*. 01 Ocak 1948;55(3):440-52.
11. Rock J, Menkin MF. In Vitro Fertilization and Cleavage of Human Ovarian Eggs. *Science*. 04 Ağustos 1944;100(2588):105-7.
12. Chang MC. Fertilizing Capacity of Spermatozoa deposited into the Fallopian Tubes. *Nature*. Ekim

- 1951;168(4277):697-8.
13. Austin CR. Observations on the penetration of the sperm in the mammalian egg. *Aust J Sci Res Ser B Biol Sci.* Kasım 1951;4(4):581-96.
  14. Chang MC. Fertilization of Rabbit Ova in vitro. *Nature.* Ağustos 1959;184(4684):466-7.
  15. Chang MC. Fertilizing Capacity of Spermatozoa deposited into the Fallopian Tubes. *Nature.* Ekim 1951;168(4277):697-8.
  16. Yanagimachi R, Chang MC. Fertilization of Hamster Eggs in vitro. *Nature.* Ekim 1963;200(4903):281-2.
  17. Edwards RG. MATURATION IN VITRO OF HUMAN OVARIAN OOCYTES. *The Lancet.* 06 Kasım 1965;286(7419):926-9.
  18. Edwards RG, Steptoe PC, Purdy JM. Fertilization and Cleavage in vitro of Preovulator Human Oocytes. *Nature.* Eylül 1970;227(5265):1307-9.
  19. Yanagimachi R. THE MOVEMENT OF GOLDEN HAMSTER SPERMATOZOA BEFORE AND AFTER CAPACITATION. 01 Ekim 1970 [a.yer 25 Nisan 2025]
  20. Edwards RG, Donahue RP, Baramki TA, Jones HW. Preliminary attempts to fertilize human oocytes matured in vitro. *Am J Obstet Gynecol.* 15 Eylül 1966;96(2):192-200.
  21. Kretzer DD, Dennis P, Hudson B, Leeton J, Lopata A, Outch K, vd. TRANSFER OF A HUMAN ZYGOTE. *The Lancet.* 29 Eylül 1973;302(7831):728-9.
  22. Steptoe PC, Edwards RG. BIRTH AFTER THE REIMPLANTATION OF A HUMAN EMBRYO. *The Lancet.* 12 Ağustos 1978;312(8085):366.
  23. Ma Kamel R. Assisted Reproductive Technology after the birth of Louise Brown. *Gynecol Obstet* [İnternet]. 2013 [a.yer 25 Nisan 2025];03(03). Erişim adresi: <https://www.omicsonline.org/assisted-reproductive-technology-after-the-birth-of-louise-brown-2161-0932.1000156.php?aid=16043>
  24. Jean Cohen, Alan Trounson, Karen Dawson, Howard Jones, Johan Hazekamp, Karl-Gösta Nygren, Lars Hamberger, The early days of IVF outside the UK, *Human Reproduction Update*, Volume 11, Issue 5, September/October 2005, Pages 439–460, <https://doi.org/10.1093/humupd/dmi016>
  25. Adamson GD, Creighton P, Mouzon J de, Zegers-Hochschild F, Dyer S, Chambers GM. How many infants have been born with the help of assisted reproductive technology? *Fertil Steril* [Internet]. 11 Şubat 2025 [a.yer 25 Nisan 2025];0(0). Erişim adresi: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(25\)00085-8/abstract](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(25)00085-8/abstract)
  26. Jones HW, Jones GS, Andrews MC, Acosta A, Bundren C, Garcia J, vd. The program for in vitro fertilization at Norfolk\*. *Fertil Steril.* 01 Temmuz 1982;38(1):14-21.
  27. Garcia JE, Jones GS, Acosta AA, Wright G. Human menopausal gonadotropin/human chorionic gonadotropin follicular maturation for oocyte aspiration: Phase II, 1981. *Fertil Steril.* 01 Şubat 1983;39(2):174-9.
  28. Wolf LJ. Ovulation Induction. *Clin Obstet Gynecol.* Aralık 2000;43(4):902.
  29. Chian RC, Buckett WM, Too LL, Tan SL. Pregnancies resulting from in vitro matured oocytes retrieved from patients with polycystic ovary syndrome after priming with human chorionic gonadotropin. *Fertil Steril.* Ekim 1999;72(4):639-42.
  30. Priou G, Colleu D, Rio M, Vialard J, Bouchet JL, Arvis P. [Intratubal transfer of an embryo or a zygote. (TET or GIFT) Past, present and future? Comparative study of tubal embryo transfer (TET) versus in vitro fertilization]. *Rev Fr Gynecol Obstet.* 15 Şubat 1991;86(2):85-9.
  31. Dellenbach P, Nisand I, Moreau L, Feger B, Plumere C, Gerlinger P. Transvaginal sonographically controlled follicle puncture for oocyte retrieval. *Fertil Steril.* 01 Kasım 1985;44(5):656-62.
  32. El Tokhy O, Kopeika J, El-Toukhy T. An update on the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. *Womens Health.* Eylül 2016;12(5):496-503.
  33. Asada Y. Evolution of intracytoplasmic sperm injection: From initial challenges to wider applications. *Reprod Med Biol.* 2024;23(1):e12582.
  34. ScienceDaily [Internet]. [a.yer 26 Nisan 2025]. More than 8 million babies born from IVF since the world's first in 1978. Erişim adresi: <https://www.sciencedaily.com/releases/2018/07/180703084127.htm>
  35. Gupta D, Singh S, Shukla S, Shrivastava S. Oncofertility: Treatment options from bench to bedside. *Cancer Pathog Ther.* 13 Mayıs 2023;1(4):284-9.
  36. Gudapati S, Chaudhari K, Shrivastava D, Yelne S. Advancements and Applications of Preimplantation Genetic Testing in In Vitro Fertilization: A Comprehensive Review. *Cureus.* 16(3):e57357.

# Türkiyede IVF'in Tarihçesi

*M. Turan ÇETİN<sup>1</sup>*

## GİRİŞ

Türkiye ve Dünya tarihinde 1978 dikkat çekici bir yıldır. Vucut dışında insan gametlerinin döllenebileceğini ve oluşan embriyonun gelişip annede fetüsü oluşturacağı ve bu şekilde canlı doğumun mümkün olabileceğinin gösterilmesi ile 1978 yılı Dünya da, Üreme alanında bir devrimin başlangıç yılı kabul edilmişti.

1978 de başlayan IVF yolu, 47 yıl da çok ilerlemiş olmasına rağmen hala eve giden bebek oranında %25 leri geçememekteyiz. Daha çok yolumuz olacağı kesin. IVF bulunmadan önce elimizde Mikrocerrahi ile fertilitite düzeltilmeye çalışılmıştı. Ama hastaya IVF mi? Tubal mikrocerrahi mi? diye sorduğumuz da hastaların büyük çoğunluğu IVF tercih etmeye başladı ve bu istek gittikçe arttı. Buğüne kadar Dünya da 13 milyonun üstünde IVF bebeğinin doğduğunu düşünürsek, IVF in dünyada ve Ülkemizde çocuğu olmayan çiftlere verdiği katkıyı göz ardı etmek mümkün değil. IVF teki bu gelişme Dünyaya da ve Türkiye de de hepimiz için son derece heyecan verici olmuş ve olmaya devam edecektir.

## TÜRKİYE'DE IVF'İN TARİHÇESİ

Dünyanın ilk tüp bebeği olan Louise Brown, 1978 yılında İngiltere'de dünyaya geldi. Dünyada

tüp bebek gelişmeleri büyük bir hızla sürerken, Türkiye de bu gelişmelerin gerisinde kalmadı. İlk hamle olarak Sağlık Bakanlığı tarafından oluşturulan bir ekiple hazırlanan İlk tüp bebek yönetmeliği, 21 Ağustos 1987 de Resmi Gazetede yayınlandı. Bu ilk yönetmelikten sonra hizmet verecek personelin eğitim sürecini belirleyecek ve denetleyecek sertifikasyon programı ise 2010 yılında yürürlüğe giren "Üremeye Yardımcı Tedavi Uygulamaları ve Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezleri Yönetmeliği" ile yasal bir zemine kavuşturulmuştur. Bu tarihten itibaren hekimler ile embriyologlar için sertifikasyon süreci zorunlu hale getirilmiştir. 1987 de Resmi Gazetede yayınlanan ilk Üremeye yardımcı tedavi merkezleri (UYTEM) yönetmeliğinde, yurt dışında tüp bebek eğitimi alan kişiler (Klinisyen ve Embriyologlar), Sağlık Bakanlığında belgelerini onaylatarak, Merkez sorumlusu ve Laboratuvar sorumlusu olarak Tüp Bebek merkezlerini kurma ve çalıştırma imkanı kazanıyorlardı.

Dünyanın ilk tüp bebeğinin doğumundan 9 yıl sonra çıkarılan, Türkiye'deki ilk 21 Ağustos 1987 tarihli resmi gazetede yayınlanan Ü.Y.T.M. yönetmeliğini, tarihsel değeri olduğu için aşağıda sunmaktayım.

Bebek sahibi olamayanların başlıca umudu olan tüp bebek tedavisinin Türkiye'deki tarihsel

<sup>1</sup> Prof. Dr., Özel Prof.Dr. M. Turan Çetin Tüp Bebek Merkezi, mtcetin@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0003-4048-4882

ekipteki **Prof Dr. Murat Sönmezer**, Emb.Doç Dr. Sinan Özkavukçu, Emb. Ebru İbiş tarafından Türkiye'de ilk over doku dondurma yöntemi gerçekleştirilmiştir.

Günümüzde Türkiye'de yaklaşık 178 tüp bebek merkezi bulunduğu düşünülmektedir. Bunlar; Üniversiteler, Sağlık Bakanlığına bağlı eğitim hastaneleri, Özel Hastaneler ve Yalnızca tüp bebek hizmeti vermek üzere açılmış özel müstakil merkezler den oluşmaktadır.

Türkiye'de tüp bebek tedavisi dünyaya nazar 10 yıl geriden başlamasına rağmen, ülkemizde IVF, dünyanın en ileri ülkeleri ile yarışır konuma gelmiştir. 47 yıl önce gebelik oranları %10-15 civarındayken, günümüzde bu oran uygun bir çift için yaklaşık % 45-55 aralığındadır. Türkiye'de yaklaşık 1 milyon 200 bin çiftin, tüp bebek tedavisi veya buna bağlı teknolojiyi kullanması gerekmektedir. Ülkemizde tüp bebek tedavisindeki olumlu gelişmeler, sadece Türkiye içerisinde uygulama artışına neden olmamış aynı zamanda yurt dışından da hastaların gelişine olanak sağlamıştır.

Tüp bebek merkezlerinin açılması ile beraber, diğer farklı ülkelerde yapıldığı gibi, çeşitli yasal düzenlemeler ve kısıtlamalar yapılmıştır. 25 Mayıs 2007 senesinden bu yana Tüp Bebek tedavilerinin devlet tarafından desteklenmesi tekrar düzenlenmiş ve yaygınlaştırılmıştır. Bu desteğe göre S.G.K.' ya bağlı çalışan çiftler SGK bünyesinde SUT alanında, Emekli Sandığı'na bağlı çalışanlar ise Maliye Bakanlığı bünyesinde BUT alanında incelenerek özel merkezler dahil her türlü tüp

bebek merkezine başvuru hakkı kazanmıştır.

Bu arada, Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü Bünyesinde Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezleri Yönetmeliği ilk olarak 21/8/1987 de resmi gazetede yayınlandıktan sonra, bugüne kadar yönetmelikler çeşitli konularda günün şartlarına göre güncellenerek, değişik yıllarda zaman zaman değişime uğramıştır.

Burada tarihsel değeri olduğu için yukarıda ilk yönetmeliği görmekteyiz. 2010 yılında bir değişiklik daha geçirdi ve en son değişikliğin olduğu **30/9/ 2014** tarihinde Resmi Gazetede yayınlanan **ÜREMEYE YARDIMCI TEDAVİ UYGULAMALARI VE ÜREMEYE YARDIMCI TEDAVİ MERKEZLERİ HAKKINDA YÖNETMELİĞİ (30/9/2014 – 29135) internet üzerinden görülebilir ve bugüne kadar günün şartlarına uygun olarak yapılan değişiklikleri buradan takip edebilirsiniz.**

## KAYNAKLAR

1. Jacques Cohen. How the Embryology Laboratory Has Changed. Fertility and Sterility.2018;vol 110, no2:189-190
2. David K. Gardner, D. Phil. Development of In Vitro Fertilization Culture media and the Importance of Blastocyst Transfer. Fertility and Sterility.2018;vol 110, no2:191-194
3. Gianpiero et al. The story of ICSI Fertility and Sterility.2018;vol 110, no2:195-197
4. Ana Cobo. Oocyte Cryopreservation for Elective Fertility Preservation Fertility and Sterility.2018;vol 110, no2:198-200
5. Lauren et al. IVF from Incubation to Injection. Fertility and Sterility.2018;vol 110, no2:205-206
6. Bruno et al., The Development and Evolution of Gonadotropins in Assisted Reproduction Technology, Fertil Steril, vol 110 no 2; page 255-263: 2018

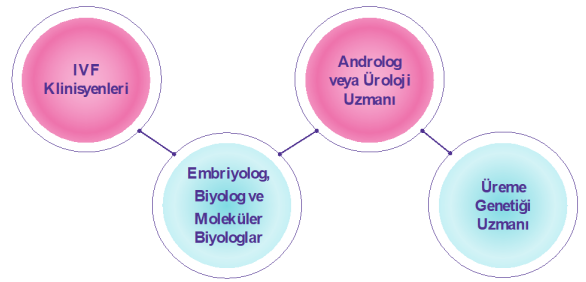
# Türkiye’de Klinisyenler için IVF Eğitimi şimdi nasıl? Nasıl olmalı

Semra KAHRAMAN <sup>1</sup>

İpek Nur BALIN DÜZGÜNER <sup>2</sup>

## GİRİŞ

Türkiye’de yaklaşık 3,9 milyon çift infertilite problemi yaşamaktadır. Bu sorunu yaşayan çiftlerde infertilite tanı ve tedavisinin uygun olarak yapılabilmesi gebeliğe ulaşma süresini kısaltacaktır. İnfertilite nedenlerinin doğru tanımlanabilmesi ve doğru tedavilerin uygulanabilmesi üreme endokrinolojisi ve üreme sağlığı konularında hekimlerin iyi eğitilmesi ile mümkündür. Üremeye yardımcı tedaviler (ÜYTE); doğru klinik uygulamalar ve teknolojik gelişmeler sayesinde implantasyon oranlarının belirgin şekilde artmasını sağlamıştır (1). IVF ile doğan bebek sayısının 13 milyon civarında olduğu tahmin edilmektedir. Bu gelişmeler klinik IVF, embriyoloji, androloji ve üreme genetiği alanlarındaki başdöndürücü gelişmeler sayesinde gerçekleşmektedir. Ancak bu dramatik gelişmeler IVF’in yukarıda bahsedilen her bir alt biriminin mükemmel ve koordineli çalışması ile mümkün olmaktadır. Başarılı IVF döngüsünün sağlanması ve sürekliliği IVF klinisyeni, embriyolog, biyolog, moleküler biyolog, androloji ve üreme genetiği uzmanlarının temel tıbbi bilgilerinin ve sürekli eğitimlerinin yeterli olması ile sağlanabilir (Şekil 1).



Şekil 1: IVF merkezinde multidisipliner çalışma modeli

Laboratuvar ve klinik uygulamalarda kalite kontrol süreçlerinin oluşturulması ve sürdürülmesi, işlemlerin güvenliği için kritik öneme sahip ayrı bir eğitim konusudur. Merkezin ÜYTE Ünite Sorumlusu Sağlık Bakanlığı tarafından onaylı, sertifika sahibi Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanıdır. Merkezde yapılan bütün tıbbi işlemlerden sorumlu olacağı için sadece klinik anlamda değil laboratuvar uygulamaları ve kalite kontrol işlemleri konusunda da eğitilmiş olmalıdır. IVF klinisyeni Şekil 2’deki tüm süreçlere dahil olmak zorunda olduğundan IVF eğitiminin bu süreçleri kapsıyor olması gerekmektedir.

<sup>1</sup> Prof. Dr., İstanbul Memorial Hastanesi, IVF ve Üreme Genetiği Merkezi Sorumlusu, semkahraman@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-2686-4240

<sup>2</sup> Dr., İstanbul Memorial Hastanesi, IVF ve Üreme Genetiği Merkezi, ipeknurbd@gmail.com, ORCID iD: 0000-00031-1157-6817

## 7. Hastalar İle Etkili İletişim Kurulabilmesi Konusunda Eğitim

İnfertil çiftlerin sıklıkla kaygı bozukluklarının olması, suçluluk hissi, öfke, depresyon, yalnızlık ve yabancılaşma gibi tedaviye uyumu güçleştiren durumlarının varlığı nedeni ile IVF klinisyeninin bu konularda süreci yönetebilme becerisine sahip olması önemlidir. Bu nedenle kadın doğum uzmanlarının yalnızca klinik süreçleri değil, aynı zamanda hastalarla etkili iletişim kurarak onları bilgilendirmeleri, süreç hakkında açıklayıcı ve empatik bir yaklaşım sergilemeleri büyük önem taşır. Güvene dayalı bir ilişki oluşturulması önemlidir. Mevcut sertifika programları bu eğitimlere yönelik bir yaklaşım sunamamaktadır. Eğitim programlarının, hasta ile empati kurabilme, çiftin beklentileri yönetebilme, çiftlerde güven oluşturabilme gibi iletişim becerilerini kazandıracak şekilde düzenlenmesi gerekmektedir.

## 8. Kalite Kontrolü ve Sürekliliği Eğitimi

IVF klinisyeninin öğrenmesi gereken en önemli konulardan birisi de kalite kontrolleri, kalite değerlendirmesi ve bu sürecin sürekliliğinin nasıl sağlanacağıdır. Kalite kontrolü eğitimi ve gerçekleştirilmesi için datanın nasıl eş zamanlı girildiği ve tüm IVF bölümü tarafından bu datanın kontrol edilebiliyor olması ve kalite kontrol süreçlerinden tüm ekibin nasıl haberdar olduğu konusunda yapılacak eğitimler klinisyenin konuya daha iyi hakim olmasını sağlayacağı gibi emniyet açısından da büyük önem taşımaktadır.

## 9. Etik ve Hukuki Yönden Eğitim

Tüp bebek uygulamaları, beraberinde önemli etik ve hukuki sorumlulukları birlikte getirmektedir. Gamet hücreleri ve embriyo freezing, bunların depolanma şekli, imhası, kayıtların doğru yapılabilmesi, embriyoda genetik tanı ve tanı doğruluğu için kullanılan kalite kontrolleri, etkinlik testleri, hasta bilgilerinin saklanması ve mahremiyeti, sperm, oosit veya embriyo karışıklığının nasıl önlenebileceği gibi etik ve hukuki sorunlara yol açan birçok konudan IVF klinisyeninin bilgi

sahibi olması gereklidir. Ortaya çıkabilecek herhangi bir sorunda klinisyende sorumlu olabileceği için etik ve hukuki yöndeki eğitimler önemlidir. Ayrıca IVF tedavisinde aydınlatılmış onam formlarının doğru şekilde alınması ve hastaların tüm süreç hakkında bilgilendirilmesi gerekmektedir. Eğitim alan hekimlerin hasta hakları ve veri gizliliği konularında nasıl bir yol izlemeleri gerektiği konusunda bilgi sahibi olmaları şarttır.

**Sonuç olarak,** Türkiye'de klinisyenlere yönelik IVF sertifika programının süresi ve kapsamı, uluslararası uygulamalarla karşılaştırıldığında geliştirilmesi gerekliliği ortaya çıkmaktadır. IVF eğitim programına kabul edilecek adayların titizlikle seçilmesi gerekmektedir. IVF eğitiminin perinatoloji ve jinekolojik onkoloji alanlarında olduğu gibi daha uzun süreli ve kapsamlı olması eğitimin kalitesini kesinlikle arttıracaktır. Ayrıca eğitim programının multidisipliner bir yaklaşımla genişletilmesi büyük önem taşımaktadır. Eğitim sisteminin uluslararası standartlar doğrultusunda güçlendirilmesi hem klinisyenlerin yetkinliğini artıracak ve hem de hasta güvenliğine önemli katkılar sağlayacaktır. Bu yönde yapılacak düzenlemelerin ülkemizdeki üreme sağlığı hizmetlerinin genel kalitesini olumlu yönde etkilemesi kaçınılmazdır.

## KAYNAKLAR

1. Niederberger C, Pellicer A, Cohen J, et al. Forty years of IVF. *Fertility and Sterility*. 2018; 110(2): 185 – 324. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.06.005.
2. T.C. Sağlık Bakanlığı. Üremeye Yardımcı Tedavi (ÜYTE) Merkezleri Yönetmeliği. *Resmi Gazete*. 21 Ağustos 1987, 19551. [Online] <https://www.lexpera.com.tr/resmi-gazete/metin/uremeye-yardimci-tedavi-uygulamaları-ve-uremeye-yardimci-tedavi-merkezleri-hakkında-yonetmelik-27513> [Accessed: 15th April 2025]
3. Üremeye Yardımcı Tedavi Uygulamaları Ve Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezleri Hakkında Yönetmelik. *Resmi Gazete*. 6 Mart 2010, 27513. [Online] <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2010/03/20100306-10.htm> [Accessed: 15th April 2025]
4. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology, and Practice Committee of the Society of Reproductive Biologists and Technologists. Minimum standards for practices offering assisted reproductive technologies: a commit-

- tee opinion. *Fertility and Sterility*. 2021;115(3):578-582. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.12.036.
5. Gambone JC, Segars JH, Cedars M, et al. Fellowship training and board certification in reproductive endocrinology and infertility. *Fertility and Sterility*. 2015;104(1):3-7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.04.039.
  6. **American Board of Obstetrics and Gynecology.** *Maintenance of Certification (MOC) program*. [Online] <https://www.abog.org/continuing-certification/application> [Accessed: 15th April 2025]
  7. **European Society of Human Reproduction and Embryology.** *ESHRE Certification in Reproductive Medicine*. [Online] <https://www.eshre.eu/Accreditation-and-Certification/Center-accreditation-of-sub-specialist-training/Fellowship-Examination> [Accessed: 15th April 2025]

# Temel İnfertilite Değerlendirmesi

*Ege Nazan TAVMERGEN GÖKER<sup>1</sup>*

## GİRİŞ

İnfertilite gerek sosyal, gerekse fiziksel, tıbbi ve mental açıdan bireysel ve toplumsal etkileri olan bir problemdir. Geçmişte 2 yıldır korunmadığı halde gebelik oluşmaması durumunda infertiliteden bahsedilirken günümüzde American Society of Reproductive Medicine (ASRM)'nin kılavuzlarında kadın yaşı 35 yaşın altında ise 12 aylık korunmasız süreçte gebelik oluşmaması halinde infertilite tetkiklerine başlanması önerilmektedir. Kadın yaşının 35'in üzerinde olması halinde ise bu süreç 6 ay olarak kabul edilmektedir. (1) Kadın yaşının 40 ve üzerinde olması halinde ise infertilite tetkiklerine başlamak için 6 ay beklenmemesi önerilmelidir. Ancak, öncesinden bilinen, erkek faktörü, kadın yaşının ileri olması, kadının over rezervinin düşük olması, geçirilmiş cerrahi işlemler gibi faktörlerin olması halinde bu süreç beklenmeden de tetkiklere başlanabilir. Genel olarak gebe kalma olasılığı ilk 6 ayda artar ve 1 yıl içerisinde maksimale ulaşır.

İnfertil çift birarada ele alınmalıdır. İnfertil çiftlerin %85'inde etiolojide bir sebep saptanabilmektedir.(2) Gerek kadının gerekse erkeğin tetkikleri birlikte yapılmalıdır.

## İNFERİL ÇİFTİN DEĞERLENDİRİLMESİ

### Kadının Değerlendirilmesi:

#### 1-Öykü:

Değerlendirmenin ilk ve en önemli bölümlerinden birisi çiftin öyküsünün detaylı ve doğru şekilde alınmasıdır. Özellikle akraba evliliği sorgulanmalıdır. Öyküde jinekolojik değerlendirme yanısıra genel sağlık değerlendirmesi de yapılmalıdır. Kadının geçirmiş olduğu sistemik hastalıklar var ise, örneğin tüberküloz (tbc), böbrek hastalıkları, kanser, diyabet, tiroid, otoimmün hastalıklar, kalp hastalığı gibi, bu durumlarda ilgili branşlarla gebe kalınmasına yönelik sorun olmadığı, medikal tedavi alınıyor ise gebeliğin kontraendike olup olmadığı ve gerekirse kullanılan ilaçlar ile ilgili doz ayarlaması konuları mutlaka konsülte edilmelidir. Jinekolojik öyküde ise özellikle, kadının yaşı, menstrüel öykü, geçirilmiş jinekolojik operasyon varlığı (endometriosis, dış gebelik, ovarial kist, uterus ile ilgili operasyonlar), geçirilmiş peritonit öyküsü var ise gebelikleri veya gebelik kayıpları sorgulanmalıdır. Ayrıca beslenme alışkanlığı, sigara, madde

<sup>1</sup> Prof. Dr., Ege Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., Ege Üniversitesi Rektörlüğü Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğü Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezi Sorumlusu, ege.tavmergen.goker@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-3196-1624

## Androlojik Değerlendirme:

Çiftlerin yaklaşık %35'inde Erkeğe ait infertilite problemi görülür. Erkeklerde sadece yapılan spermiyogram testi ile problemi bulmak kolay olacaktır. İlk spermiyogram sıkıntılı ise ikinci bir spermiyogram istenmelidir. İkisinin sonucuna göre karar verilmelidir. Spermiogramda sayı düşüklükleri veya anomaliler görülebilir. Ayrıca erkeklerde hormonal veya genetik bozukluklar söz konusu olabilir. (17). Rutin semen analizinin yanı sıra, dikkatli bir anamnez ve muayene yapılmalıdır. Azoospermi ve diğer bulguların varlığında öncelikle androlojik durum ele alınarak çifte planlanacak tedavi doğrultusunda diğer tetkikler planlanmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Infertility Workup for the Women's Health Specialist: ACOG Committee Opinion, Number 781. *Obstet Gynecol*; 2019 Jun; 133(6):e377-e384.
2. Carson SA, Amanda NK. **Diagnosis and Management of Infertility .A Review.** *JAMA*; 2021; 326(1):65-76. doi:10.1001/jama.2021.4788.
3. Hull MG. **Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: endocrinological and demographic studies.** *Gynecol Endocrinol*; 1987; Sep; 1(3):235-45.
4. Fauser BC, Van Heusden AM. Manipulation of human ovarian function: physiological concepts and clinical consequences. *Endocr Rev*; 1997 Feb; 18(1):71-106.
5. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, et al. ESHRE consensus on the definition of "poor response" to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition. *Hum Reprod*; 2011; 26:1616-24.
6. Westhoff C, Murphy P, Heller D. Predictors of ovarian follicle number. *Fertil Steril*; 2000 Oct; 74(4):624-8
7. Honore G.M.; Holden A.E, Schenken R.S. Pathophysiology and management of proximal tubal blockage. *Fertil Steril*; 1999; 71,785-795.
8. Coppus S F, Opmeer BC, Logan S et al The predictive value of medical history taking and Chlamydia IgG ELISA antibody testing (CAT) in the selection of subfertile women for diagnostic laparoscopy: a clinical prediction model approach. *Hum Reprod*; 2007; 22,1353-1358.
9. Pittaway, D.E. Winfield, A.C. Maxson, W. et al. Prevention of acute pelvic inflammatory disease after hysterosalpingography: efficacy of doxycycline prophylaxis. *Am J Obstet Gynecol*; 1983; 147,623-626.
10. Savelli L, Pollastri, P. Guerrini, M. et al. Tolerability, side effects and complications of hysterosalpingocontrast sonography (Hycosy) *Fertil Steril*; 2009; 29,1481-1486.
11. Seshadri S, El-Toukhy T, Douiri A, et al. Diagnostic accuracy of saline infusion sonography in the evaluation of uterine cavity abnormalities prior to assisted reproductive techniques: a systematic review and meta-analysis. *Human Reprod Update*; 2015; 21:262.
12. Wissam A: Diagnostic laparoscopy for unexplained subfertility: a comprehensive review, *JBRA Assisted Reproduction* 2022; 26(1); 145-152 doi: 10.5935/1518-0557.20210084
13. Bélisle S, Collins JA, Burrows EA, et al. The value of laparoscopy among infertile women with tubal patency. *J Soc Obstet Gynaecol Can*; 1996; 18:326-36.
14. Broeze KA, Opmeer BC, Van Geloven N. Are patient characteristics associated with the accuracy of hysterosalpingography in diagnosing tubal pathology? An individual patient data meta-analysis. *Hum Reprod Update*; 2011; 17:293-300. PMID: 21147835 DOI: 10.1093/humupd/dmq056.
15. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertil Steril*; 2012; 98:302.
16. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency: a committee opinion. *Fertil Steril*; 2015; 103:e27.
17. Odisho AY, Nangia AK, Katz PP, et al. Temporal and geospatial trends in male factor infertility with assisted reproductive technology in the United States from 1999-2010. *Fertil Steril*; 2014; 102(2):469-475. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.05.006 [PubMed: 24931206].

# A

## Hipotalamustan Salgılanan Hormonlar

Özlem MORALOĞLU TEKİN<sup>1</sup>  
Eda ÜREYEN ÖZDEMİR<sup>2</sup>

### GİRİŞ

Hipotalamus, beyindeki endokrin, metabolik ve limbik fonksiyonlar gibi birçok düzenleyici mekanizmayı kontrol eden önemli bir alandır. Hipotalamus fizyolojik homeostazı korumak için, hipofiz bezi, gonadlar ve adrenal bez gibi çeşitli endokrin organlarla koordinasyon halinde bulunur. Hipotalamusun bozukluğu, etkilenen bölgeye bağlı olarak farklı belirti ve semptomlara neden olabilir. Klinik belirtiler, etkilenen hipotalamik çekirdeklere ve işlevlerine bağlı olarak değişir. Üreme fizyolojisinin doğru ilerleyebilmesi için hipotalamo-hipofizer-ovaryan (HHO) aksın düzgün çalışması gerekmektedir. Hipotalamo-hipofizer-ovaryan aksta gelişen aksaklıklar nedeniyle birçok jinekolojik problem meydana gelebilir.

### ANATOMİ

Hipotalamus, beynin tabanında, talamusun altında ve optik kiazmanın üzerinde yer alan ve çok sayıda bedensel işlevi kontrol eden beyin bölgesidir (1). Yetişkin bir insanda yaklaşık 2,5 cm uzunluğunda ve yaklaşık 4 g ağırlığındadır. Ventral diensefalonun büyük bölümünü oluş-

turur, çekirdek adı verilen nöronal kümelerden oluşur ve aksonal uzantılar aracılığıyla birbiriy-le bağlantılıdır. Bu nöronların büyük bir kısmı hipotalamusun median eminens ya da tüberal bölge olarak adlandırılan alanında yer alır (1). Hipotalamusun median eminens bölgesi üçüncü ventrikülün üzerinde ve arkuat çekirdeğe bitişik olarak bulunan bölgedir. Hipotalamustan uzanan nöronların aksonal liflerinden oluşur. Hipotalamus, merkezi sinir sisteminin hemen hemen tüm bölümlerinden afferent sinyaller alır ve median eminense, posterior hipofize ve merkezi sinir sisteminin belirli bölgelerine efferent lifler gönderir.

Hipotalamus infundibulum aracılığıyla hipofiz bezi ile ilişkilidir. Hipofiz bezi farklı embriyolojik gelişime sahip olan arka hipofiz (nörohipofiz) ve ön hipofiz (adenohipofiz) bölümlerinden oluşur. Ön hipofiz bezinin uyarılması için doğrudan bir sinir bağlantısı olmaması nedeniyle bir sinyal iletimi veya bağlantısına ihtiyacı vardır. Hipotalamusta üst hipofiz arterlerin median eminens içinde oluşturduğu yoğun kapiller pleksus, ön hipofize doğru inen portal damarlara salınarak ön hipofiz beziyle hipotalamus arasında bağlantı kurar. Bu nedenle, ön hipofiz bezi, bu portal dolaşıma salınan ve portal kan yoluyla ön

<sup>1</sup> Prof. Dr., Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, ozlem.moraloglu@hotmail.com  
ORCID iD: 0000-0001-8167-3837

<sup>2</sup> Uzm. Dr., Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, eda.ureyen@gmail.com  
ORCID iD: 0000-0001-9636-9336

Günümüzde Kisspeptin PKOS hastalarında, hiperprolaktinemi olan hastalarda ve malignite tedavisinde kullanılabilir. PKOS hastalarında LH pikini indükleyerek ovulasyonu tetiklediği gösterilmiştir (48). Hiperprolaktinemi olan hastalarda Kisspeptin uygulamasıyla GnRH salınımı uyarılarak gonadotropin salgılanması sağlanmıştır (49). Ayrıca yüksek dozda kisspeptinin HHO aksını baskılaması nedeniyle, seks hormonuna bağlı malignitelerin tedavisinde kullanılabilir (50).

## KAYNAKLAR

- Braak H, Braak E. Anatomy of the human hypothalamus (chiasmatic and tuberal region). *Prog Brain Res.* 1992;93:3-14; discussion -6.
- Kelberman D, Dattani MT. Role of transcription factors in midline central nervous system and pituitary defects. *Endocr Dev.* 2009;14:67-82.
- Seeburg PH, Mason AJ, Stewart TA, et al. The mammalian GnRH gene and its pivotal role in reproduction. *Recent Prog Horm Res.* 1987;43:69-98.
- Millar RP. GnRHs and GnRH receptors. *Anim Reprod Sci.* 2005;88(1-2):5-28.
- Maggi R, Cariboni AM, Marelli MM, et al. GnRH and GnRH receptors in the pathophysiology of the human female reproductive system. *Hum Reprod Update.* 2016;22(3):358-381.
- Leung PC, Cheng CK, Zhu XM. Multi-factorial role of GnRH-I and GnRH-II in the human ovary. *Mol Cell Endocrinol.* 2003;202(1-2):145-153.
- Sower SA, Chiang YC, Lovas S, et al. Primary structure and biological activity of a third gonadotropin-releasing hormone from lamprey brain. *Endocrinology.* 1993;132(3):1125-1131.
- Kovacs M, Seprodi J, Koppan M, et al. Lamprey gonadotropin hormone-releasing hormone-III has no selective follicle-stimulating hormone-releasing effect in rats. *J Neuroendocrinol.* 2002;14(8):647-655.
- Fan NC, Jeung EB, Peng C, et al. The human gonadotropin-releasing hormone (GnRH) receptor gene: cloning, genomic organization and chromosomal assignment. *Mol Cell Endocrinol.* 1994;103(1-2):R1-6.
- Kraus S, Naor Z, Seger R. Intracellular signaling pathways mediated by the gonadotropin-releasing hormone (GnRH) receptor. *Arch Med Res.* 2001;32(6):499-509.
- Kaiser UB, Conn PM, Chin WW. Studies of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) action using GnRH receptor-expressing pituitary cell lines. *Endocr Rev.* 1997;18(1):46-70.
- Plant TM. Neuroendocrine control of the onset of puberty. *Front Neuroendocrinol.* 2015;38:73-88.
- Skorupskaite K, George JT, Anderson RA. The kisspeptin-GnRH pathway in human reproductive health and disease. *Hum Reprod Update.* 2014;20(4):485-500.
- DePaolo LV, King RA, Carrillo AJ. In vivo and in vitro examination of an autoregulatory mechanism for luteinizing hormone-releasing hormone. *Endocrinology.* 1987;120(1):272-279.
- Zimmer CA, Ehrmann DA, Rosenfield RL. Potential diagnostic utility of intermittent administration of short-acting gonadotropin-releasing hormone agonist in gonadotropin deficiency. *Fertil Steril.* 2010;94(7):2697-2702.
- Blumenfeld Z. Endocrine prevention of chemotherapy-induced ovarian failure. *Future Oncol.* 2016;12(14):1671-1674.
- Blumenfeld Z, Evron A. Preserving fertility when choosing chemotherapy regimens - the role of gonadotropin-releasing hormone agonists. *Expert Opin Pharmacother.* 2015;16(7):1009-1020.
- Engel JB, Schally AV. Drug Insight: clinical use of agonists and antagonists of luteinizing-hormone-releasing hormone. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007;3(2):157-167.
- Limonta P, Montagnani Marelli M, Mai S, et al. GnRH receptors in cancer: from cell biology to novel targeted therapeutic strategies. *Endocr Rev.* 2012;33(5):784-811.
- Tan O, Bukulmez O. Biochemistry, molecular biology and cell biology of gonadotropin-releasing hormone antagonists. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2011;23(4):238-244.
- Jackson IM. Thyrotropin-releasing hormone. *N Engl J Med.* 1982;306(3):145-155.
- Magner JA. Thyroid-stimulating hormone: biosynthesis, cell biology, and bioactivity. *Endocr Rev.* 1990;11(2):354-385.
- Bale TL, Vale WW. CRF and CRF receptors: role in stress responsivity and other behaviors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2004;44:525-557.
- Black PH. Stress and the inflammatory response: a review of neurogenic inflammation. *Brain Behav Immun.* 2002;16(6):622-653.
- Matsoukas MT, Spyroulias GA. Dynamic properties of the growth hormone releasing hormone receptor (GHRHR) and molecular determinants of GHRH binding. *Mol Biosyst.* 2017;13(7):1313-1322.
- Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, et al. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev.* 2000;80(4):1523-1631.
- Schultz W. Updating dopamine reward signals. *Curr Opin Neurobiol.* 2013;23(2):229-238.
- Stueven AK, Kayser A, Wetz C, et al. Somatostatin Analogues in the Treatment of Neuroendocrine Tumors: Past, Present and Future. *Int J Mol Sci.* 2019;20(12).
- Ampofo E, Nalbach L, Menger MD, et al. Regulatory Mechanisms of Somatostatin Expression. *Int J Mol Sci.* 2020;21(11).
- Gomes-Porras M, Cárdenas-Salas J, Álvarez-Escolá C. Somatostatin Analogs in Clinical Practice: a Review. *Int J Mol Sci.* 2020;21(5).
- Rogoza O, Megnis K, Kudrjavceva M, et al. Role of So-

- matostatin Signalling in Neuroendocrine Tumours. *Int J Mol Sci.* 2022;23(3).
32. Gábrriel R. Neuropeptides and diabetic retinopathy. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75(5):1189-1201.
  33. Perkinson MR, Kim JS, Iremonger KJ, et al. Visualising oxytocin neurone activity in vivo: The key to unlocking central regulation of parturition and lactation. *J Neuroendocrinol.* 2021;33(11):e13012.
  34. Ellis JA, Brown CM, Barger B, et al. Influence of Maternal Obesity on Labor Induction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Midwifery Womens Health.* 2019;64(1):55-67.
  35. Birnbaumer M. Vasopressin receptors. *Trends Endocrinol Metab.* 2000;11(10):406-410.
  36. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):304-377.
  37. Ceccatelli S, Eriksson M, Hökfelt T. Distribution and coexistence of corticotropin-releasing factor-, neurotensin-, enkephalin-, cholecystokinin-, galanin- and vasoactive intestinal polypeptide/peptide histidine isoleucine-like peptides in the parvocellular part of the paraventricular nucleus. *Neuroendocrinology.* 1989;49(3):309-323.
  38. Rostène WH. Neurobiological and neuroendocrine functions of the vasoactive intestinal peptide (VIP). *Prog Neurobiol.* 1984;22(2):103-129.
  39. Sarkar DK. Evidence for prolactin feedback actions on hypothalamic oxytocin, vasoactive intestinal peptide and dopamine secretion. *Neuroendocrinology.* 1989;49(5):520-524.
  40. Lam KS, Srivastava G, Lechan RM, et al. Estrogen regulates the gene expression of vasoactive intestinal peptide in the anterior pituitary. *Neuroendocrinology.* 1990;52(5):417-421.
  41. Bardrum B, Ottesen B, Fahrenkrug J, et al. Release of oxytocin and vasopressin by intracerebroventricular vasoactive intestinal polypeptide. *Endocrinology.* 1988;123(5):2249-2254.
  42. West A, Vojta PJ, Welch DR, et al. Chromosome localization and genomic structure of the KiSS-1 metastasis suppressor gene (KISS1). *Genomics.* 1998;54(1):145-148.
  43. Pinilla L, Aguilar E, Dieguez C, et al. Kisspeptins and reproduction: physiological roles and regulatory mechanisms. *Physiol Rev.* 2012;92(3):1235-1316.
  44. Jiang Y, Berk M, Singh LS, et al. KiSS1 suppresses metastasis in human ovarian cancer via inhibition of protein kinase C alpha. *Clin Exp Metastasis.* 2005;22(5):369-376.
  45. Tomikawa J, Uenoyama Y, Ozawa M, et al. Epigenetic regulation of Kiss1 gene expression mediating estrogen-positive feedback action in the mouse brain. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(20):E1294-1301.
  46. Watanabe Y, Uenoyama Y, Suzuki J, et al. Oestrogen-induced activation of preoptic kisspeptin neurones may be involved in the luteinising hormone surge in male and female Japanese monkeys. *J Neuroendocrinol.* 2014;26(12):909-917.
  47. Rance NE. Menopause and the human hypothalamus: evidence for the role of kisspeptin/neurokinin B neurons in the regulation of estrogen negative feedback. *Peptides.* 2009;30(1):111-122.
  48. Abbara A, Eng PC, Phylactou M, et al. Kisspeptin receptor agonist has therapeutic potential for female reproductive disorders. *J Clin Invest.* 2020;130(12):6739-6753.
  49. Hoskova K, Kayton Bryant N, Chen ME, et al. Kisspeptin Overcomes GnRH Neuronal Suppression Secondary to Hyperprolactinemia in Humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(8):e3515-e3525.
  50. Ishikawa K, Tanaka A, Kogame A, et al. Usefulness of pharmacokinetic/efficacy analysis of an investigational kisspeptin analog, TAK-448, in quantitatively evaluating anti-tumor growth effect in the rat VCaP androgen-sensitive prostate cancer model. *Eur J Pharmacol.* 2018;828:126-134.

## Hipofizden salgılanan Hormonlar (FSH, LH, PRL, TSH)

*Onuralp BİLGİN<sup>1</sup>  
Belgin DEVRANOĞLU<sup>2</sup>*

### GİRİŞ

Hipofiz bezi ya da diğer adıyla pitüiter gland, sfenoid kemiğin içinde "Sella Turcica"da yerleşen, ön lobu Rathke kesesinden (oral ektoderm), arka lobu Diencephalon'dan (nöroektoderm) köken alan, vücut büyümesi, üreme, laktasyon, stres ve diürez gibi süreçlerin düzenlenmesinde görev alan, endokrin sistemin harmonisini sağlayan bezdir. (1) "Pituita"ismi ilk olarak M.Ö. 4. yüzyılda Hipokrat tarafından kullanılmıştır. Aslında, Latince *mukus* ve *balgam* anlamına gelmektedir. Bu dönemde burun mukusunun beyinden gelen bir salgı olduğuna inanılmaktaydı. Bergama'lı Galen ise M.Ö. 2. yüzyılda "De usu Partium" isimli kitabında, hipofiz bezinin beyinin atıklarının toplandığı bir alan olduğunu ve sonrasında bu atıkların burun boşluğundan mukus olarak atıldığını öne sürdü; bu görüş, yüzyıllarca doğru kabul edildi. (2) Gerçek görevlerinin anlaşılması ise ancak 20. yüzyılda gerçekleşebilmiştir. Ön hipofiz (Adenohipofiz) hormonları, beş farklı endokrin hücre tipi (somatotrop, gonadotrop, laktotrop, kortikotrop ve tirotrop) tarafından üretilir ve büyüme hormonu (GH), prolaktin, adrenokortikotropik hormon (ACTH), folikül

uyarıcı hormon (FSH), luteinize edici hormon (LH) ve tiroid uyarıcı hormon (TSH) gibi hormonları içerir. Bu hormonların salınımı, hipotalamus tarafından uyarılır veya inhibe edilir. (3) Biz bu bölümde hipofiz bezinin özellikle ön lobundan (adenohipofiz) salgılanan glikoprotein yapıda hormonlar olan Folikül Stimüle Edici Hormon (FSH), Lüteinizan Hormon (LH), Prolaktin (Prl) ve Tiroid Stimüle Edici Hormon (TSH)'dan bahsedeceğiz.

### Folikül Stimüle Edici Hormon ve Lüteinizan Hormon

FSH ve LH non-kovalan bağlarla bağlı olan alfa ve beta alt birimlerinden oluşan glikoprotein dimerleridir. 3 boyutlu yapı disülfid bağları ile sağlanmaktadır. Beta alt birimleri kendilerine özgüdür. 92 aminoasitten oluşan alfa alt birimi TSH, Human Chorionic Gonadotropin (hCG), FSH ve LH'da ortak yapıdadır ve tek gen tarafından sentezlenmektedir. (4) Biyolojik aktivite özgüllüğünü sağlayan beta alt birimleridir. FSH'da Beta alt ünite 118 aminoasitten oluşmaktadır. LH'da ise bu sayı 121'dir. LH gen sekansları beta-HCG ile %96 oranında benzerdir. (5) FSH ve LH salınımını temel olarak GnRH düzenler. Ancak FSH

<sup>1</sup> Op. Dr., Dr. Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ORCID iD: 0009-0004-5646-1946

<sup>2</sup> Prof. Dr. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, bdevranoglu@superonline.com ORCID iD: 0009-0007-0711-9679

(T4) ve tri-iyodo-tiroinin'dir (T3). Dopamin ve somatostatinin de inhibe edici etkisi bulunmaktadır. (51,52) Temel görevi TSH regülasyonu olan Gq yapıdaki TRH reseptörleri tirotrop hücre yüzey membranı haricinde laktotrop hücrelerde de bulunmaktadır ve sekonder hipotiroidizm gibi TRH salgısını arttıran durumlarda bu sebepten dolayı galaktore görülebilmektedir. (53) Tiroid hormonları kanda %80 T4, %20 T3 formunda bulunmaktadır. Ana aktif form ise T4'ten deiyonidaz ile sentezlenen T3'tür; ve ana negatif geri bildirim ise T3 ile oluşur. (50)

Yenidoğanlarda nöronal ve somatik gelişimi yetişkinlerde ise metabolik denge üzerine önemli etkileri olan tiroid hormonlarının reseptörü hücre nükleuslarında bulunmaktadır ve etkisini gen transkripsiyonu üzerinden gösterir. (50) TSH reseptörleri ise tiroid bezi foliküler hücrelerinin bazolateral membranında bulunmaktadır. Gs ve Gq yapıda olabilmektedir. (54) Gs yapıdaki reseptörler sayesinde sodyum-iyot simpoter (NIS) kanalları ile hücre içine iyot alımı, T3 ve T4 yapıdaki tiroid hormonlarının folikül hücreli tarafından kana salınması, folikül hücrelerde büyüme ve bölünme olması sağlamaktadır. Gq yapıdaki reseptörleri ile iyot organifikasyonu düzenlemektedir. Kanda T3 ve T4 çok büyük oranda Tiroksin Bağlayıcı Globuline (TBG), transtiretin ve albumine bağlı taşınmaktadır. En yüksek afinite ise TBG'dedir. (55) Aktif form ise serbest formudur. TBG düzeyi ile yüksek östrojen seviyelerinde artış göstermektedir. (56) Dolayısı ile sağlıklı çalışan bir hipotalamik-hipofizer-tiroid aksı olmayan kişilerde gebelik, oral kontraseptif kullanımı gibi durumlarda hipotiroidi kliniğini ne sebep olabilir.

## KAYNAKLAR

1. Moore, K.L., Persaud, T.V.N., & Torchia, M.G. - The Developing Human : Clinically Oriented Embryology
2. Galen on the usefulness of the parts of the body (De Usu Partium) Vol. The Ninth Book (the Encephalon, Cranial Nerves, and Cranium), Cornell University Press, Ithica (1968)

3. Shlomo Melmed, Kenneth S. Polonsky, P. Reed Larsen, Henry M. Kronenberg Williams Textbook of Endocrinology 4-Barbieri RL. The endocrinology of the menstrual cycle. *Methods Mol Biol.* 2014;1154:145-69.
5. Jameson JL, Hollenberg AN. Regulation of chorionic gonadotropin gene expression. *Endocr Rev.* 1993 Apr;14(2):203-21
6. Smith JT, et al. Regulation of Kiss1 gene expression in the brain of the female mouse. *Endocrinology.* 2005;146:3686-3692. doi: 10.1210/en.2005-0488
7. Kamel-ElSayed SA, Fahmy MW, Schwartz J. *Physiology, Pituitary Gland.* 2023 May 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan
8. Hunzicker-Dunn M & Maizels ET 2006. FSH signaling pathways in immature granulosa cells that regulate target gene expression: branching out from protein kinase A. *Cellular Signalling* 18 1351-1359
9. Sowers MR, Greendale GA, Bondarenko I, Finkelstein JS, Cauley JA, Neer RM & Ettinger B. 2003. Endogenous hormones and bone turnover markers in pre-and perimenopausal women: SWAN. *Osteoporosis International* 14 191-197.
10. Chen WP, Witkin JW, Silverman AJ et al beta-Endorphin and gonadotropin-releasing hormone synaptic input to gonadotropin-releasing hormone neurosecretory cells in the male rat. *J Comp Neurol.* 1989;286(1):85.
11. Rabin D, McNeil LW. Pituitary and gonadal desensitization after continuous luteinizing hormone-releasing hormone infusion in normal females. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980 Oct;51(4):873-6. doi: 10.1210/jcem-51-4-873
12. Smith JT, et al. Regulation of Kiss1 gene expression in the brain of the female mouse. *Endocrinology.* 2005;146:3686-3692. doi: 10.1210/en.2005-0488
13. Frances J. Hayes, William F. Crowley Jr.; Gonadotropin Pulsations across Development. *Hormone Research* 1 March 1998; 49 (3-4): 163-168.
14. Naor Z. Signaling by G-protein-coupled receptor (GPCR): studies on the GnRH receptor. *Front Neuroendocrinol.* 2009 Jan;30(1):10-29
15. Rossmanith, W. G. and Yen, S. S. C. (1987). Sleep-associated decrease in luteinizing hormone pulse frequency during the early follicular phase of the menstrual cycle: evidence for an opioidergic mechanism.]. *Clin. Endocrinol. Metab.*, 65, 715
16. Filicori M, Santoro N, Merriam GR, Crowley WF Jr. Characterization of the physiological pattern of episodic gonadotropin secretion throughout the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986 Jun;62(6):1136-44
17. Dumesic DA, Oberfield SE, Stener-Victorin E, Marshall JC, Laven JS, Legro RS. Scientific Statement on the Diagnostic Criteria, Epidemiology, Pathophysiology, and Molecular Genetics of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocr Rev.* 2015;36:487-525. doi: 10.1210/er.2015-1018
18. Crowley WF Jr, Comite F, Vale W, Rivier J, Loriaux DL, Cutler GB Jr. Therapeutic use of pituitary desensitiza-

- tion with a long-acting lhrh agonist: a potential new treatment for idiopathic precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981 Feb;52(2):370-2.
18. Labrie F, Dupont A, Bélanger A, St-Arnaud R, Giguère M, Lacourcière Y, Emond J, Monfette G. Treatment of prostate cancer with gonadotropin-releasing hormone agonists. *Endocr Rev.* 1986 Feb;7(1):67-74
  18. Klijn JG, de Jong FH, Lamberts SW, Blankenstein MA. LHRH-agonist treatment in clinical and experimental human breast cancer. *J Steroid Biochem.* 1985 Nov;23(5B):867-73
  18. Filicori M, Hall DA, Loughlin JS, Rivier J, Vale W, Crowley WF Jr. A conservative approach to the management of uterine leiomyoma: pituitary desensitization by a luteinizing hormone-releasing hormone analogue. *Am J Obstet Gynecol.* 1983 Nov 15;147(6):726-7
  18. Barbieri RL. New therapy for endometriosis. *N Engl J Med.* 1988 Feb 25;318(8):512-4
  19. Phillips DJ & de Kretser DM 1998. Follistatin: a multifunctional regulatory protein. *Frontiers in Neuroendocrinology* 19 287–322
  20. Rispoli LA, Nett TM. Pituitary gonadotropin-releasing hormone (GnRH) receptor: structure, distribution and regulation of expression. *Anim Reprod Sci.* 2005;88:57–74
  21. Pangas SA & Woodruff TK 2000. Activin signal transduction pathways. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 11 309–314
  22. Yu W, Karanth S, Mastronardi C, Sealfon S et al 2002. Lamprey GnRH-III acts on its putative receptor via nitric oxide to release follicle-stimulating hormone specifically. *Experimental Biology and Medicine* 227 786–793.
  23. Welt CK, Schneyer AL. Differential regulation of inhibin B and inhibin a by follicle-stimulating hormone and local growth factors in human granulosa cells from small antral follicles. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:330–336
  - 19- Padmanabhan V & West C 2001. Endocrine, autocrine and paracrine actions of inhibin, activin and follistatin in human reproductive physiology, pp 61–90: World Scientific
  25. Cook RW, Thompson TB, Jardetzky TS, Woodruff TK. Molecular biology of inhibin action. *Semin Reprod Med.* 2004 Aug;22(3):269-76. doi: 10.1055/s-2004-831902. PMID: 15319829
  26. Thompson TB, Lerch TF, Cook RW, Woodruff TK & Jardetzky TS 2005. The structure of the follistatin: activin complex reveals antagonism of both type I and type II receptor binding. *Developmental Cell* 9 535–543
  27. Cash JN, Rejon CA, McPherron AC, Bernard DJ & Thompson TB 2009. The structure of myostatin: follistatin 288: insights into receptor utilization and heparin binding. *The EMBO Journal* 28 2662–2676
  28. Sizonenko PC, Burr IM, Kaplan SL & Grumbach MM 1970. Hormonal changes in puberty II. Correlation of serum luteinizing hormone and follicle stimulating hormone with stages of puberty and bone age in normal girls. *Pediatric Research* 4 36
  29. Cumming DC 1990. Menarche, menses and menopause: a brief review. *Cleveland Clinical Journal of Medicine* 57 169–175
  30. Foster CM, Phillips DJ, Wyman T, Evans LW, Groome NP & Padmanabhan V 2000. Changes in serum inhibin, activin and follistatin concentrations during puberty in girls. *Human Reproduction* 15 1052–1057
  31. Tsutsumi R, Webster NJ. GnRH pulsatility, the pituitary response and reproductive dysfunction. *Endocr J.* 2009;56(6):729-37
  32. Horseman ND, Yu-Lee LY. Transcriptional regulation by the helix bundle peptide hormones: growth hormone, prolactin, and hematopoietic cytokines. *Endocr Rev.* 1994 Oct;15(5):627-49
  33. Bern HA, Nicoll CS. The comparative endocrinology of prolactin. *Recent Prog Horm Res.* 1968;24:681-720
  34. Cooke NE, Coit D, Shine J, Baxter JD, Martial JA. Human prolactin. cDNA structural analysis and evolutionary comparisons. *J Biol Chem.* 1981 Apr 25;256(8):4007-16
  35. Goffin V, Martial JA, Summers NL. Use of a model to understand prolactin and growth hormone specificities. *Protein Eng.* 1995 Dec;8(12):1215-31
  36. DeVito WJ, Stone S, Avakian C. Stimulation of hypothalamic prolactin release by veratridine and angiotensin II in the female rat: effect of ovariectomy and estradiol administration. *Neuroendocrinology.* 1991 Oct;54(4):391-8
  37. DeVito WJ, Avakian C, Stone S, Ace CI. Estradiol increases prolactin synthesis and prolactin messenger ribonucleic acid in selected brain regions in the hypophysectomized female rat. *Endocrinology.* 1992 Nov;131(5):2154-60
  38. Bredow S, Kacsóh B, Obál F Jr, Fang J, Krueger JM. Increase of prolactin mRNA in the rat hypothalamus after intracerebroventricular injection of VIP or PACAP. *Brain Res.* 1994 Oct 17;660(2):301-8
  39. Gellersen B, Bonhoff A, Hunt N, Bohnet HG. Decidual-type prolactin expression by the human myometrium. *Endocrinology.* 1991 Jul;129(1):158-68
  40. Andersen JR. Decidual prolactin. Studies of decidual and amniotic prolactin in normal and pathological pregnancy. *Dan Med Bull.* 1990 Apr;37(2):154-65
  41. Nolin JM, Witorsch RJ. Detection of endogenous immunoreactive prolactin in rat mammary epithelial cells during lactation. *Endocrinology.* 1976 Oct;99(4):949-58
  42. Ben-Jonathan N, Hnasko R. Dopamine as a prolactin (PRL) inhibitor. *Endocr Rev.* 2001 Dec;22(6):724-63
  43. Caron MG, Beaulieu M, Raymond V, Gagné B, Drouin J, Lefkowitz RJ, Labrie F. Dopaminergic receptors in the anterior pituitary gland. Correlation of [3H] dihydroergocryptine binding with the dopaminergic control of prolactin release. *J Biol Chem.* 1978 Apr 10;253(7):2244-53
  44. Goffin V, Bouchard B, Ormandy CJ, Weimann E, Ferrag F, Touraine P, Bole-Feysot C, Maaskant RA, Clement-Lacroix P, Edery M, Binart N, Kelly PA. Prolactin: a hormone at the crossroads of neuroimmunoendocrinology. *Ann N Y Acad Sci.* 1998 May 1;840:498-509

45. Raabe MA, McCoshen JA. Epithelial regulation of prolactin effect on amnionic permeability. *Am J Obstet Gynecol.* 1986 Jan;154(1):130-4
46. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev.* 2000 Oct;80(4):1523-631 47- Kletzky OA, Marrs RP, Howard WF, McCormick W, Mishell DR Jr. Prolactin synthesis and release during pregnancy and puerperium. *Am J Obstet Gynecol.* 1980 Feb 15;136(4):545-50
48. Barberia JM, Abu-Fadil S, Kletzky OA, Nakamura RM, Mishell DR. Serum prolactin patterns in early human gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 1975 Apr 15;121(8):1107-10
49. Faron-Górecka A, Latocha K, Pabian P, Kolasa M, Sobczyk-Krupiarz I, Dziedzicka-Wasylewska M. The Involvement of Prolactin in Stress-Related Disorders. *Int J Environ Res Public Health.* 2023 Feb 13;20(4):3257
50. Jackson IM. Thyrotropin-releasing hormone. *N Engl J Med.* 1982 Jan 21;306(3):145-55.
51. Scanlon MF, Weightman DR, Shale DJ Dopamine is a physiological regulator of thyrotrophin (TSH) secretion in normal man. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1979 Jan;10(1):7-15
52. Tanjasiri P, Kozbur X, Florsheim WH. Somatostatin in the physiologic feedback control of thyrotropin secretion. *Life Sci.* 1976 Sep 1;19(5):657-60
53. Kleinberg DL, Noel GL, Frantz AG. Galactorrhea: a study of 235 cases, including 48 with pituitary tumors. *N Engl J Med.* 1977 Mar 17;296(11):589-600
54. Chiamolera MI, Wondisford FE. Minireview: Thyrotropin-releasing hormone and the thyroid hormone feedback mechanism. *Endocrinology.* 2009;150(3):1091-1096
55. Zhou A, Wei Z, Read RJ, Carrell RW. Structural mechanism for the carriage and release of thyroxine in the blood. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006 Sep 5;103(36):13321-6. doi: 10.1073/pnas.0604080103. Epub 2006 Aug 28
56. Dowling JT, Freinkel N, Ingbar SH. The effect of estrogens upon the peripheral metabolism of thyroxine. *J Clin Invest.* 1960 Jul;39(7):1119-30. doi: 10.1172/JCI104127

# Overden salgılanan Hormonlar (Östrojen, Progesteron, Androjenler ve AMH)

Sezai ŞAHMAY<sup>1</sup>

## GİRİŞ

Overlerden salgılanan hormonlar başlıca iki ana gruba ayrılır; steroid hormonlar ve peptid hormonlar.

- 1. Steroid Hormonlar: (Kolesterolden türetilir):** teka ve granüloza hücrelerinden salgılanır.
  - Östrojen, özellikle östradiol.
  - Progesteron
  - Testosteron.
- 2. Peptid Hormonlar: Bunlar regülatuar proteinler** adını da alır, en önemli ve popüler olanı Anti-Müllerian Hormon (AMH) dur. Küçük, gelişmekte olan foliküllerden salgılanır, FSH'ye olan duyarlılığı düzenler, Yumurtalık rezervinin bir göstergesidir. (1-8)

## Steroid Hormonlar

Steroid hormonlar; östrojenler, progesteron, androjenler, glikokortikoidler ve mineralokortikoidlerdir. Tüm steroid hormonlar, temel olarak benzer yapıya sahiptir. Temel yapı perhidrosiklopentanfenantren molekülüdür. Bu üç adet 6 karbonlu halka ve bir 5 karbonlu halkadan yapılmıştır. Seks steroidleri, karbon atomlarının sayısına göre 3 ana gruba ayrılır. (1, 3, 9-14) **a) 21 karbon**

**atomlular:** Temel yapı **pregnan** çekirdeğidir. **Kortikoidler** (glikokortikoid, mineralokortikoid) ve progestinler (progesteron, 17- $\alpha$  hidroksiprogesteron ve 20- $\alpha$  hidroksiprogesteron) bu gruba girer. **b) 19 karbon atomlular:** Temel yapı **androstane** nükleusudur. Tüm **androjenler** (dehidroepiandrosteron, androstenodion, testosteron) bu gruba girer. **c) 18 karbon atomlular:** Temel yapı **estrane** nükleusudur. **Östrojenler** (östron, östradiol, östriol) bu gruba girer.

Overlerde temel reproduktif ünite foliküllerdir. Folikül, basal membranla teka hücrelerinden ayrılmış olan granüloza hücreleri ile çevrili oositten ibarettir. Over stroması, gelişmekte olan foliküllerin teka hücrelerinden oluşur. Gelişen foliküllerden östradiol; korpus luteumdan östradiol ve progesteron; stromadan ise androjenler salgılanır. Stromadan androjen salgısı, anovülasyonda ve postmenopozal dönemde de devam eder. Menopoz sonrasında sadece over stroması kaldığından androstenedion ve testosteron sekresyonu devam eder. Ancak foliküler gelişim olmaz. (1-8)

Overlerin esas sekresyonu olan östrojenlerin sentezi foliküldeki teka ve granüloza hücrelerinin işbirliğini gerektirir. Östrojen sentezi için,

<sup>1</sup> Prof. Dr., İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., (Emekli Öğretim Üyesi) sahmay@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0001-9363-5360

DOI: 10.37609/akya.3886. c5031

fazda azalma olduğunu gösteren çalışmalar da vardır. AMH değerlerinin siklstan siklusa oldukça sabit olduğu, Vücut Kütle İndeksi (VKİ) ile değişmediği gösterilmiştir (32,49). Over foliküllerinin direkt göstergesi olmasına rağmen, AMH değerlerinin artışı oranında gebelik oranlarının artmasına karşılık, AMH değerlerine bakılarak gebelik oluşup oluşmaması konusunda öngöründe bulunmak mümkün değildir. Olgularımızda, gebelik saptanan en düşük AMH değeri 0,20ng/ml. olarak bulunmuştur (33,35,45,46).

Polikistik overli kadınlarda da antral folikül sayısı ile serum AMH düzeyi arasında paralel ilişki vardır. Bu fazlalık folikül sayısının fazlalığından ziyade granülosa hücrelerinin sayısındaki artışla ilgilidir. Yapılan çalışmalar polikistik over sendromlu kadınların foliküllerindeki granülosa hücreleri, PKOS'lu olmayan foliküllere oranla 75 kat daha fazla bulunmuştur. Bizim bulgularımızın da gösterdiği gibi, PKOS'lu hastalarda, AMH değeri, 2-3 kat daha yüksektir. Bizim bulgularımıza göre, PKOS'lu hastalarda ortalama AMH değeri 7,34 ng/ml. PKOS olmayanlarda ise 2,24ng/ml olarak bulunmuştur. Yine çalışma sonuçlarımıza göre, %80 sensitivite ve %89,8 spesifite ile PKOS tanısında, AMH sınır değeri 3,94 ng/ml. olarak bulunmuştur.(38-41,43-45).

Kadınlarda mevcut oosit miktarını, yani over rezervini göstermek amacıyla AMH ölçümü giderek yaygınlaşmakta ve kabul görmektedir. **Over rezervini en erken dönemde gösteren bir belirteç** olduğu düşünülmektedir. Ancak deneyimlerimize göre çok düşük AMH değerlerinde dahi gebelik oluşabileceğini hatırlatmakta yarar vardır. (3,28,29,31,33,35). Reprodüktif yaşamın belirlenmesi veya **menopoz yaşının öngörülebilmesi**, önemli bir hedeftir, ancak henüz bu hedefi belirleyebilecek kuvvetli ve kesin belirteç henüz bulunamamıştır. Ancak genç bir kadındaki, aynı yaş grubunun altındaki AMH düzeyi anlam taşıyabilir. (3,32,33,50-52)

**Özetle;** Foliküler fazda oldukça sabit düzeyde kalır, Siklstan siklusa ve siklus içinde oldukça sabit düzeydedir, Tek ölçüm yeterlidir, Küçük

antral folikül (<12mm) sayısı ile yakından ilişkilidir, Overin foliküler yapısının tek belirteçdir, Overyal kötü veya aşırı yanıtın da ön görülmesinde yararlıdır, Son yıllarda, PKOS tanısında ve özellikle ayırıcı tanıda da önem kazanan bir belirteçtir. Bu çalışmaların pek çoğunda bizim çalışmalarımıza da yer verilmesi, ülkemiz adına da memnuniyet vericidir(53-57).

## KAYNAKLAR

1. Adashi EY, Rock JA. Reproductive Endocrinology, Surgery, and Technology, in Rosenwaks Z, editor. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996.
2. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Seventh edition. Baltimore, 2004; 45-97.
3. Şahmay, S: Temel Reprodüktif Endokrinoloji. Renk Matbaası, ISBN.978-975-01824-0-2, İstanbul. 2017.
4. Şahmay S. Foliküler matürasyon. Organon yayınları, Gestet Basım Tanıtım, İstanbul, 1996.
5. Holesh JE, Bass AN, Lord M Physiology, Ovulation. 2021; May 9. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022
6. Howles CM, Ezcurra D, Homburg R. Ovarian stimulation protocols in assisted reproductive technology: an update. Expert Rev Endocrinol Metab. 2012; 7(3):319-330. doi: 10.1586/eem.12.18.
7. Şahmay S. Kadında reprodüktif aks ve folikülogenezis. Obstetrik ve Jinekoloji Sürekli Eğitim Dergisi, 1997; 1:207.
8. Atasü T, Şahmay S. Jinekoloji (Kadın Hastalıkları), yenilenmiş ve genişletilmiş 2. Baskı, Nobel Tıp Kitabevi, 2001.
9. Hekim N, Şahmay S. Hormon biyokimyasının prensipleri hormonların yapısı, biosentezi, etki mekanizması, endokrin, parakrin ve otokin kontrolü. In Atasü T, Şahmay S editors. Reprodüktif Endokrinoloji, Nobel Tıp Kitabevi, 1990; 51.
10. Coelingh Bennink HJT. Are all estrogens the same? Maturitas, 2004;47:269.
11. Yen SSC. Endocrine Physiology of Pregnancy, in Danforth DN, Scott JR, editors. Obstetrics and Gynecology, 10th edition, USA, JB Lippincott Co. Philadelphia, 2008; 340-65.
12. Frye CA. Steroids, reproductive endocrine function and affect. A review, Minerva Ginecol, 2009; 61(6):541-62.
13. Arunogiri S, Crossin R, Rizzo D, Walker L, Ridley K, Gurvich C. A systematic review of the effect of ovarian sex hormones on stimulant use in females. Addict Biol. 2021; 26(6):e13079. doi: 10.1111/adb.13079. Epub 2021
14. Weidlinger S, Schmutz C, Janka H, Gruetter C, Stute P. Sustainability of vaginal estrogens for genitourinary syndrome of menopause - a systematic review. Climacteric 2021; 24(6):551-559. doi:

- 10.1080/13697137.2021.1891218. Epub 2021 Mar 12.
15. Spark MJ, Willis J. Systematic review of progesterone use by midlife and menopausal women. *Maturitas* 2012; 72(3):192-202. doi: 10.1016/j.maturitas.2012.03.015.
  16. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 11;(7):CD004143. doi: 10.1002/14651858.CD004143.pub4.
  17. Nastri CO, Lara LA, Ferriani RA, Rosa-E-Silva AC, Figueiredo JB, Martins WP. Hormone therapy for sexual function in perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 5;(6):CD009672. doi: 10.1002/14651858.CD009672.pub2.
  18. Goldzieher JW. Pharmacodynamic effects of estrogens and progestogens. In Fraser IS, Jansen RPS, Lobo RA, Whitehead MI editors. *Estrogens and Progestogens in Clinical Practice*. Churchill Livingstone, London, 1998; 295.
  19. Schneider HP. Androgens and antiandrogens. 2003; *Ann N Y Acad Sci*. 997:292.
  20. Dutt M, Wehrle CJ, Jialal I. Physiology, Adrenal Gland. 2021 May 9. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 30725945.
  21. Şahmay S: Hiperandrojenizm. ISBN.975-7970-01-8, Başkent ofset, İstanbul, 1997.
  22. Fauser BCJM: Classification of chronic hyperandrogenic anovulation. In: Bennink HJTC, Vemer HM, van-Keep PA (eds), *Chronic hyperandrogenic anovulation*, The Parthenon Publishing Group, New Jersey, 13, 1991
  23. Janse F, Tanahatoe SJ, Eijkemans MJ, Fauser BC. Testosterone concentrations, using different assays, in different types of ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2012; 18(4):405-19. doi: 10.1093/humupd/dms013. Epub 2012 Apr 23.
  24. Traish AM, Krakowsky Y, Doros G, Morgentaler A. Do 5 $\alpha$ -Reductase Inhibitors Raise Circulating Serum Testosterone Levels? A Comprehensive Review and Meta-Analysis to Explaining Paradoxical Results. *Sex Med Rev*. 2019;7(1):95-114. doi: 10.1016/j.sxmr.2018.06.002. Epub 2018 Aug 8.
  25. Louise M. Bilezikjian, Wylie W. Vale. The Local Control of the Pituitary by Activin Signaling and Modulation. : *Open Neuroendocrinol J*. 2011; Jan 1; 4: 90–101. doi:10.2174/1876528901104010090
  26. Bhide P, Pundir J, Homburg R, Acharya G. Biomarkers of ovarian reserve in childhood and adolescence: A systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019; 98(5):563-572. doi: 10.1111/aogs.13574. Epub 2019 Mar 5.
  27. Myers M, Pangas SA. Regulatory roles of transforming growth factor beta family members in folliculogenesis. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*, 2010; 2(1):117-25.
  28. Nelson SM, Messow MC, Wallace AM, Fleming R, McConnachie A, McConnachie A. Nomogram for the decline in serum antimüllerian hormone: a population study of 9,601 infertility patients. *Fertil Steril* 2011; 95(2):736-41. doi:10.1016/j.fertnstert.2010.08.022. Epub 2010 Sep 24
  29. Shankar KR, Dowlut-McElroy T, Dauber A, Gomez-Lobo V: J Clinical Utility of Anti-Müllerian Hormone in Pediatrics. *Clin Endocrinol Metab*. 2022;18;107(2):309-323. doi: 10.1210/clinem/dgab687
  30. Homburg R, Crawford G. The role of AMH in anovulation associated with PCOS: a hypothesis. *Hum Reprod*. 2014;29(6):1117-21. doi: 10.1093/humrep/deu076. Epub 2014 Apr 25
  31. La Marca A. et al. Anti-Müllerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). 2010; *Hum Reprod Update*, 16:113.
  32. Sahmay S, Guralp O, Senturk LM, Imamoglu M, Kucuk M, Irez T. Serum anti-müllerian hormone concentrations in reproductive age women with and without polycystic ovary syndrome: the influence of body mass index. *Reprod Med Biol*. 2011;10(2):113-120. doi: 10.1007/s12522-011-0078-5. eCollection 2011 Jun. PMID: 29699087
  33. Sahmay S, Cetin M, Ocal P, Kaleli S, Senol H, Birol F, Irez T. Serum anti-Müllerian hormone level as a predictor of poor ovarian response in in vitro fertilization patients. *Reprod Med Biol*. 2010;10(1):9-14. doi: 10.1007/s12522-010-0066-1. eCollection 2011 Mar. PMID: 29699077
  34. Sahmay S, Aydogan Mathyk B, Sofiyeva N, Atakul N, Azemi A, Erel T. Serum AMH levels and insulin resistance in women with PCOS. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;224:159-164. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.03.007. Epub 2018 Mar 22..
  35. Sahmay S, Oncul M, Tuten A, Tok A, Acikgoz AS, Cepni I. Anti-müllerian hormone levels as a predictor of the pregnancy rate in women of advanced reproductive age. *J Assist Reprod Genet* . 2014;31(11):1469-74. doi: 10.1007/s10815-014-0324-y. Epub 2014 Sep 4.
  36. Sahmay S, Tuten A, Gurleyen H, Oncul M, Benian A, Tamer Erel C. Diagnosis of late-onset congenital adrenal hyperplasia in clinical practice: current evaluation. *Minerva Endocrinol*. 2014;39(3):215-22.
  37. Tuten A, Hatipoglu E, Oncul M, Imamoglu M, Acikgoz AS, Yilmaz N, Ozcil MD, Kaya B, Misirlioglu AM, Sahmay S. Evaluation of ovarian reserve in Hashimoto's thyroiditis. *Gynecol Endocrinol*. 2014;30(10):708-11. doi: 10.3109/09513590.2014.926324. Epub 2014 Jun 6.
  38. Oncul M, Sahmay S, Tuten A, Acikgoz AS, Gurleyen HC. May AMH levels distinguish LOCAH from PCOS among hirsute women? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* . 2014;178:183-7. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.03.032. Epub 2014 Apr 12.
  39. Tuten A, Sahmay S, Oncul M, Acikgoz AS, Imamoglu M, Gurleyen HC, Senturk ML. Serum AMH levels in the differential diagnosis of hyperandrogenemic conditions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;177:121-5. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.03.016. Epub 2014 Apr 2.
  40. Sahmay S, Aydin Y, Oncul M, Senturk LM. Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome: AMH in combination with clinical symptoms. *J Assist Reprod Genet*. 2014;31(2):213-20. doi: 10.1007/s10815-013-0149-0. Epub 2013 Dec 18.

41. Sahmay S, Aydın Y, Atakul N, Aydoğan B, Kaleli S. Relation of antimüllerian hormone with the clinical signs of hyperandrogenism and polycystic ovary morphology *Gynecol Endocrinol.* 2014;30(2):130-4. doi: 10.3109/09513590.2013.867320. Epub 2013 Dec 16.
42. Sahmay S, Usta TA, Erel T, Atakul N, Aydoğan B. Elevated LH levels draw a stronger distinction than AMH in premature ovarian insufficiency. *Climacteric.* 2014;17(2):197-203. doi: 10.3109/13697137.2013.870149. Epub 2014 Feb 4.
43. Sahmay S, Atakul N, Aydoğan B, Aydın Y, Imamoglu M, Seyisoglu H. Elevated serum levels of anti-Müllerian hormone can be introduced as a new diagnostic marker for polycystic ovary syndrome *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013;92(12):1369-74. doi: 10.1111/aogs.12247. Epub 2013 Oct 15
44. Sahmay S, Atakul N, Oncul M, Tuten A, Aydoğan B, Seyisoglu H. Serum anti-Müllerian hormone levels in the main phenotypes of polycystic ovary syndrome *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;170(1):157-61. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.05.019. Epub 2013 Jun 24.
45. Sahmay S, Guralp O, Aydoğan B, Cepni I, Oral E, Irez T. Anti-Müllerian hormone and polycystic ovary syndrome: assessment of the clinical pregnancy rates in in vitro fertilization patients, *Gynecol Endocrinol.* 2013;29(5):440-3. doi: 10.3109/09513590.2013.769519. Epub 2013 Mar 6
46. Sahmay S, Demirayak G, Guralp O, Ocal P, Senturk LM, Oral E, Irez T. Serum anti-müllerian hormone, follicle stimulating hormone and antral follicle count measurement cannot predict pregnancy rates in IVF/ICSI cycles. *J Assist Reprod Genet.* 2012;29(7):589-95. doi: 10.1007/s10815-012-9754-6. Epub 2012 Apr 11. PMID: 22492221
47. Ocal P, Sahmay S, Cetin M, Irez T, Guralp O, Cepni I. Serum anti-Müllerian hormone and antral follicle count as predictive markers of OHSS in ART cycles. *J Assist Reprod Genet.* 2011;28(12):1197-203. doi: 10.1007/s10815-011-9627-4. Epub 2011 Sep 1. PMID: 21882017
48. Benian A, Guralp O, Uzun DD, Okyar A, Sahmay S. The effect of repeated administration of methotrexate (MTX) on rat ovary: measurement of serum antimüllerian hormone (AMH) levels *Gynecol Endocrinol.* 2013;29(3):226-9. doi: 10.3109/09513590.2012.738725.
49. Sahmay S, Usta T, Erel CT, Imamoğlu M, Küçük M, Atakul N, Seyisoglu H. Is there any correlation between AMH and obesity in premenopausal women? *Arch Gynecol Obstet.* 2012;286(3):661-5. doi: 10.1007/s00404-012-2363-x. Epub 2012 May 4. PMID: 22552379
50. Depmann M, Eijkemans, S.L, Broer, GJ, Scheffer, van Rooij, IAJ, Laven, JSE, Broekmans, FJM; Does anti-Müllerian hormone predict menopause in the general population? Results of a prospective ongoing cohort Study *Human Reprod.* 2016; 31 (7):1579–87,
51. Moslehi N, Shab-Bidar S, Ramezani Tehrani F, Mirmiran P, Azizi F. Is ovarian reserve associated with body mass index and obesity in reproductive aged women? A meta-analysis. *Menopause.* 2018;25(9):1046-1055. doi: 10.1097/GME.0000000000001116
52. Younis JS, Iskander R, Fauser BCJM, Izhaki I. Does an association exist between menstrual cycle length within the normal range and ovarian reserve biomarkers during the reproductive years? A systematic review and meta-analysis *Hum Reprod Update.* 2020;26(6):904-928. doi: 10.1093/humupd/dmaa013.
53. Muslim MZ, Jelani AM, Shafii N et al.:Correlation between anti-müllerian hormone with insulin resistance in polycystic ovarian syndrome: a systematic review and meta-analysis. *L Ovarian Research,* (2024) 17:106, doi.org/10.1186/s13048-024-01436
54. Mimouni NEH, Giacobini P: Polycystic ovary syndrome (PCOS): progress towards a better understanding and treatment of the syndrome. *Comptes Rendus. Biologies*2024, 347, 19-25, doi.org/10.5802/crbio1.147
55. Sardana K, Muddebihal A, Sehrawat M, et al.:An updated clinico-investigative approach to diagnosis of cutaneous hyperandrogenism in relation to adult female acne, female pattern alopecia & hirsutism a primer for dermatologists *European Journal of Endocrinology,* 2025, 192: 29–43 doi.org/10.1093/ejendo/lvaf062
56. Ham K, M.D., Laven JSE, Tay CT, :Anti-müllerian hormone as a diagnostic biomarker for polycystic ovary syndrome and polycystic ovarian morphology: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2024;122:727–739
57. Piltonen, TT, Viita-aho J, Saarela U.:Utility of Serum Anti-Müllerian Hormone Measurement as Part of Polycystic Ovary Syndrome Diagnosis. *Semin Reprod Med* 2024;42: 49–59

# Overden ve Sürrenalenden Salgılanan Hormonlar, Androjenler

Alev ÖZER<sup>1</sup>  
Serdar ÖZER<sup>2</sup>

## 1. GİRİŞ

Overler, oositlerin depolandığı ve olgunlaştığı bir organ olmasının yanı sıra hipotalamustan salgılanan GnRH ve hipofizden salgılanan FSH ve LH kontrolü altında estrogen, progesteron ve androjen sentezleyip kana salgılayarak endokrin bir organ görevi görmektedir. Overlerden salgılanan hormonların dikkat çekici bir özelliği, düzeylerinin hem yaşla hem de menstrüel dönünün evreleriyle ilişkili olarak değişmesidir. Kadınlarda over fonksiyonları yaşam boyunca çocukluk, ergenlik, doğurganlık ve menopoza olmak üzere farklı evrelerde değerlendirilir. Çocukluk döneminde, over fonksiyonlarını düzenleyen hormonların salgısının baskılanmış olması nedeniyle östradiol (E2) ve progesteron gibi steroid hormonlar bu yaş grubunda yalnızca eser miktarda bulunur (1). Ergenlik dönemiyle birlikte gonadotropin salgısı artar ve bu artış, ovarian steroidlerinin sentezini başlatır (2). Overlerden salgılanan östradiol, ergenlik döneminde üreme organlarının ve memelerin büyümesi ve olgunlaşması dâhil olmak üzere, birincil üreme karakteristiklerinin gelişiminden, bu yapıların erişkin dönemdeki boyut ve işlevlerinin korunmasından sorumludur ve üreme işlevlerinin başlıca düzen-

leyici hormonlarından birisidir (3).

Üreme çağındaki kadınlarda ise over hormonlarının üretimi, hipotalamus, hipofiz bezi ve yumurtalıklar arasında gerçekleşen karmaşık hormonal etkileşimlerle döngüsel bir şekilde düzenlenir. Menstrüel döngü, over işlevi açısından iki temel faza ayrılır: foliküler faz ve luteal faz. Bu evreler, uterusun iç tabakası olan endometriyum düzeyinde sırasıyla proliferasyon ve sekresyon fazlarına denk gelir.

Foliküler faz sırasında, gelişmekte olan foliküller büyüdükçe granüloza hücrelerinin sayısı artar ve buna paralel olarak serum östradiol düzeyleri de yükselir. Bu süreçte FSH'nin etkisiyle preantral folikül antral foliküle dönüşür. FSH uyarısının devam etmesi, folikül boşluğunun genişlemesine neden olur ve bu yapı zamanla preovulatuvar folikül hâline gelir. Bu evrede granüloza hücrelerinde aromataz (CYP19a1) enziminin aktivitesi artar ve folikül, özellikle östradiol olmak üzere yüksek düzeyde östrojen üretir (2).

Östradiol düzeylerinin belirli bir eşiği geçmesiyle birlikte, gonadotropinler üzerindeki geri bildirim etkisi negatiften pozitif döner. Bu durum, FSH ve özellikle LH salgısında ani bir artışa yol açar ve bu olaya “LH dalgası (LH surge)”

<sup>1</sup> Prof Dr., Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., dralevozer@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-0934-0226

<sup>2</sup> Op. Dr., Necip Fazıl Şehir Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, serdarztb78@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-3604-2777

hastalıklarla ters korelasyon göstermesi, SH-BG'yi bağımsız bir kardiyovasküler risk belirteci olarak ortaya koymaktadır (57).

Androjenler serebral fonksiyonların sürekliliğinin sağlanmasının yanı sıra, nöronal gelişim süreçlerinin—moleküler düzeyde düzenlenmesinde de etkin rol oynamaktadır (58).

Vücut yağ dağılımındaki cinsiyet dimorfizmi üzerinde düzenleyici etkileri olduğunu da göstermektedir. Androjenlerin, subkutan abdominal adipositlerde hormon-duyarlı lipaz aktivitesini azalttığı ve in vivo lipolizi baskıladığı gösterilmiştir Menopoz sonrası östrojenin azalmasıyla denetlenmeyen testosteron etkisi, abdominal adipoz dokunun artışına yol açarak visceral ve/veya santral obezite gelişimine katkıda bulunabilir (40).

Androjenler, osteoblast farklılaşmasını artırarak kemik matriksi üretimini ve mineralizasyonu düzenler; osteoklastları da etkileyerek kemik yıkımını dengeler. Androjenler, kemik hücrelerinin işlevini lokal ve sistemik büyüme faktörleri ile sitokinler aracılığıyla etkiler. Endojen androjenler, özellikle adolesan ve premenopozal kadınlarda kemik mineral yoğunluğunu (BMD) artırır.. (59).

## 5. SONUÇ

Sonuç olarak, kadın fizyolojisinde over ve adrenal bezler, steroid hormon üretiminin temel kaynaklarıdır. Overlerden salgılanan östrojenler ve progesteron, başta üreme sistemi olmak üzere birçok doku ve organ üzerinde düzenleyici etkiye sahiptir. Adrenal bezlerden salgılanan DHEA, kortizol ve aldosteron gibi hormonlar, hem stres yanıtını hem de metabolik ve immünolojik dengeyi düzenler. HPA aksının bu süreçlerdeki merkezi rolü, endokrin sistemin bütüncül yapısını ortaya koyar.

Tüm bu bilgiler ışığında, over ve adrenal hormonlarının yalnızca üreme işlevleriyle sınırlı kalmadığı; kardiyovasküler sistem, karaciğer fonksiyonları, hematolojik denge ve nöroen-

dokrin yanıt gibi birçok fizyolojik süreçte temel düzenleyici roller oynadığı anlaşılmaktadır. Bu nedenle, kadın sağlığında hormonal dengenin değerlendirilmesi multidisipliner bir yaklaşımla ele alınmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Lee MM. Reproductive hormones in infant girls—a harbinger of adult reproductive function? : Oxford University Press; 2003. p. 3513-4.
2. Sehested A, Juul A, Andersson AM, Petersen JH, Jensen TK, Müller J, et al. Serum inhibin A and inhibin B in healthy prepubertal, pubertal, and adolescent girls and adult women: relation to age, stage of puberty, menstrual cycle, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, and estradiol levels. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000;85(4):1634-40.
3. Hobeika E, Armouti M, Kala HS, Stocco C. Ovarian hormones. *Hormonal Signaling in Biology and Medicine*: Elsevier; 2020. p. 565-83.
4. Simpson ER, editor *Models of aromatase insufficiency*. *Seminars in reproductive medicine*; 2004: Copyright© 2004 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New ....
5. Segawa T, Teramoto S, Omi K, Miyauchi O, Watanabe Y, Osada H. Changes in estrone and estradiol levels during follicle development: a retrospective large-scale study. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2015;13:1-7.
6. Canipari R. Oocyte–granulosa cell interactions. *Human reproduction update*. 2000;6(3):279-89.
7. Simpson ER, Davis SR. Minireview: aromatase and the regulation of estrogen biosynthesis—some new perspectives. *Endocrinology*. 2001;142(11):4589-94.
8. Stocco C. Aromatase expression in the ovary: hormonal and molecular regulation. *Steroids*. 2008;73(5):473-87.
9. Monget P, Bondy C. Importance of the IGF system in early folliculogenesis. *Molecular and cellular endocrinology*. 2000;163(1-2):89-93.
10. Richards JS. Perspective: the ovarian follicle—a perspective in 2001. *Endocrinology*. 2001;142(6):2184-93.
11. Britt K, Findlay J. Estrogen actions in the ovary revisited. *Journal of Endocrinology*. 2002;175(2):269-76.
12. Marino M, Galluzzo P, Ascenzi P. Estrogen signaling multiple pathways to impact gene transcription. *Current genomics*. 2006;7(8):497-508.
13. Prossnitz ER, Barton M. The G-protein-coupled estrogen receptor GPER in health and disease. *Nature Reviews Endocrinology*. 2011;7(12):715-26.
14. Otto C, Fuchs I, Kauselmann G, Kern H, Zevnik B, Andreassen P, et al. GPR30 does not mediate estrogenic responses in reproductive organs in mice. *Biology of reproduction*. 2009;80(1):34-41.
15. Skorupskaite K, George JT, Anderson RA. The kisspeptin-GnRH pathway in human reproductive health and

- disease. *Human reproduction update*. 2014;20(4):485-500.
16. Wang H, Eriksson Hk, Sahlin L. Estrogen receptors  $\alpha$  and  $\beta$  in the female reproductive tract of the rat during the estrous cycle. *Biology of reproduction*. 2000;63(5):1331-40.
  17. Winuthayanon W, Bernhardt ML, Padilla-Banks E, Myers PH, Edin ML, Lih FB, et al. Oviductal estrogen receptor  $\alpha$  signaling prevents protease-mediated embryo death. *elife*. 2015;4:e10453.
  18. Orihuela PA, Croxatto HB. Acceleration of oviductal transport of oocytes induced by estradiol in cycling rats is mediated by nongenomic stimulation of protein phosphorylation in the oviduct. *Biology of Reproduction*. 2001;65(4):1238-45.
  19. Zhu L, Pollard JW. Estradiol-17 $\beta$  regulates mouse uterine epithelial cell proliferation through insulin-like growth factor 1 signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007;104(40):15847-51.
  20. Mendelsohn ME, Karas RH. Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences. *Science*. 2005;308(5728):1583-7.
  21. Scarabin P-Y. Hormones and venous thromboembolism among postmenopausal women. *Climacteric*. 2014;17(sup2):34-7.
  22. Syan SK, Minuzzi L, Costescu D, Smith M, Allega OR, Coote M, et al. Influence of endogenous estradiol, progesterone, allopregnanolone, and dehydroepiandrosterone sulfate on brain resting state functional connectivity across the menstrual cycle. *Fertility and sterility*. 2017;107(5):1246-55. e4.
  23. Filicori M, Butler JP, Crowley W. Neuroendocrine regulation of the corpus luteum in the human. Evidence for pulsatile progesterone secretion. *The Journal of clinical investigation*. 1984;73(6):1638-47.
  24. Stocco C, Telleria C, Gibori G. The molecular control of corpus luteum formation, function, and regression. *Endocrine reviews*. 2007;28(1):117-49.
  25. Condon JC, Hardy DB, Kovacic K, Mendelson CR. Up-regulation of the progesterone receptor (PR)-C isoform in laboring myometrium by activation of nuclear factor- $\kappa$ B may contribute to the onset of labor through inhibition of PR function. *Molecular endocrinology*. 2006;20(4):764-75.
  26. Garg D, Ng SSM, Baig KM, Driggers P, Segars J. Progesterone-mediated non-classical signaling. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2017;28(9):656-68.
  27. Devoto L, Vega M, Kohen P, Castro O, Carvallo P, Palomino A. Molecular regulation of progesterone secretion by the human corpus luteum throughout the menstrual cycle. *Journal of reproductive immunology*. 2002;55(1-2):11-20.
  28. Duffy DM, Chaffin CL, Stouffer RL. Expression of estrogen receptor  $\alpha$  and  $\beta$  in the rhesus monkey corpus luteum during the menstrual cycle: regulation by luteinizing hormone and progesterone. *Endocrinology*. 2000;141(5):1711-7.
  29. Peluso JJ. Progesterone receptor membrane component 1 and its role in ovarian follicle growth. *Frontiers in neuroscience*. 2013;7:99.
  30. Wang Y, Feng H, Bi C, Zhu L, Pollard JW, Chen B. GSK-3 $\beta$  mediates in the progesterone inhibition of estrogen induced cyclin D2 nuclear localization and cell proliferation in cyclin D1-/- mouse uterine epithelium. *FEBS letters*. 2007;581(16):3069-75.
  31. Gellersen B, Brosens JJ. Cyclic decidualization of the human endometrium in reproductive health and failure. *Endocrine reviews*. 2014;35(6):851-905.
  32. Inman JL, Robertson C, Mott JD, Bissell MJ. Mammary gland development: cell fate specification, stem cells and the microenvironment. *Development*. 2015;142(6):1028-42.
  33. Brisken C. Progesterone signalling in breast cancer: a neglected hormone coming into the limelight. *Nature Reviews Cancer*. 2013;13(6):385-96.
  34. Simpson ER. Sources of estrogen and their importance. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2003;86(3-5):225-30.
  35. Davison SL, Davis SR. Androgens in women. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2003;85(2-5):363-6.
  36. Burger HG. Androgen production in women. *Fertility and sterility*. 2002;77:3-5.
  37. Ito K, Utsunomiya H, Suzuki T, Saitou S, Akahira J-I, Okamura K, et al. 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenases in human endometrium and its disorders. *Molecular and cellular endocrinology*. 2006;248(1-2):136-40.
  38. Dassen H, Punyadeera C, Kamps R, Delvoux B, Van Langendonck A, Donnez J, et al. Estrogen metabolizing enzymes in endometrium and endometriosis. *Human Reproduction*. 2007;22(12):3148-58.
  39. Labrie F, editor *Adrenal androgens and intracrinology*. *Seminars in reproductive medicine*; 2004: Copyright© 2004 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New ...
  40. Bianchi VE, Bresciani E, Meanti R, Rizzi L, Omeljaniuk RJ, Torsello A. The role of androgens in women's health and wellbeing. *Pharmacological research*. 2021;171:105758.
  41. Longcope C. 1 Adrenal and gonadal androgen secretion in normal females. *Clinics in endocrinology and metabolism*. 1986;15(2):213-28.
  42. Davison SL, Bell R, Donath S, Montalto J, Davis SR. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(7):3847-53.
  43. Couzinet B, Meduri G, Lecce MG, Young J, Brailly S, Loosfelt H, et al. The postmenopausal ovary is not a major androgen-producing gland. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86(10):5060-6.
  44. Taieb J, Mathian B, Millot F, Patricot M-C, Mathieu E, Queyrel N, et al. Testosterone measured by 10 immunoassays and by isotope-dilution gas chromatography-mass spectrometry in sera from 116 men, women, and children. *Clinical chemistry*. 2003;49(8):1381-95.
  45. Walters K, Handelsman D. Role of androgens in the ovary. *Molecular and cellular endocrinology*. 2018;465:36-47.
  46. Stárka L, Dušková M, Hill M. Dehydroepiandrosterone: a neuroactive steroid. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2015;145:254-60.

47. Lenie S, Smitz J. Functional AR signaling is evident in an in vitro mouse follicle culture bioassay that encompasses most stages of folliculogenesis. *Biology of Reproduction*. 2009;80(4):685-95.
48. McEwan IJ, McGuinness D, Hay CW, Millar RP, Saunders PT, Fraser HM. Identification of androgen receptor phosphorylation in the primate ovary in vivo. *Reproduction (Cambridge, England)*. 2010;140(1):93.
49. Hampton J, Manikkam M, Lubahn D, Smith M, Garverick H. Androgen receptor mRNA expression in the bovine ovary. *Domestic Animal Endocrinology*. 2004;27(1):81-8.
50. Kimura S, Matsumoto T, Matsuyama R, Shiina H, Sato T, Takeyama K-i, et al. Androgen receptor function in folliculogenesis and its clinical implication in premature ovarian failure. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2007;18(5):183-9.
51. Conforti A, Carbone L, Di Girolamo R, Iorio GG, Guida M, Campitiello MR, et al. Therapeutic management in women with a diminished ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertility and Sterility*. 2024.
52. Wang ET, Diamond MP, Alvero R, Casson P, Christman GM, Coutifaris C, et al. Androgenicity and fertility treatment in women with unexplained infertility. *Fertility and sterility*. 2020;113(3):636-41.
53. Magamage MP, Zengyo M, Moniruzzaman M, Miyano T. Testosterone induces activation of porcine primordial follicles in vitro. *Reproductive Medicine and Biology*. 2011;10:21-30.
54. Walters K, Paris VR, Aflatounian A, Handelsman DJ. Androgens and ovarian function: translation from basic discovery research to clinical impact. *Journal of Endocrinology*. 2019;242(2):R23-R50.
55. Simitsidellis I, Saunders PT, Gibson DA. Androgens and endometrium: new insights and new targets. *Molecular and cellular endocrinology*. 2018;465:48-60.
56. Mertens H, Heineman M-J, Theunissen P, De Jong F, Evers J. Androgen, estrogen and progesterone receptor expression in the human uterus during the menstrual cycle. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2001;98(1):58-65.
57. Ley SH, Li Y, Tobias DK, Manson JE, Rosner B, Hu FB, et al. Duration of reproductive life span, age at menarche, and age at menopause are associated with risk of cardiovascular disease in women. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(11):e006713.
58. Kische H, Gross S, Wallaschofski H, Grabe HJ, Völzke H, Nauck M, et al. Associations of androgens with depressive symptoms and cognitive status in the general population. *PloS one*. 2017;12(5):e0177272.
59. Notelovitz M. Androgen effects on bone and muscle. *Fertil Steril*. 2002 Apr;77 Suppl 4:S34-41. PubMed PMID: 12007900. Epub 2002/05/15. eng.

*Huriye EZVECİ<sup>1</sup>*

*Fikriye KARANFİL YAMAN<sup>2</sup>*

*Kazım GEZGİNÇ<sup>3</sup>*

## GİRİŞ

Kadının doğurganlığı, yaşla birlikte doğal bir azalma sürecine girer. Bu süreç, hem oosit kalitesinde hem de sayısında meydana gelen düşüşle karakterizedir. Embriyonik dönemde yaklaşık 6-7 milyon olan oosit sayısı, doğumda 1-2 milyona, ergenlikte yaklaşık 300.000'e ve menopoz döneminde ise birkaç yüz civarına kadar azalır. Over rezervi, bir kadının mevcut primordial folikül havuzunu ve bu foliküllerin fertil potansiyele ulaşabilme kapasitesini ifade eder. Basit bir ifadeyle, over rezervi hem oosit miktarını hem de kalitesini temsil eder. Azalmış over rezervi (DOR), yaşla ilişkili olabileceği gibi genetik nedenler, kemoterapi, radyoterapi, endometriozis gibi faktörlere bağlı olarak da gelişebilir<sup>1</sup>. Azalmış rezerv, spontan gebelik şansının azalmasına yol açarken, yardımcı üreme teknikleriyle gebelik elde etme olasılığını da etkileyebilir. Bu nedenle over rezervi değerlendirmesi, infertilite araştırmalarında temel bileşenlerden biridir.

## 1. OVER REZERV ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ

### 1.1 Biyokimyasal Testler

**Folikül Stimüle Edici Hormon (FSH) ve Estradiol (E2):** Menstrüel döngünün erken foliküler fazında (genellikle 2-4. günlerde) ölçülen FSH düzeyleri, over rezervi hakkında bilgi verebilir. Yüksek FSH seviyeleri genellikle azalmış rezervi gösterir<sup>2</sup>; ancak döngüsel varyasyonlar ve estradiol düzeylerinin etkisi nedeniyle tek başına güvenilir değildir. E2'nin aynı anda yüksek olması, FSH'nin baskılanmasına neden olarak yalancı normal sonuçlara yol açabilir. Pratikte, FSH'nin <10 mIU/mL olması yeterli over rezervini, 10-15 mIU/mL arası sınırdaki rezervi, >15 mIU/mL ise belirgin azalmış rezervi gösterir. Estradiol düzeyi de bu değerlendirmeyi destekleyebilir. 3. gün estradiol düzeyinin <80 pg/mL olması, yeterli rezervi işaret ederken; >80-100 pg/mL değerler döngü iptali ve düşük gebelik oranlarıyla ilişkilendirilmiştir<sup>3-5</sup>.

<sup>1</sup> Op. Dr. Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., huriyeezveci00@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-7626-5799

<sup>2</sup> Op. Dr. Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Perinatoloji BD., drkaranfil@yahoo.com.tr, ORCID iD: 0000-0003-2773-7267

<sup>3</sup> Prof. Dr. Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., kgezginc@erbakan.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-3441-4960

gelişmeler kaydedilmiştir. AMH ölçümlerinde kullanılan otomatik analiz cihazları, hem sonuçların standart hale gelmesini sağlamış hem de klinik kullanılabilirliği artırmıştır. Ayrıca AFC'nin bilgisayar destekli ultrason sistemleriyle değerlendirilmesi, gözlemciye bağlı değişkenliği azaltarak tanı doğruluğunda artış sağlamaktadır. Bu yenilikler, bireyselleştirilmiş tedavi stratejileri açısından önemli katkılar sunmaktadır.

## KAYNAKLAR

- Hansen KR, Craig LB, Zavy MT, Klein NA, Soules MR. Ovarian primordial and nongrowing follicle counts according to the Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW) staging system. *Menopause (New York, NY)*. Feb 2012;19(2):164-71. doi:10.1097/gme.0b013e31823b0b2e
- Abdalla H, Thum MY. An elevated basal FSH reflects a quantitative rather than qualitative decline of the ovarian reserve. *Human reproduction (Oxford, England)*. Apr 2004;19(4):893-8. doi:10.1093/humrep/deh141
- Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Human reproduction update*. Nov-Dec 2006;12(6):685-718. doi:10.1093/humupd/dml034
- Licciardi FL, Liu HC, Rosenwaks Z. Day 3 estradiol serum concentrations as prognosticators of ovarian stimulation response and pregnancy outcome in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertility and sterility*. Nov 1995;64(5):991-4. doi:10.1016/s0015-0282(16)57916-3
- Smotrich DB, Widra EA, Gindoff PR, Levy MJ, Hall JL, Stillman RJ. Prognostic value of day 3 estradiol on in vitro fertilization outcome. *Fertility and sterility*. Dec 1995;64(6):1136-40.
- Freeman EW, Sammel MD, Gracia CR, et al. Follicular phase hormone levels and menstrual bleeding status in the approach to menopause. *Fertility and sterility*. Feb 2005;83(2):383-92. doi:10.1016/j.fertnstert.2004.06.066
- Dewailly D, Andersen CY, Balen A, et al. The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. *Human reproduction update*. May-Jun 2014;20(3):370-85. doi:10.1093/humupd/dmt062
- Seifer DB, Baker VL, Leader B. Age-specific serum anti-Müllerian hormone values for 17,120 women presenting to fertility centers within the United States. *Fertility and sterility*. Feb 2011;95(2):747-50. doi:10.1016/j.fertnstert.2010.10.011
- de Vet A, Laven JS, de Jong FH, Themmen AP, Fauser BC. Antimüllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertility and sterility*. Feb 2002;77(2):357-62. doi:10.1016/s0015-0282(01)02993-4
- Anckaert E, Smitz J, Schiettecatte J, Klein BM, Arce JC. The value of anti-Müllerian hormone measurement in the long GnRH agonist protocol: association with ovarian response and gonadotrophin-dose adjustments. *Human reproduction (Oxford, England)*. Jun 2012;27(6):1829-39. doi:10.1093/humrep/des101
- Nardo LG, Gelbaya TA, Wilkinson H, et al. Circulating basal anti-Müllerian hormone levels as predictor of ovarian response in women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertility and sterility*. Nov 2009;92(5):1586-93. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.08.127
- Broer SL, Dölleman M, Opmeer BC, Fauser BC, Mol BW, Broekmans FJ. AMH and AFC as predictors of excessive response in controlled ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. *Human reproduction update*. Jan-Feb 2011;17(1):46-54. doi:10.1093/humupd/dmq034
- Iliodromiti S, Kelsey TW, Wu O, Anderson RA, Nelson SM. The predictive accuracy of anti-Müllerian hormone for live birth after assisted conception: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Human reproduction update*. Jul-Aug 2014;20(4):560-70. doi:10.1093/humupd/dmu003
- Steiner AZ, Pritchard D, Stanczyk FZ, et al. Association Between Biomarkers of Ovarian Reserve and Infertility Among Older Women of Reproductive Age. *Jama*. Oct 10 2017;318(14):1367-1376. doi:10.1001/jama.2017.14588
- Lutchman Singh K, Muttukrishna S, Stein RC, et al. Predictors of ovarian reserve in young women with breast cancer. *British journal of cancer*. Jun 18 2007;96(12):1808-16. doi:10.1038/sj.bjc.6603814
- Nelson SM, Iliodromiti S, Fleming R, Anderson R, McConnachie A, Messow CM. Reference range for the antimüllerian hormone Generation II assay: a population study of 10,984 women, with comparison to the established Diagnostics Systems Laboratory nomogram. *Fertility and sterility*. Feb 2014;101(2):523-9. doi:10.1016/j.fertnstert.2013.10.021
- Rustamov O, Smith A, Roberts SA, et al. Anti-Müllerian hormone: poor assay reproducibility in a large cohort of subjects suggests sample instability. *Human reproduction (Oxford, England)*. Oct 2012;27(10):3085-91. doi:10.1093/humrep/des260
- Su HI, Sammel MD, Homer MV, Bui K, Haunschild C, Stanczyk FZ. Comparability of antimüllerian hormone levels among commercially available immunoassays. *Fertility and sterility*. Jun 2014;101(6):1766-72.e1. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.02.046
- Toner JP, Seifer DB. Why we may abandon basal follicle-stimulating hormone testing: a sea change in determining ovarian reserve using antimüllerian hormone. *Fertility and sterility*. Jun 2013;99(7):1825-30. doi:10.1016/j.fertnstert.2013.03.001
- Jain T, Soules MR, Collins JA. Comparison of basal follicle-stimulating hormone versus the clomiphene citrate challenge test for ovarian reserve screening. *Fertility and sterility*. Jul 2004;82(1):180-5. doi:10.1016/j.fertnstert.2003.11.045
- Hendriks DJ, Mol BW, Bancsi LF, te Velde ER, Broekmans FJ. The clomiphene citrate challenge test for the prediction of poor ovarian response and nonpregnancy

- in patients undergoing in vitro fertilization: a systematic review. *Fertility and sterility*. Oct 2006;86(4):807-18. doi:10.1016/j.fertnstert.2006.03.033
22. La Marca A, Sunkara SK. Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice. *Human reproduction update*. Jan-Feb 2014;20(1):124-40. doi:10.1093/humupd/dmt037
  23. Jayaprakasan K, Campbell B, Hopkisson J, Clewes J, Johnson I, Raine-Fenning N. Establishing the inter-cycle variability of three-dimensional ultrasonographic predictors of ovarian reserve. *Fertility and sterility*. Dec 2008;90(6):2126-32. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.10.028
  24. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertility and sterility*. Dec 2020;114(6):1151-1157. doi:10.1016/j.fertnstert.2020.09.134
  25. Ripley M, Lanes A, Léveillé MC, Shmorgun D. Does ovarian reserve predict egg quality in unstimulated therapeutic donor insemination cycles? *Fertility and sterility*. May 2015;103(5):1170-5.e2. doi:10.1016/j.fertnstert.2015.01.018
  26. van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJC, et al. Predictive Value and Clinical Impact of Basal Follicle-Stimulating Hormone in Subfertile, Ovulatory Women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(6):2163-2168. doi:10.1210/jc.2006-2399
  27. Haadsma ML, Groen H, Fidler V, et al. The predictive value of ovarian reserve tests for spontaneous pregnancy in subfertile ovulatory women. *Human Reproduction*. 2008;23(8):1800-1807. doi:10.1093/humrep/den234
  28. Magendzo A, Schwarze JE, Diaz de la Vega C, Altieri E, Zegers-Hochschild F, Balmaceda JP. Clomiphene citrate challenge test predicts outcome of intrauterine insemination in women aged under 37 years. *Reproductive biomedicine online*. Apr 2006;12(4):423-7. doi:10.1016/s1472-6483(10)61994-3
  29. Dinelli L, Courbière B, Achard V, et al. Prognosis factors of pregnancy after intrauterine insemination with the husband's sperm: conclusions of an analysis of 2,019 cycles. *Fertility and sterility*. Apr 2014;101(4):994-1000. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.01.009
  30. Hansen KR, He AL, Styer AK, et al. Predictors of pregnancy and live-birth in couples with unexplained infertility after ovarian stimulation-intrauterine insemination. *Fertility and sterility*. Jun 2016;105(6):1575-1583.e2. doi:10.1016/j.fertnstert.2016.02.020
  31. Broer SL, Dölleman M, Opmeer BC, Fauser BC, Mol BW, Broekmans FJM. AMH and AFC as predictors of excessive response in controlled ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. *Human reproduction update*. 2010;17(1):46-54. doi:10.1093/humupd/dmq034
  32. Seifer DB, Tal O, Wantman E, Edul P, Baker VL. Prognostic indicators of assisted reproduction technology outcomes of cycles with ultralow serum anti-müllerian hormone: a multivariate analysis of over 5,000 autologous cycles from the Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcome Reporting System database for 2012-2013. *Fertility and sterility*. Feb 2016;105(2):385-93.e3. doi:10.1016/j.fertnstert.2015.10.004
  33. Tal R, Tal O, Seifer BJ, Seifer DB. Antimüllerian hormone as predictor of implantation and clinical pregnancy after assisted conception: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and sterility*. Jan 2015;103(1):119-30.e3. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.09.041
  34. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertility and sterility*. Mar 2015;103(3):e9-e17. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.12.093
  35. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Human reproduction (Oxford, England)*. Jul 2011;26(7):1616-24. doi:10.1093/humrep/der092
  36. Reijnders IF, Nelen WL, Int'Hout J, van Herwaarden AE, Braat DD, Fleischer K. The value of Anti-Müllerian hormone in low and extremely low ovarian reserve in relation to live birth after in vitro fertilization. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. May 2016;200:45-50. doi:10.1016/j.ejogrb.2016.02.007

*Zuhal YAPICI COŞKUN<sup>1</sup>*

*H. Cavidan GÜLERMAN<sup>2</sup>*

## GİRİŞ

Fertilite, doğurganlık veya yavru üretebilme potansiyeli olarak tanımlanır.

İnfertilite ise 12 ay düzenli ve yeterli sıklıkta korunmasız cinsel ilişkiye rağmen klinik gebelik elde edilememesi durumudur (1).

Kadınlarda infertilite nedenleri tubal anatomik veya fonksiyonel bozukluklar, ovulasyon bozuklukları, konjenital, anatomik veya inflamatuvar uterin hastalıklar ve diğer endokrin sistem bozuklukları olarak sınıflanabilir.

Erkeklerde ise infertilite nedenleri üreme kanallarında olan obstrüktif hastalıklar, testiküler fonksiyon ve sperm üretim bozuklukları, anormal sperm fonksiyon kalitesi ve hormonal bozukluklar yer almaktadır (2).

Endokrin bozukluklar hem kadın, hem erkek infertilite nedenleri arasında yer almaktadır. Fertilite ve gebeliğin devamı açısından hipotalamus-hipofiz-gonad aksı bozuklukları önde gelen endokrin bozukluklardan olmakla birlikte tiroid hastalıkları da önemli bir etyolojik faktördür (3).

Hiperprolaktinemi, hipogonadotropik hipogonadizm, adipositlerin de endokrin bir organ gibi çalıştığı ve hipotalamus- pituiter ovaryan

aksı etkileyen adipokinler üreterek metabolizma ve inflamatuvar süreçleri etkileyen obezite, adrenal bez ve tiroid hastalıkları hem kadın, hem erkekte infertiliteye sebep olabilen endokrin bozukluklardır. Kadın infertilitesinde ovulasyon bozuklukları varlığında gonadotropin, androjen, tiroid stimulan hormon (TSH) ile tiroid hormonları, prolaktin, antimüllerian hormon konsantrasyonlarının değerlendirilmesi gerekir (3). Tiroid hastalıklarının fertilite ve gebelik süreci üzerindeki olumsuz etkileri düşünüldüğünde, özellikle infertilite için takibe alınan ve tedavisi planlanan kadınlarda TSH ile, seçilmiş hasta grubunda ( tekrarlayan gebelik kaybı) tiroid peroksidaz antikörlerinin taranması önerilmektedir (4,5).

## TİROİD FİZYOLOJİSİ

Tiroid hormonları vücuttaki birçok fonksiyonda rol oynamaktadır. Metabolizma, büyüme, steroidogenez, ve bir takım spesifik doku aktiviteleri bu fonksiyonlar arasında yer almaktadır. Kadın üreme sisteminde ise over ve uterine dokuların gelişim ve fonksiyonlarının yönetiminde rol alırlar.

Tiroid hormon sentezi diyetle yeterli iyod alımına bağlı olup, plazmadan tiroid dokusu-

<sup>1</sup> Op. Dr. Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi, uhalyapici@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0002-9338-4669

<sup>2</sup> Prof. Dr. Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi, cgulerman@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0003-4960-991X

antikor varlığında doğal konsepsiyon veya yardımcı üreme teknikleri tedavisi öncesinde LT4 tedavisi önerilmemektedir (24).

Anti-thyroglobulin antikorları TAI ile ilişkili bir diğer belirteç olup, fertilité problemi olan kadınlarda anti-TPO ile benzer oranlarda pozitifliği izlenmiş, ayrıca izole anti-TG antikoru pozitifliği olan kadınların median TSH değeri, TAI olmayan kadınlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (34). Anti-TG antikorların infertilite araştırmalarındaki önemi ve değeri hakkında daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

### YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİ ve TİROİD DİSFONKSİYONU

**IUI :** İntrauterin inseminasyon (IUI) uygulanacak hastalarda TSH değeri yüksek -normal (<5 mIU/L) seviyelerde olmasının tedavi sonuçlarını etkilemediği ifade edilmiştir (35).

**IVF/ICSI:** İn vitro fertilizasyon (IVF) ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) gibi yardımcı üreme teknikleri öncesi gonadotropinlerle over stimülasyon uygulanmaktadır. Bu kişilerde tiroid disfonksiyonu durumunda ötiroid durumun over stimülasyonu başlamadan 4 hafta önce sağlanması önerilir (36).

Stimülasyon sırasında HCG uygulanması TSH ile yapısal homoloji aracılığı ile klinik veya subklinik hipertiroidizme zemin hazırlayabilir (37).

## KAYNAKLAR

- Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, Rienzi L, Sunde A, Schmidt L, Cooke ID, Simpson JL, van der Poel S. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Fertil Steril*. 2017 Sep;108(3):393-406. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.06.005. Epub 2017 Jul 29. PMID: 28760517.
- (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility> Erişim: 20.04.2025)
- Bendarska-Czerwińska A, Zmarzły N, Morawiec E, Panfil A, Bryś K, Czarniecka J, Ostenda A, Dziobek K, Sagan D, Boroń D, Michalski P, Pallazo-Michalska V, Grabarek BO. Endocrine disorders and fertility and pregnancy: An update. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jan 17;13:970439. doi: 10.3389/fendo.2022.970439. PMID: 36733805; PMCID: PMC9887196.
- Unuane D, Velkeniers B. Impact of thyroid disease on fertility and assisted conception. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020 Jul;34(4):101378. doi: 10.1016/j.beem.2020.101378. Epub 2020 Jan 30. PMID: 32037280.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: asrm@asrm.org. Subclinical hypothyroidism in the infertile female population: a guideline. *Fertil Steril*. 2024 May;121(5):765-782. doi: 10.1016/j.fertnstert.2023.12.038. Epub 2023 Dec 30. PMID: 38163620.
- Hugh S. Taylor, Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, Ninth edition, Wolters Kluwer, LLW, 2019
- Akarsu E, Tiroid Disfonksiyonunun Reprodüktif Sistem Üzerine Etkileri, Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics. 2008;1(3):79-8
- Concepción-Zavaleta MJ, Coronado-Arroyo JC, Quiroz-Aldave JE, Concepción-Urteaga LA, Paz-Ibarra J. Thyroid dysfunction and female infertility. A comprehensive review. *Diabetes Metab Syndr*. 2023 Nov;17(11):102876. doi: 10.1016/j.dsx.2023.102876. Epub 2023 Oct 12. PMID: 37866272.
- Van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, van Wely M, Ven der Post JA, Goddijn M, Bisschop PH. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2016 Jun;22(4):532-3. doi: 10.1093/humupd/dmw003. Epub 2016 Feb 22. Erratum for: *Hum Reprod Update*. 2011 Sep-Oct;17(5):605-19. doi: 10.1093/humupd/dmr024. PMID: 26906092.)
- Joshi JV, Bhandarkar SD, Chadha M, Balaiah D, Shah R. Menstrual irregularities and lactation failure may precede thyroid dysfunction or goitre. *J Postgrad Med*. 1993 Jul-Sep;39(3):137-41. PMID: 8051643.
- Sankoda A, Suzuki H, Imaizumi M, Yoshihara A, Kobayashi S, Katai M, Hamada K, Hidaka Y, Yoshihara A, Nakamura H, Kubota S, Kakita-Kobayashi M, Iwase A, Sugiyama T, Ota E, Arata N. Effects of Levothyroxine Treatment on Fertility and Pregnancy Outcomes in Subclinical Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Thyroid*. 2024 Apr;34(4):519-530. doi: 10.1089/thy.2023.0546. Erratum in: *Thyroid*. 2024 Apr 23. doi: 10.1089/thy.2023.0546.correx. PMID: 38368537.)
- Davis SL. Environmental modulation of the immune system via the endocrine system. *Domest Anim Endocrinol* 1998;15:283-9.
- Stagnaro-Green A, Chen X, Bogden JD, Davies TF, Scholl TO. The thyroid and pregnancy: a novel risk factor for very preterm delivery. *Thyroid* 2005;15:351-7.
- Poppe K, Glinoe D. Thyroid autoimmunity and hypothyroidism before and during pregnancy. *Hum Reprod Update*. 2003 Mar-Apr;9(2):149-61. doi: 10.1093/humupd/dmg012. PMID: 12751777.
- Krassas GE, Thyroid disease and female reproduction, *fertil steril* 2000

16. Ohara N, Tsujino T, Maruo T. The role of thyroid hormone in trophoblast function, early pregnancy maintenance, and fetal neurodevelopment. *J Obstet Gynaecol Can.* 2004 Nov;26(11):982-90. doi: 10.1016/s1701-2163(16)30420-0. PMID: 15560861.
17. Kakita-Kobayashi M, Murata H, Nishigaki A, Hashimoto Y, Komiya S, Tsubokura H, Kido T, Kida N, Tsuzuki-Nakao T, Matsuo Y, Bono H, Hirota K, Okada H. Thyroid Hormone Facilitates in vitro Decidualization of Human Endometrial Stromal Cells via Thyroid Hormone Receptors. *Endocrinology.* 2020 Jun 1;161(6):bqaa049. doi: 10.1210/endo/bqaa049. PMID: 32242219.)
18. Colicchia M, Campagnolo L, Baldini E, Ulisse S, Valensise H, Moretti C. Molecular basis of thyrotropin and thyroid hormone action during implantation and early development. *Hum Reprod Update.* 2014 Nov-Dec;20(6):884-904. doi: 10.1093/humupd/dmu028. Epub 2014 Jun 18. PMID: 24943836.
19. Barber KJ, Franklyn JA, McCabe CJ, Khanim FL, Bulmer JN, Whitley GS, Kilby MD. The in vitro effects of triiodothyronine on epidermal growth factor-induced trophoblast function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Mar;90(3):1655-61. doi: 10.1210/jc.2004-0785. Epub 2004 Dec 14. PMID: 15598697.)
20. Benvenga S, Ferrari SM, Elia G, Ragusa F, Patrizio A, Paparo SR, Camastra S, Bonofiglio D, Antonelli A, Fallahi P. Nutraceuticals in Thyroidology: A Review of in Vitro, and in Vivo Animal Studies. *Nutrients.* 2020 May 8;12(5):1337. doi: 10.3390/nu12051337. PMID: 32397091; PMCID: PMC7285044
21. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): national Health and Nutrition Examination Survey (Nhanes III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:489-99.
22. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000;160:526-34. )
23. Condorelli RA, La Vignera S, Mongioi LM, Alamo A, Giacone F, Cannarella R, Calogero AE. Thyroid Hormones and Spermatozoa: In Vitro Effects on Sperm Mitochondria, Viability and DNA Integrity. *J Clin Med.* 2019 May 27;8(5):756. doi: 10.3390/jcm8050756. PMID: 31137924; PMCID: PMC6571713.
24. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, Grobman WA, Laurberg P, Lazarus JH, Mandel SJ, Peeters RP, Sullivan S. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid.* 2017 Mar;27(3):315-389. doi: 10.1089/thy.2016.0457. Erratum in: *Thyroid.* 2017 Sep;27(9):1212. doi: 10.1089/thy.2016.0457.correx. PMID: 28056690.
25. Millar LK, Wing DA, Low birth weight and preeclampsia, in pregnancies complicated by hyperthyroidism, Marx H., Amin P., Lazarus J.H. Hyperthyroidism and pregnancy. *BMJ.* 2008;336:663-667. doi: 10.1136/bmj.39462.709005.AE.)
26. Poppe K, Glinoe D, Van Steirteghem A, Tournaye H, Devroey P, Schiettecatte J, Velkeniers B. Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women. *Thyroid.* 2002 Nov;12(11):997-1001. doi: 10.1089/105072502320908330. PMID: 12490077.
27. Petca A, Dimcea DA, Dumitraşcu MC, Şandru F, Mehedinţu C, Petca RC. Management of Hyperthyroidism during Pregnancy: A Systematic Literature Review. *J Clin Med.* 2023 Feb 24;12(5):1811. D oi: 10.3390/jcm12051811. PMID: 36902600; PMCID: PMC10003540.
28. Anelli V, Gatta E, Pirola I, Delbarba A, Rotondi M, Cappelli C. Thyroid impairment and male fertility: a narrative review of literature. *Aging Male.* 2024 Dec;27(1):2310303. doi: 10.1080/13685538.2024.2310303. Epub 2024 Feb 12. PMID: 38347677.
29. Hu X, Chen Y, Shen Y, Tian R, Sheng Y, Que H. Global prevalence and epidemiological trends of Hashimoto's thyroiditis in adults: A systematic review and meta-analysis. *Front Public Health.* 2022 Oct 13;10:1020709. doi: 10.3389/fpubh.2022.1020709. PMID: 36311599; PMCID: PMC9608544.
30. Kutteh WH, Schoolcraft WB, Scott RT Jr. Antithyroid antibodies do not affect pregnancy outcome in women undergoing assisted reproduction. *Hum Reprod.* 1999 Nov;14(11):2886-90. doi: 10.1093/humrep/14.11.2886. PMID: 10548642.
31. Xie J, Jiang L, Sadhukhan A, Yang S, Yao Q, Zhou P, Rao J, Jin M. Effect of antithyroid antibodies on women with recurrent miscarriage: A meta-analysis. *Am J Reprod Immunol.* 2020 Jun;83(6):e13238. doi: 10.1111/aji.13238. Epub 2020 Apr 11. PMID: 32198952; PMCID: PMC7317526.
32. Eisenberg VH, Zolti M, Soriano D. Is there an association between autoimmunity and endometriosis? *Autoimmun Rev.* 2012 Sep;11(11):806-14. doi: 10.1016/j.autrev.2012.01.005. Epub 2012 Feb 4. PMID: 22330229.
33. Hasegawa Y, Kitahara Y, Osuka S, Tsukui Y, Kobayashi M, Iwase A. Effect of hypothyroidism and thyroid autoimmunity on the ovarian reserve: A systematic review and meta-analysis. *Reprod Med Biol.* 2021 Dec 7;21(1):e12427. doi: 10.1002/rmb2.12427. PMID: 34934402; PMCID: PMC8656199.
34. Unuane D, Velkeniers B, Anckaert E, Schiettecatte J, Tournaye H, Haentjens P, Poppe K. Thyroglobulin autoantibodies: is there any added value in the detection of thyroid autoimmunity in women consulting for fertility treatment? *Thyroid.* 2013 Aug;23(8):1022-8. doi: 10.1089/thy.2012.0562. PMID: 23405888; PMCID: PMC3752510.
35. Unuane D, Velkeniers B, Bravenboer B, Drakopoulos P, Tournaye H, Parra J, De Brucker M. Impact of thyroid autoimmunity in euthyroid women on live birth rate after IUI. *Hum Reprod.* 2017 Apr 1;32(4):915-922. doi: 10.1093/humrep/dex033. PMID: 28333271.
36. Hubalewska-Dydejczyk A, Gietka-Czernel M, Trofimiuk-Müldner M, Zgliczyński W, Ruchała M, Lewiński A, Bednarczuk T, Syrenicz A, Kos-Kudła B, Jarzab B, Szczepanek-Parulska E, Krajewska J, Andrysiak-Ma-

- mos E, Zygmunt A, Karbownik-Lewińska M. Thyroid diseases and fertility disorders - Guidelines of the Polish Society of Endocrinology [Choroby tarczycy a zaburzenia płodności - rekomendacje Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego]. *Endokrynol Pol.* 2022;73(4):645-679. doi: 10.5603/EP.a2022.0069. PMID: 36059162.
37. Korevaar TI, de Rijke YB, Chaker L, Medici M, Jaddoe VW, Steegers EA, Visser TJ, Peeters RP. Stimulation of Thyroid Function by Human Chorionic Gonadotropin During Pregnancy: A Risk Factor for Thyroid Disease and a Mechanism for Known Risk Factors. *Thyroid.* 2017 Mar;27(3):440-450. doi: 10.1089/thy.2016.0527. Epub 2017 Feb 8. PMID: 28049387.

## Hipogonadotropik Hipogonadizm ve İnfertilite Yönetimi (Kallman Sendromu)

*Batuhan TURGAY<sup>1</sup>*

*Cem Somer ATABEKOĞLU<sup>2</sup>*

### GİRİŞ

Hipogonadotropik hipogonadizm Dünya Sağlık Örgütü ovülasyon bozuklukları sınıflamasında grup 1 olarak sınıflandırılmış olup ovülasyon bozukluğu olan hastaların yaklaşık %10'unda bu durumun olduğu kabul edilir (1,2). Hipogonadotropik hipogonadizm (HH) üç nedene bağlı olarak ortaya çıkabilir: Konjenital HH, fonksiyonel HH ve kombine hipofizer hormon eksikliği. Kombine hipofizer hormon eksikliği multidisipliner bir yaklaşım gerektiren ve bir çok endokrinolojik eksikliğin de eşlik edebileceği bir durumdur. Fonksiyonel HH ise genellikle kazanılmış ve geri dönüşümü olabilen; ilaç kullanımı, stres, yeme bozukluğu ve aşırı egzersiz gibi nedenlere bağlı olarak ortaya çıkabilecek klinik durumdur. Fonksiyonel HH ve kombine hipofizer hormon eksikliği durumları daha iyi prognozlu olmakla beraber gerektiğinde yapılabilecek infertilite tedavisi, konjenital HH ile aynıdır (3).

Konjenital HH, hipotalamustan GnRH sekresyonunun yokluğuna bağlı veya GnRH 'ın hipofiz bezinde bozulmuş fonksiyonuna/GnRH reseptör defektine bağlı olarak ortaya çıkar. Konjenital HH insidansının 1/10000 ile 1/50000 arasında olduğu raporlanmıştır ve erkeklerde

kadınlara oranla yaklaşık 3,6 kat daha siktir (4). KHH ile ilgili 30'dan fazla genetik bölge tanımlanmıştır ve bu genetik bölgeler vakaların yarısında bulunmaktadır. Bu klinik duruma anosmi de eşlik ettiğinde hastalığın ismi Kallman Sendromu olmaktadır. Hastalarda görülen klinik bulgular; eksik veya tamamlanmamış seksüel matürasyon, primer amenore ve infertilite, kandaki düşük seksüel steroid miktarı ile genellikle düşük veya normal gonadotropin seviyeleridir (5).

### TANI

Büyüme ve pubertenin gecikmesi (topluma göre ortalama puberte yaşının 2 Standart Sapma sonrası puberte olmaması veya meme gelişimi olmadan 13 yaşında olmak) ilk bulgu olarak ortaya çıkmaktadır. Konstitüsyonel puberte gecikmesi (puberte tarda) ile ayrımı güç olabilir ve günümüzde henüz bunun tam olarak ayrımını yapabilecek özgüllükte testler bulunmamaktadır (4). Bu nedenle çoğu vakada KHH tanısı geç ergenlik ve erken yetişkinlik döneminde yapılmaktadır (6). Bu durumda hastada eğer anosmi, yarık damak-dudak, sindaktili, duyma kaybı ve ailede KHH öyküsü bulunması; KHH'nin konsitüsyonel puberte tardadan ayrımında yol gösterici

<sup>1</sup> Doç. Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., bturgay@ankara.edu.tr, ORCID iD: 0000-0001-9927-181X

<sup>2</sup> Prof. Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., csatabek@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0003-0264-0709

indüksiyonu sonrasında kümülatif gebelik oranı %60-70 olarak raporlanmıştır (16).

Ovulasyon indüksiyonu ile başarısızlık ol- duysa veya IVF gereken başka bir etiyoloji varsa KHH hastalarında IVF tedavisi denenebilir. 2018 yılında yapılan bir derlemede gebelik oranı diğer IVF gereken gruplarla benzer olup; %48 olarak raporlanmıştır (17). Bazı retrospektif çalışmalarda KHH grubunun tedavi süresinin ve toplam aldığı gonadotropin dozunun diğer düşük over rezervi grubu haricindeki infertilite gruplarına göre bir miktar daha fazla olabileceği raporlanmıştır (18,19). IVF yapılacak hastalarda da step-up ve step-down protokolleri tercih edilebilir; hMG veya hMG+rFSH tedavileri kullanılabilir. Hastalarda taze transfer siklusu yapılması planlanıyorsa, 2-3 siklus östrojen-progesteron priming yapılarak uterus hazırlanabilir (20). KHH hastalarında endojen gonadotropin olmadığı için erken ovülasyonu önlemek için GnRH antagonisti veya analogu kullanılmasına gerek yoktur. Yine aynı sebeple GnRH analogu ile ovulasyon tetiklenmesi yapılamaz ve ovulasyon hCG ile yapılmalıdır. Taze siklus yapılan hastalarda günde 3 kez (200 mg) vajinal progesteron ile luteal faz desteği 10. haftaya kadar verilmesi önerilir. Donmuş transfer yapılacak hastalarda da artifis- yel protokol uygulanmalıdır ve 10.haftaya kadar östrojen ve progesterona devam edilmesi öneril- mektedir. Bu hastalarda artifisyonel siklus ile endo- metriyumun 2-3 haftada gelişebileceği göz önün- de bulundurulmalıdır.

Bu hasta grubu ile ilgili literatürde çalışmalar görece azdır. Her hastada olduğu gibi bu hasta gruplarında da bireyselleştirilmiş infertilite teda- visini yapılmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Kelberman D & Dattani MT. Hypothalamic and pituitary development: Novel insights into the aetiology. *European Journal of Endocrinology*, 2007; 157(suppl\_1), S3-S14. doi.org/10.1530/EJE-07-0156.
2. Munro MG, Balen AH, Cho SH, et al. The FIGO ovulatory disorders classification system. *Int J Gynecol Obstet.* 2022;159:1-20. doi:10.1002/ijgo.143311.

3. Dandona P & Dhindsa S. Update: Hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes and obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2011; 96(9), 2643-2651. https://doi.org/10.1210/jc.2010-2724.
4. Boehm U, Bouloux PM, Dattani MT et al. Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism-pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nature Reviews Endocrinology*, 2015; 11(9), 547-564. https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.112
5. Quinton R, Duke VM, Robertson A, et al. Idiopathic gonadotrophin deficiency: Genetic questions addressed through phenotypic characterization. *Clinical Endocrinology*, 2001; 55(2), 163-174. https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2001.01277.x
6. Dwyer A A, Raivio T, Pitteloud N. Management of endocrine disease: Reversible hypogonadotropic hypogonadism. *European Journal of Endocrinology*, 2016; 174(6), R267-R274. https://doi.org/10.1530/EJE-15-1033.
7. Palmert MR, Dunkel L. Clinical practice. Delayed puberty. *The New England Journal of Medicine*. 2012 Feb 2;366(5):443-53. doi: 10.1056/NEJMcp1109290.
8. Bry-Gauillard H, Larrat-Ledoux F, Levaillant JM, et al. (2017). Anti-mullerianhormone and ovarian morphology in women with isolated hypogonadotropic hypogonadism/ kallmann syndrome: Effects of recombinant human FSH. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2017;102(4), 1102-1111. https://doi.org/10.1210/jc.2016-3799.
9. Chan C, Liu K. Clinical pregnancy in a woman with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and low AMH: utility of ovarian reserve markers in IHH. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2014 Oct;31(10):1317-21. doi: 10.1007/s10815-014-0312-2.
10. Silveira, LF, Latronico AC. Approach to the patient with hypogonadotropic hypogonadism. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*,2013; 98(5), 1781-1788. https://doi.org/10.1210/jc.2012-3550.
11. Martin K, Santoro N, Hall J, et al. Clinical review 15: Management of ovulatory disorders with pulsatile gonadotropin-releasing hormone. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1990 Nov;71(5):1081A-1081G. doi: 10.1210/jcem-71-5-1081.
12. Yasmin E, Davies M, Conway G,et al. British Fertility Society. 'Ovulation induction in WHO Type 1 anovulation: Guidelines for practice'. Produced on behalf of the BFS Policy and Practice Committee. *Human Fertility*, 2013; 16(4), 228-234. https://doi.org/10.3109/14647273.2013.829673.
13. Schoot DC, Harlin J, Shoham Z, et al. Recombinant human follicle-stimulating hormone and ovarian response in gonadotrophin-deficient women. *Human Reproduction*, 1994; 9(7), 1237-1242. https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a138685.
14. Salle A, Klein M, Pascal-Vigneron V, et al. Successful pregnancy and birth after sequential cotreatment with growth hormone and gonadotropins in a woman with panhypopituitarism: a new treatment protocol. *Ferti-*

*lity and Sterility*. 2000;74:1248–50

15. Green KA, Zolton JR, Schermerhorn SMV, et al. Progesterone luteal support after ovulation induction and intrauterine insemination: an updated systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility*. 2017;107:924–33.e5.
16. Jindal U, Jindal S. Ovulation induction in hypogonadotropic hypogonadism. In: Ghumman, S. (Ed.), *Principles and practice of controlled ovarian stimulation in ART* 2015; (pp. 357–368). Springer Nature.
17. Gao Y, Yu B, Mao J, et al. Assisted reproductive techniques with congenital hypogonadotropic hypogonadism patients: A systematic review and meta-analysis. *BMC Endocrine Disorders*, 2018; 18(1), 85. <https://doi.org/10.1186/s12902-018-0313-8>.
18. Zhang CM, Zhang H, Yang R, et al. The Reproductive Outcome of Women with Hypogonadotropic Hypogonadism in IVF. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. 2022 Jun 6;13:850126. doi: 10.3389/fendo.2022.850126.
19. Heidenberg RA, Ginsburg ES, Gordon CE, et al. In vitro fertilization cycle and embryo transfer outcomes in oligoanovulatory patients with hypothalamic hypogonadism vs. polycystic ovary syndrome and compared with normo-ovulatory patients. *F&S reports*, 2022; 3(3), 237–245. <https://doi.org/10.1016/j.xfre.2022.06.003>
20. Shah D, Bansal S. Superovulation strategies in assisted conception. In: Rao KA, ed. *Principles and Practice of Assisted Reproductive Technology*. Delhi: Jaypee Publishers; 2014. p. :538-51.

# Hipergonadotropik Hipogonadizm ve İnfertilite Yönetimi (Turner Sendromu vs.)

*Seher SARI*<sup>1</sup>

*Mehmet Bilge ÇETİNKAYA*<sup>2</sup>

## GİRİŞ (INTRODUCTION)

Kadınlarda hipergonadotropik hipogonadizm tablosu, gonadların primer yetmezliğine bağlı gelişir ve bunun sonucunda ovaryan fonksiyon kaybı görülür. Bu durum genellikle prematüre over yetmezliği (POY) olarak adlandırılır ve 40 yaşından önce gelişen menopoz benzeri bir tabloyu ifade eder. Ancak POY, tam anlamıyla “erken menopoz” anlamına gelmemektedir, çünkü menopozda over fonksiyonu tamamen sona ermişken POY’de aralıklı da olsa ovulasyon ve menstruasyon gerçekleşebilir (4). Nitekim özellikle kromozomal olarak normal (46,XX) olan POY vakalarında nadiren de olsa spontan ovulasyon ve gebelik oluşabileceği bildirilmektedir (4). Bu nedenle POY, menopozdan ziyade intermittan (aralıklı) ovulasyon ile seyreden bir yetmezlik durumu olarak tanımlanmalıdır. POY’li olgularda nadir de olsa ovulasyon görülebildiğinden, bu dönemlerde serum FSH düzeyleri normal ovulatuvar siklus aralıklarında ölçülebilir. Bununla birlikte, tipik POY kliniği, oligomenore veya amenore, yüksek serum gonadotropin (özellikle FSH) düzeyleri ve azalmış fertilitate üçlüsü ile karşımıza çıkar (15, 31). Ayrıca östrojen eksikliğine bağlı sıcak basması, vajinal kuruluk, vajinal at-

rofi, duygu-durum değişiklikleri, aşırı terleme, saç dökülmesi gibi semptomlar da POY’li hastalarda görülebilmektedir (4, 14, 31). Ancak POY başlangıç döneminde bu semptomlar her zaman belirgin olmayabilir. Over fonksiyonlarındaki kısmi azalma döneminde artan gonadotropin sekresyonu bir ölçüde östrojen eksikliğini kompanse edebilir ve aralıklı ovulasyonlar nedeniyle semptomlar hafif seyredebilir. Yetmezlik ilerledikçe ve ovaryen fonksiyon tamamen yavaşladığında, östrojen eksikliğine bağlı semptomlar belirginleşir (4).

Menopoz, kadın yaşamının doğal bir parçasıdır ve genellikle 45-55 yaşları arasında (ortalama ~51 yaş) ortaya çıkar (3). Türkiye’de doğal menopoz yaşı ortalama 48-49 olarak bildirilmiştir (2). Menopoz, foliküler havuzun yaşla birlikte kademeli olarak azalması sonucunda yeterli overyan östrojen üretiminin gerçekleşmemesi ve buna bağlı artan gonadotropin seviyeleri ile karakterizedir. POY ise menopoz yaşından çok önce, yaklaşık %1 olguda 40 yaşından önce görülen ve patofizyolojisinde ya foliküler rezervin erken tükenmesi ya da over fonksiyonlarında ciddi bir yetersizlik bulunan bir sendromdur (4, 14). POY’li hastalarda menstrüel düzensizlikler başlamadan önce bile fertilitede azalma söz ko-

<sup>1</sup> Op. Dr., Liv Hospital Samsun, Kadın Hastalıkları ve Doğum, seher.sari@livhospital.com.tr, ORCID iD: 0009-0000-4320-2559

<sup>2</sup> Prof. Dr., VM-Samsun Tüp Bebek Merkezi, gynegel@yahoo.com, gynegel@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0003-2766-6008

an için otoimmün prematüre over yetmezliğinde standardize edilmiş bir immünolojik tedavi bulunmamaktadır (28). Gelecekte, kök hücre tedavileri veya büyüme faktörleri uygulamaları gibi deneysel yaklaşımlar da araştırma konusudur, ancak bu alanlar henüz klinik uygulamaya girmemiştir.

## 7. SONUÇ VE ÖNERİLER (CONCLUSION AND RECOMMENDATIONS)

Prematüre over yetmezliği, genç kadınları fiziksel, üreme ve psikososyal açıdan etkileyen kompleks bir sendromdur. Bu hastalara yaklaşım multidisipliner olmalıdır. Tıbbi tedavinin yanı sıra psikolojik destek ve genetik danışmanlık da sağlanmalıdır. Her POY hastası, altta yatan nedenler açısından kapsamlı olarak değerlendirilmelidir. Kromozomal analiz mutlaka yapılmalı; gerekirse adrenal ve tiroid otoantikörleri gibi otoimmünite testleri uygulanmalıdır. Tedavide bir yandan östrojen replasmanı ile hastaların hormonal eksiklikleri giderilirken, diğer yandan fertilité arzusu olanlara üreme tıbbı uzmanlarınca uygun yöntemler sunulmalıdır.

Sonuç olarak, POY tanılı bireylerin düzenli takibi ve yönlendirilmesi büyük önem taşır. Bu hastaların, ileride karşılaşılabilecekleri osteoporoz veya kardiyovasküler hastalık riskleri nedeniyle yaşam boyu medikal izlemi gereklidir. Ayrıca POY'in genetik geçiş gösterebileceği durumlar (örneğin Fragile X premutasyonu taşıyıcıları) hakkında hasta ve ailesi bilgilendirilmelidir. Erken over yetmezliği yaşayan kadınların, toplumda bu durumla ilgili farkındalığın artırılması sayesinde daha erken dönemde tanı alması ve gerekli önlemlerin vakitlice uygulanması mümkün olacaktır. Bu da hem kadınların üreme potansiyelini koruma hem de uzun vadeli sağlık sonuçlarını iyileştirme yönünde olumlu katkı sağlayacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Coulam, C.B. (1986). Evidence for a genetic factor in the etiology of premature ovarian failure. *Fertility and Sterility*, 46(3): 324-326.
2. Düzküloğlu, E., et al. (2004). Türk kadınlarında menopoz yaşı ve etkileyen faktörler. *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi*, 2(1): 30-34.
3. Menkes, M., and Wershaw, T.S. (1985). The Menopause: endocrinologic aspects. *International Journal of Fertility*, 30(1): 41-55.
4. Goswami, D., and Conway, G.S. (2005). Premature ovarian failure. *Human Reproduction Update*, 11(4): 391-410.
5. Baker, T.G. (1963). A quantitative and cytological study of germ cells in human ovaries. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 158(972): 417-433.
6. Shelling, A.N. (2010). Premature ovarian failure. *Reproduction*, 140(5): 633-641.
7. Nelson, L.M. (2009). Primary ovarian insufficiency. *New England Journal of Medicine*, 360(6): 606-614.
8. Vujovic, S. (2009). Aetiology of premature ovarian failure. *Menopause International*, 15(2): 72-75.
9. Kalantaridou, S.N., and Nelson, L.M. (2000). Premature ovarian failure is not premature menopause. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 900: 393-402.
10. De Vos, M., Devroey, P., and Fauser, B.C. (2010). Primary ovarian insufficiency. *The Lancet*, 376(9744): 911-921.
11. Lawson, C., and Dasgupta, R. (2018). Ovarian tissue cryopreservation in young girls: a review of the literature. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 35(2): 265-277.
12. Gougeon, A. (1996). Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypotheses. *Endocrine Reviews*, 17(2): 121-155.
13. Rebar, R.W. (2009). Premature ovarian failure. *Obstetrics and Gynecology*, 113(6): 1355-1363.
14. Webb, J., and Theodoros, T. (2019). Premature ovarian insufficiency: clinical characterization and long-term management. *Clinical Endocrinology*, 90(6): 853-858.
15. Hidalgo, B.A., and Nelson, L.M. (2014). Primary Ovarian Insufficiency. *Journal of the American Medical Association*, 313(22): 2221-2222.
16. van Noord, P.A., Dubas, J.S., Donders, A.R., and Groenenboom, D.C. (1997). Early menopausal transition and premature ovarian failure in the general population: frequency and risk factors. *Maturitas*, 25(2): 113-119.
17. Bernard, V., Donadio-Andreis, J., and Chabbert-Buffet, N. (2009). Genetics of premature ovarian failure. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 38(1): 78-87.
18. Bouilly, J., Kadri, S., Vierheller, P., et al. (2016). X chromosome and premature ovarian failure: a mutational analysis. *Human Reproduction*, 31(1): 224-232.
19. Sala, C., Migliavacca, E., Pagani, F., et al. (2005). Xq and premature ovarian failure: mapping of 25 new cases and review of the literature. *Human Reproduction*,

- 21(6): 1477–1483.
20. Powell, S., Garcia, R.L., Tilly, J.L., and Scott, R.T. (1999). Xq28 (POF2): a second major genetic locus for premature ovarian failure. *American Journal of Human Genetics*, 64(2): 482-488.
  21. Sherman, S.L. (2000). Premature ovarian failure in the fragile X syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 97(3): 189-194.
  22. Welt, C.K. (2008). Primary ovarian insufficiency: a more accurate term for premature ovarian failure. *Clinical Endocrinology (Oxford)*, 68(4): 499–509.
  23. Galloway, S.M., McNatty, K.P., Cambridge, L.M., et al. (2000). Mutations in an oocyte-derived growth factor gene (BMP15) cause increased ovulation rate and infertility in a dosage-sensitive manner. *Nature Genetics*, 25(3): 279–283.
  24. Ellis, N.A., and German, J. (1996). Molecular genetics of Bloom syndrome. *Human Molecular Genetics*, 5(SPEC NO): 1457-1463.
  25. Jaubert, F., Galmiche, L., Lortat-Jacob, S., Fournet, J.C., and Fellous, M. (2011). FOXL2 in gonad development and pathology. *Arkhiv Patologii*, 73(4): 10-13.
  26. Bakalov, V.K., Anasti, J.N., Calis, K.A., et al. (2005). Autoimmune oophoritis as a mechanism of follicular dysfunction in women with 46,XX spontaneous premature ovarian failure. *Fertility and Sterility*, 84(4): 958-965.
  27. Saif, A., and Assem, M. (2017). Premature ovarian failure could be an alarming sign of polyglandular autoimmune dysfunction. *Endocrine Regulations*, 51(2): 114-116.
  28. Conway, G.S., Kaltsas, G., Paterson, S., Davies, M.C., and Clayton, R.N. (1996). High dose corticosteroid treatment for premature ovarian failure. *Clinical Endocrinology*, 44(6): 687-694.
  29. Bhangoo, A., Buyuk, E., Oktay, K., and Ten, S. (2007). Phenotypic features of 46,XX females with StAR protein mutations. *Pediatric Endocrinology Reviews*, 5(2): 633-641.
  30. Mantovani, G., Maghnie, M., Brugni, M., et al. (2003). Endocrine phenotype and genotype of a woman with pseudohypoparathyroidism type 1a and early onset of osteopenia. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(9): 4127-4131.
  31. Knauff, E.A., Frank de Vries, B., Wurm, P., et al. (2009). Serum AMH levels preferentially reflect the primordial follicle number in healthy young women: potential new marker for ovarian aging. *Human Reproduction*, 24(4): 861-866.
  32. Zhao, X., Zhang, X., Chen, S., et al. (2014). Induction of ovulation and pregnancy in a woman with premature ovarian failure by immunosuppressive therapy. *Journal of Reproductive Immunology*, 101-102: 84-90.
  33. ACOG Committee on Gynecologic Practice. (2014). Committee Opinion No. 618: Primary ovarian insufficiency in the adolescent. *Obstetrics & Gynecology*, 124(1): 193-197.

*Gülümser Ece AKSAKAL<sup>1</sup>  
İrem USTA KORKUT<sup>2</sup>  
Bülent URMAN<sup>3</sup>*

## 1-OVER REZERVİ NASIL BELİRLENİR?

Over rezervi, oosit sayısı ve kalitesine bağlı olarak bir kadının doğurganlık potansiyelini tanımlar. Oositler primordial foliküller (PrF) adı verilen bir hücre kompleksinin parçası olarak doğumdan önce daha sonra overi oluşturacak genital çıkıntılara (genital ridge) gelir ve çoğalarak sayıları gebeliğin 20. haftasında en üst seviyeye ulaşır (yaklaşık 20 milyon adet). Sonrasında ise PrF'ler hızlı bir azalma gösterirler ve sayıları doğumda 6 milyona düşer. İlk adet görüldüğü zaman sayı yaklaşık 400 000 civarına gerilemiş olur. Kadınların %95'inde 30 yaşına geldiğinde PrF popülasyonunun yalnızca %12'si mevcuttur ve 40 yaşına geldiğinde bu oran yalnızca %3'tür. Aynı yaştaki kadınlarda bile yumurtalıklardaki PrF sayısı normal, azalmış over rezervi (DOR) ve prematür over yetmezliği (POI)'ne kadar uzanan bir yelpazede yer almaktadır. DOR, over rezervinin normal üreme potansiyelinde olmadığı ve doğurganlığın tehlikeye girdiği bir ara durumdur. DOR tanısı çoğu kadında herhangi bir belirti veya semptom göstermediği için kolay değildir, ancak infertilite yakınması ile başvuran kadınlarda oldukça yaygındır. ESHRE, DOR'u yaş, önceki over yanıtı ve over rezervi belirteçlerinin bir kombinasyonunu kullanarak tanımlamakta-

dır. DOR'un en uç versiyonu POI'dir ve 40 yaşın altında %1-3,7 ve 30 yaşın altında %0,1 sıklıkta görülür (1).

Over rezervini ölçmek için folikül uyarıcı hormon (FSH) seviyeleri, 17 beta-östradiol, inhibin B, ve klomifen sitrat provokasyon testi gibi çeşitli biyokimyasal testler önerilmiştir. 2025 ESHRE rehberinde bu testler artık önerilmemektedir. En güvenilir belirteçler ultrason ile sayılan antral foliküller ve serum AMH düzeyleridir. Over rezervinin belirlenmesinin yanı sıra overlerin stimülasyona yanıtını öngörmek için de bu belirteçlerin kullanılması önerilmektedir (2).

## 2-OVER REZERVİ VE SPONTAN GEBELİK İLİŞKİSİ

POI'nin erken dönemlerinde overlerde foliküler aktivite görülebildiğinden, az da olsa gebelik şansı devam eder. Literatürde POI tanısı sonrasında doğal gebelik şansının %5-12 olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (3). Bologna kriterlerine (4) (Tablo 1) göre, daha önce stimülasyona kötü yanıt vermiş düşük AMH düzeyine sahip genç kadınlar ve normal AMH düzeyine sahip yaşlı kadınların, canlı doğum yapma şansları benzer bulunmuştur (5). Ancak araştırmalar, 30'lu yaş-

<sup>1</sup> Uzm. Dr., VKV Amerikan Hastanesi İstanbul, geaksakal@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-9633-9911

<sup>2</sup> Uzm. Dr., VKV Amerikan Hastanesi İstanbul, geaksakal@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-7021-4600

<sup>3</sup> Prof. Dr., VKV Amerikan Hastanesi İstanbul, bulenturman@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-1452-1718

## 6- SONUÇLAR

Azalmış over rezervi ÜYT uygulanacak olan çiftlerde başarıyı kısıtlayan en önemi değişkenlerden biridir. Over stimülayonuna zayıf yanıt veren bu hastalarda ek tedaviler, adjuvanlar ve over stimülayon stratejilerinde yapılan değişiklikler denenmiş ancak hiçbiri prognozu iyileştirememiştir. Bu hastalarda amaç overin potansiyelini maksimize etmek olmalıdır. Doğru başlama zamanı, senkron folikül havuzunu yakalamak, doğru gonadotropin dozu ve doğru tetikleme yöntemleri beraberce uygulanmalıdır. Hastaları deneysel yöntemlere yönelterek umut aşılacak amaç olmamalıdır.

**Tablo 1: Bologna Kriterleri**

<b>Aşağıdaki kriterlerden en az ikisinin varlığı;</b>
>40 yaş veya DOR riskini arttıran diğer sebeplerin varlığı (bilateral endometrioma varlığı, malignite öyküsü vs)
Daha önceki IVF siklusunda zayıf over yanıt alınması (Standart IVF stimülayon protokolleri sonrası 3 veya daha az oosit elde edilmesi)
Anormal over rezerv belirteçleri; düşük antral folikül sayısı (5-7 folikülden daha az) veya düşük AMH seviyesi (1.1 ng/ml'nin ya da 8 pmol/Lnin altındaki değerler)

**Tablo 2: POSEIDON Kriterleri**

<b>GRUP 1</b> Yaş: <35 AFC: ≥ 5 AMH: ≥ 1.2 ng/ml Önceki IVF siklusunda toplanan oosit sayısına göre; Subgrup 1A: <4 Subgrup 1B: 4-9	<b>GRUP 2</b> Yaş: ≥ 35 AFC: ≥ 5 AMH: ≥ 1.2 ng/ml Önceki IVF siklusunda toplanan oosit sayısına göre; Subgrup 2A: <4 Subgrup 2B: 4-9
<b>GRUP 3</b> Yaş: <35 AFC: <5 AMH: <1.2 ng/ml	<b>GRUP 4</b> Yaş: ≥ 35 AFC: <5 AMH: <1.2 ng/ml

## KAYNAKLAR

- Panay N, Anderson RA, Bennie A, et al. Evidence-based guideline: premature ovarian insufficiency(). *Hum Reprod Open*. 2024;2024(4):hoae065.
- Ovarian Stimulation T, Bosch E, Broer S, et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI(dagger). *Hum Reprod Open*. 2020;2020(2):hoaa009.
- Bidet M, Bachelot A, Bissauge E, et al. Resumption of ovarian function and pregnancies in 358 patients with premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(12):3864-3872.
- Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, et al. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod*. 2011;26(7):1616-1624.
- Lee HJ, Noh HK, Joo JK. Comparison of ART outcome in patients with poor ovarian response according to POSEIDON criteria. *Sci Rep*. 2022;12(1):17723.
- Datta AK, Campbell S, Felix N, et al. Oocyte or embryo number needed to optimize live birth and cumulative live birth rates in mild stimulation IVF cycles. *Reprod Biomed Online*. 2021;43(2):223-232.
- Khalife D, Nassar A, Khalil A, et al. Cumulative Live-Birth Rates by Maternal Age after One or Multiple In Vitro Fertilization Cycles: An Institutional Experience. *Int J Fertil Steril*. 2020;14(1):34-40.
- Cakmak H. When is the right time to stop autologous in vitro fertilization treatment in poor responders? *Fertil Steril*. 2022;117(4):682-687.
- Poseidon G, Alviggi C, Andersen CY, et al. A new more detailed stratification of low responders to ovarian stimulation: from a poor ovarian response to a low prognosis concept. *Fertil Steril*. 2016;105(6):1452-1453.
- Roque M, Haahr T, Esteves SC, et al. The POSEIDON stratification - moving from poor ovarian response to low prognosis. *JBRA Assist Reprod*. 2021;25(2):282-292.
- Sunkara SK, Rittenberg V, Raine-Fenning N, et al. Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400 135 treatment cycles. *Hum Reprod*. 2011;26(7):1768-1774.
- Richardson MC, Guo M, Fauser BC, et al. Environmental and developmental origins of ovarian reserve. *Hum Reprod Update*. 2014;20(3):353-369.
- Sharara FI, Beatse SN, Leonardi MR, et al. Cigarette smoking accelerates the development of diminished ovarian reserve as evidenced by the clomiphene citrate challenge test. *Fertil Steril*. 1994;62(2):257-262.
- Zenzes MT, Reed TE, Casper RF. Effects of cigarette smoking and age on the maturation of human oocytes. *Hum Reprod*. 1997;12(8):1736-1741.
- Rosevear SK, Holt DW, Lee TD, et al. Smoking and decreased fertilisation rates in vitro. *Lancet*. 1992;340(8829):1195-1196.
- Ge W, Li L, Dyce PW, et al. Establishment and depletion of the ovarian reserve: physiology and impact of environmental chemicals. *Cell Mol Life Sci*. 2019;76(9):1729-1746.
- Burger HG. Androgen production in women. *Fertil*

- Steril.* 2002;77 Suppl 4:S3-5.
18. Conforti A, Carbone L, Di Girolamo R, et al. Therapeutic management in women with a diminished ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril.* 2025;123(3):457-476.
  19. Norman RJ, Alvino H, Hull LM, et al. Human growth hormone for poor responders: a randomized placebo-controlled trial provides no evidence for improved live birth rate. *Reprod Biomed Online.* 2019;38(6):908-915.
  20. Choe SA, Kim MJ, Lee HJ, et al. Increased proportion of mature oocytes with sustained-release growth hormone treatment in poor responders: a prospective randomized controlled study. *Arch Gynecol Obstet.* 2018;297(3):791-796.
  21. Lee YX, Shen MS, Tzeng CR. Low Dose Growth Hormone Adjuvant Treatment With Ultra-Long Ovarian Stimulation Protocol in Poor Responders Showed Non-inferior Pregnancy Outcome Compared With Normal Responders. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:892.
  22. Xu Y, Nisenblat V, Lu C, et al. Pretreatment with coenzyme Q10 improves ovarian response and embryo quality in low-prognosis young women with decreased ovarian reserve: a randomized controlled trial. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018;16(1):29.
  23. Shang Y, Song N, He R, et al. Antioxidants and Fertility in Women with Ovarian Aging: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Nutr.* 2024;15(8):100273.
  24. Artini PG, Tatone C, Sperduti S, et al. Cumulus cells surrounding oocytes with high developmental competence exhibit down-regulation of phosphoinositol 1,3 kinase/protein kinase B (PI3K/AKT) signalling genes involved in proliferation and survival. *Hum Reprod.* 2017;32(12):2474-2484.
  25. Placidi M, Casoli G, Tatone C, et al. Myo-Inositol and Its Derivatives: Their Roles in the Challenges of Infertility. *Biology (Basel).* 2024;13(11).
  26. Opal SM, DePalo VA. Anti-inflammatory cytokines. *Chest.* 2000;117(4):1162-1172.
  27. Pantos K, Nitsos N, Kokkali G, et al. Ovarian rejuvenation and folliculogenesis reactivation in peri-menopausal women after autologous platelet-rich plasma treatment. *Hum Reprod.* 2016;31(Suppl 1):i301.
  28. Sfakianoudis K, Simopoulou M, Grigoriadis S, et al. Reactivating Ovarian Function through Autologous Platelet-Rich Plasma Intraovarian Infusion: Pilot Data on Premature Ovarian Insufficiency, Perimenopausal, Menopausal, and Poor Responder Women. *J Clin Med.* 2020;9(6).
  29. Barrenetxea G, Celis R, Barrenetxea J, et al. Intraovarian platelet-rich plasma injection and IVF outcomes in patients with poor ovarian response: a double-blind randomized controlled trial. *Hum Reprod.* 2024;39(4):760-769.
  30. Herraiz S, Romeu M, Buigues A, et al. Autologous stem cell ovarian transplantation to increase reproductive potential in patients who are poor responders. *Fertil Steril.* 2018;110(3):496-505 e491.
  31. Romanski PA, Bortoletto P, Rosenwaks Z, et al. Delay in IVF treatment up to 180 days does not affect pregnancy outcomes in women with diminished ovarian reserve. *Hum Reprod.* 2020;35(7):1630-1636.
  32. Harris BS, Jukic AM, Truong T, et al. Markers of ovarian reserve as predictors of future fertility. *Fertil Steril.* 2023;119(1):99-106.
  33. Polyzos NP, Popovic-Todorovic B. SAY NO to mild ovarian stimulation for all poor responders: it is time to realize that not all poor responders are the same. *Hum Reprod.* 2020;35(9):1964-1971.
  34. Esteves SC, Carvalho JF, Martinhago CD, et al. Estimation of age-dependent decrease in blastocyst euploidy by next generation sequencing: development of a novel prediction model. *Panminerva Med.* 2019;61(1):3-10.
  35. Polyzos NP, Blockeel C, Verpoest W, et al. Live birth rates following natural cycle IVF in women with poor ovarian response according to the Bologna criteria. *Hum Reprod.* 2012;27(12):3481-3486.
  36. Kedem A, Tsur A, Haas J, et al. Is the modified natural in vitro fertilization cycle justified in patients with "genuine" poor response to controlled ovarian hyperstimulation? *Fertil Steril.* 2014;101(6):1624-1628.
  37. Garcia-Velasco JA, Bermejo A, Ruiz F, et al. Cycle scheduling with oral contraceptive pills in the GnRH antagonist protocol vs the long protocol: a randomized, controlled trial. *Fertil Steril.* 2011;96(3):590-593.
  38. Hauzman EE, Zapata A, Bermejo A, et al. Cycle scheduling for in vitro fertilization with oral contraceptive pills versus oral estradiol valerate: a randomized, controlled trial. *Reprod Biol Endocrinol.* 2013;11:96.
  39. Tsampras N, Gould D, Fitzgerald CT. Double ovarian stimulation (DuoStim) protocol for fertility preservation in female oncology patients. *Hum Fertil (Camb).* 2017;20(4):248-253.
  40. Cerrillo M, Cecchino GN, Toribio M, et al. A randomized, non-inferiority trial on the DuoStim strategy in PGT-A cycles. *Reprod Biomed Online.* 2023;46(3):536-542.
  41. Vaiarelli A, Cimadomo D, Trabucco E, et al. Double Stimulation in the Same Ovarian Cycle (DuoStim) to Maximize the Number of Oocytes Retrieved From Poor Prognosis Patients: A Multicenter Experience and SWOT Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:317.
  42. Ashrafi M, Arabipour A, Yahyaei A, et al. Does the "delayed start" protocol with gonadotropin-releasing hormone antagonist improve the pregnancy outcome in Bologna poor responders? a randomized clinical trial. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018;16(1):124.
  43. Davar R, Neghab N, Naghshineh E. Pregnancy outcome in delayed start antagonist versus microdose flare GnRH agonist protocol in poor responders undergoing IVF/ICSI: An RCT. *Int J Reprod Biomed.* 2018;16(4):255-260.
  44. Esfidani T, Moini A, Arabipour A, et al. Early administration of gonadotropin-releasing hormone antagonist versus flexible antagonist ovarian stimulation protocol in poor responders: a randomized clinical trial. *Middle East Fertility Society Journal.* 2021;26(1):35.

45. Benadiva CA, Davis O, Kligman I, et al. Clomiphene citrate and hMG: an alternative stimulation protocol for selected failed in vitro fertilization patients. *J Assist Reprod Genet.* 1995;12(1):8-12.
46. Casarini L, Santi D, Brigante G, et al. Two Hormones for One Receptor: Evolution, Biochemistry, Actions, and Pathophysiology of LH and hCG. *Endocr Rev.* 2018;39(5):549-592.
47. Devroey P, Pellicer A, Nyboe Andersen A, et al. A randomized assessor-blind trial comparing highly purified hMG and recombinant FSH in a GnRH antagonist cycle with compulsory single-blastocyst transfer. *Fertil Steril.* 2012;97(3):561-571.
48. Fauser BC, Alper MM, Ledger W, et al. Pharmacokinetics and follicular dynamics of corifollitropin alfa versus recombinant FSH during ovarian stimulation for IVF. *Reprod Biomed Online.* 2011;22 Suppl 1:S23-31.
49. Drakopoulos P, Vuong TNL, Ho NAV, et al. Corifollitropin alfa followed by highly purified HMG versus recombinant FSH in young poor ovarian responders: a multicentre randomized controlled clinical trial. *Hum Reprod.* 2017;32(11):2225-2233.
50. Fusi FM, Zanga L, Arnoldi M, et al. Corifollitropin alfa for poor responders patients, a prospective randomized study. *Reprod Biol Endocrinol.* 2020;18(1):67.
51. Berkkanoglu M, Ozgur K. What is the optimum maximal gonadotropin dosage used in microdose flare-up cycles in poor responders? *Fertil Steril.* 2010;94(2):662-665.
52. Weil S, Vendola K, Zhou J, et al. Androgen and follicle-stimulating hormone interactions in primate ovarian follicle development. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(8):2951-2956.
53. Humaidan P, Chin W, Rogoff D, et al. Efficacy and safety of follitropin alfa/lutropin alfa in ART: a randomized controlled trial in poor ovarian responders. *Hum Reprod.* 2017;32(7):1537-1538.
54. Tosun SA, Ozkaya E, Aru B, et al. Does LH supplementation in poor responders affect granulosa cells apoptosis rate in ART? A prospective randomised controlled trial. *J Obstet Gynaecol.* 2022;42(1):133-138.
55. Dosouto C, Haahr T, Humaidan P. Advances in ovulation trigger strategies. *Panminerva Med.* 2019;61(1):42-51.
56. Keskin M, Ecemis T, Atik A, et al. Cycle outcomes of dual trigger (GnRH agonist+hCG) versus human chorionic gonadotropin trigger alone in POSEDION group 3-4 poor-responders and normo-responders: A prospective randomized study. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2023;52(8):102633.
57. Zagadailov P, Hsu A, Seifer DB, et al. Differences in utilization of Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) within human services (HHS) regions and metropolitan megaregions in the U.S. *Reprod Biol Endocrinol.* 2017;15(1):45.
58. Check JH, Chase DS, Horwath D, et al. Oocytes from women of advanced reproductive age do not appear to have an increased risk of zona pellucida hardening. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2012;39(4):440-441.
59. Zhu S, Jiang W, Liao X, et al. Effect of diminished ovarian reserve on the outcome of fresh embryo transfer in IVF/ICSI cycles among young women: A retrospective cohort study. *BMC Womens Health.* 2024;24(1):230.
60. Hu YL, Wang Y, Geng LH, et al. Effects of sequential cleavage and blastocyst embryo transfer on pregnancy outcomes in patients with poor ovarian response. *J Reprod Immunol.* 2023;155:103780.
61. Wang SF, Seifer DB. Age-related increase in live-birth rates of first frozen thaw embryo versus first fresh transfer in initial assisted reproductive technology cycles without PGT. *Reprod Biol Endocrinol.* 2024;22(1):42.
62. Carnesi E, Castellano S, Albani E, et al. Diminished ovarian reserve is associated to euploidy rate: a single center study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15:1535776.
63. Jaswa EG, McCulloch CE, Simbulan R, et al. Diminished ovarian reserve is associated with reduced euploid rates via preimplantation genetic testing for aneuploidy independently from age: evidence for concomitant reduction in oocyte quality with quantity. *Fertil Steril.* 2021;115(4):966-973.
64. Morin SJ, Patounakis G, Juneau CR, et al. Diminished ovarian reserve and poor response to stimulation in patients <38 years old: a quantitative but not qualitative reduction in performance. *Hum Reprod.* 2018;33(8):1489-1498.
65. Stovezky YR, Romanski PA, Bortoletto P, et al. Anti-mullerian hormone is not associated with embryo ploidy in patients with and without infertility undergoing in vitro fertilization with preimplantation genetic testing. *Fertil Steril.* 2023;119(3):444-453.
66. Transfer EGGotNoEt, Alteri A, Arroyo G, et al. ESHRE guideline: number of embryos to transfer during IVF/ICSI dagger. *Hum Reprod.* 2024;39(4):647-657.
67. Practice Committee of the American Society for Reproductive M, the Practice Committee for the Society for Assisted Reproductive Technologies. Electronic address Aao. Guidance on the limits to the number of embryos to transfer: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2021;116(3):651-654.
68. Wang MJ, Lin MH, Yang JH, et al. Low antimullerian hormone (<1.2 ng/ml) does not impact oocyte quality and IVF/ICSI outcomes in women <=40 years old. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2025;64(2):248-252.
69. Li NJ, Yao QY, Yuan XQ, et al. Anti-mullerian hormone as a predictor for live birth among women undergoing IVF/ICSI in different age groups: an update of systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2023;308(1):43-61.

# PCOS Tanısı ve İnfertilite Açısından Oral Ajanlarla Yönetimi

*Duygu Alime TÜRK<sup>1</sup>*  
*Mete Gürol UĞUR<sup>2</sup>*

## GİRİŞ

Polikistik Over Sendromu (PKOS), üreme çağındaki kadınlarda %6-15 oranında görülen, hiperandrojenizmden, hiperinsülinemi ve infertiliteye kadar değişik semptomlarla seyreden heterojen klinik özelliklere sahip bir endokrin bozukluktur. PKOS'u tanımlayan spesifik bir tanı testi olmayıp 2003 yılında yayınlanan Rotterdam tanı kriterlerine göre tanı konulmaktadır. Üç tanı kriterinden en az iki tanesinin varlığı gereklidir. Bunlar anovulasyon, klinik/biyokimyasal hiperandrojenizm ve ultrasonda polikistik over görünümüdür. Ultrasondaki görünüm kriterinin yerine 2023 yılından itibaren anti-mülleryan hormon (AMH) seviyesi de kullanılabilir (1). Düzensiz adet döngüsü ve hiperandrojenizmi olan hastalarda PKOS tanısı için AMH seviyelerinin ölçümüne gerek yoktur. PKOS'lu kadınların büyük çoğunluğunda insülin direnci olma-

sına rağmen Rotterdam tanı kriterleri arasında insülin direnci yer almaz(2).

Rotterdam tanı kriterlerinde hastaların şikayetlerine göre PKOS'un dört ana fenotipi bulunmaktadır (Tablo 1).

Fenotip A klasik fenotip olup PKOM, anovuluar bozukluk ve hiperandrojenizm bulgularının tamamını içeren hastalardan oluşmaktadır. Androjenik şikayetlerin mevcut olduğu fenotipler daha ciddi metabolik komplikasyonlarla seyrederken, Fenotip D daha iyi bir prognoz gösterir ve insülin direnciyle diğer tiplerden daha çok ilişkili bulunmuştur(3).

## TANI KRİTERLERİ

2023 güncellenmiş uluslararası PKOS kılavuzlarına göre, PKOS tanısı için aşağıdaki Rotterdam kriterlerinden en az ikisinin bulunması gerekir (diğer olası nedenler dışlandıktan sonra):

**Tablo 1: Polikistik over sendromunun 4 fenotipi.**

	Klinik/biyokimyasal hiperandrojenizm	PKOM	Yumurtlama bozukluğu
Fenotip A	√	√	√
Fenotip B	√	---	√
Fenotip C	√	√	---
Fenotip D	---	√	√

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, SANKO Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., ORCID iD: 0000-0001-7647-7698

<sup>2</sup> Prof. Dr., Serbest Hekim, metegurologur@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-0720-970X

İnositoller özellikle hiperandrojenik etkilerin ön plana çıktığı fenotip D’li PKOS hastalarında ve yan etkileri nedeniyle metformini tolere edemeyen hastalarda destek tedavisi olarak kullanılabilir. PKOS’lu infertil hastaların klinik ve canlı gebelik oranları üzerindeki etkileri net olmamakla birlikte deneysel bir tedavi olarak kullanımını düşünülebilir.

PKOS, infertiliteye neden olan kompleks bir sendromdur. Doğru tanı ile birlikte kişiye özel tedavi planlaması, başarı şansını artırır. Oral ajanlar, özellikle letrozol ve CC gibi ajanlar, PKOS’a bağlı infertilite tedavisinde etkili ve güvenli seçenekler sunar. Tedaviye yanıt bireyden bireye değişse de erken tanı ve multidisipliner yaklaşım ile başarı şansı önemli ölçüde yükselir.

## KAYNAKLAR

1. Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT, et al. Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2023 Aug 1;189(2):G43–64.
2. Tosi F, Bonora E, Moghetti P. Insulin resistance in a large cohort of women with polycystic ovary syndrome: a comparison between euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp and surrogate indexes. *Hum Reprod.* 2017 Dec 1;32(12):2515–21.
3. Myers SH, Russo M, Dinicola S, Forte G, Unfer V. Questioning PCOS phenotypes for reclassification and tailored therapy. *Trends Endocrinol Metab.* 2023 Nov 1;34(11):694–703.
4. Recommendations from the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome (2023) - practice guidance [Internet]. [cited 2025 Jun 9].
5. Christ JP, Cedars MI. Current Guidelines for Diagnosing PCOS. *Diagnostics.* 2023 Jan;13(6):1113.
6. Starace M, Orlando G, Alessandrini A, Piraccini BM. Female Androgenetic Alopecia: An Update on Diagnosis and Management. *Am J Clin Dermatol.* 2020 Feb;21(1):69–84.
7. Wang L, Wen ,Xinqiang, Lv ,Shulan, Zhao ,Juan, Yang ,Ting, and Yang X. Comparison of endometrial receptivity of clomiphene citrate versus letrozole in women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled study. *Gynecol Endocrinol.* 2019 Oct 3;35(10):862–5.
8. Therapeutic approach for metabolic disorders and infertility in women with PCOS [Internet]. [cited 2025 Jun 11]. c
9. Casper RF. Aromatase inhibitors in ovarian stimulation. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007 Aug 1;106(1):71–5.
10. Chen Z, Zhang M, Qiao Y, Yang J. Effects of letrozole in combination with low-dose intramuscular injection of human menopausal gonadotropin on ovulation and pregnancy of 156 patients with polycystic ovary syndrome. *Pak J Med Sci.* 2016;32(6):1434–8.
11. Liu Z, Geng Y, Huang Y, Hu R, Li F, Song Y, et al. Letrozole Compared With Clomiphene Citrate for Polycystic Ovarian Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2023 Mar;141(3):523.
12. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2015 Jun 1;103(6):e44–50.
13. Rababa’h AM, Matani BR, Yehya A. An update of polycystic ovary syndrome: causes and therapeutics options. *Heliyon [Internet].* 2022 Oct 1 [cited 2025 Jun 11];8(10).
14. Attia GM, Almouteri MM, Alnakhli FT, Almouteri M, Alnakhli F. Role of metformin in polycystic ovary syndrome (PCOS)-related infertility. *Cureus [Internet].* 2023 [cited 2025 Jun 12];15(8).
15. Notaro ALG, Neto FTL. The use of metformin in women with polycystic ovary syndrome: an updated review. *J Assist Reprod Genet.* 2022 Mar 1;39(3):573–9.
16. Yazdanpanah Z, Cheraghi E, Nasrabadi MH, Salehipour M. Improvement in biochemical manifestations of the serum and follicular fluid and ICSI outcomes in PCOS patients with myo-inositol administration: prospective randomized research. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2025 Jun 1;398(6):7187–98.
17. Greff D, Juhász AE, Váncsa S, Váradi A, Sipos Z, Szinte J, et al. Inositol is an effective and safe treatment in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Reprod Biol Endocrinol.* 2023 Jan 26;21(1):10.

# PCOS'lu İnfertil Hastaların Gonadotropinlerle Yönetimi

Emre PABUÇCU<sup>1</sup>

## GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PCOS), reproduktif yaş grubundaki kadınlarda %6–15 oranında görülen ve hem ovulatuvar disfonksiyon, hem de hiperandrojenemi ile karakterize edilen kompleks bir endokrinopatidir (1). Heterojen fenotipik yapısı nedeniyle üreme sağlığı üzerindeki etkileri değişkenlik göstermekle birlikte, olguların önemli bir kısmında ovulasyon bozukluğu ve buna bağlı subfertilite klinik başvuru nedenini oluşturmaktadır. Günümüzde tanıda en sık kullanılan yaklaşım, 2003 yılında tanımlanan Rotterdam kriterleri olup; oligo/anovülasyon, hiperandrojenizm ve polikistik over morfolojisinden en az ikisinin varlığında, diğer endokrinopatiler dışlandıktan sonra PCOS tanısı konulabilmektedir (2).

Polikistik over sendromuna bağlı infertilite tedavisinde ilk basamak farmakolojik ajanlar olarak aromataz inhibitörleri (letrozol) ve selektif östrojen reseptör modülatörleri (klomifen sitrat) önerilmekte; bu ajanlarla ovulasyon sağlanamayan dirençli olgularda ikinci basamakta gonadotropin tedavisi gündeme gelmektedir (3). Gonadotropinler, hipofiz kaynaklı FSH ve/veya LH içeren ilaçlardır ve doğrudan overdeki granüloza hücrelerini uyararak folikül gelişimini uyarırlar. Kontrollü ovulasyon indüksiyonu pro-

tokolleri çerçevesinde hedef, birden fazla folikül gelişimi yerine, monofoliküler ovulasyon sağlamak bu da çoğul gebelik ve ovaryan hiperstimülasyon sendromu (OHSS) gibi iatrojenik komplikasyonlardan kaçınmaktır (4).

Gonadotropinlerin PCOS'lu kadınlarda kullanımını ilk olarak 1960'larda insan menopozal gonadotropini (hMG) ile başlamış, daha sonra teknolojinin ilerlemesiyle rekombinant FSH (rFSH) ve rFSH + rLH kombinasyonları geliştirilmiştir. Rekombinant formülasyonlar, saflıkları ve dozaj hassasiyetleri nedeniyle modern infertilite pratiğinde yaygın olarak tercih edilmekte; aynı zamanda bireyselleştirilmiş stimülasyon protokollerine entegre edilerek daha fizyolojik overyan yanıtlar elde edilmeye çalışılmaktadır (5,6). Bununla birlikte, bu ajanların enjeksiyon gerekliliği, maliyeti ve sık takip zorunluluğu klinik uygulamada bazı zorluklara yol açabilmektedir.

Bu derleme, oral ovulasyon indüksiyon ajanlarına yanıt vermeyen dirençli PCOS hastalarında gonadotropinlerin ikinci basamak tedavi olarak kullanımını kapsamlı bir şekilde ele almayı amaçlamaktadır. Kullanılan preparat türleri, dozlama stratejileri, etkinlik düzeyleri, komplikasyon oranları ve güncel kılavuzlardan elde edilen öneriler detaylandırılacak; ayrıca, hasta profiline göre gonadotropin seçimi ve dozlamasının nasıl bireyselleştirilebileceği mevcut kanıtlar eşliğinde

<sup>1</sup> Prof. Dr., Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., emregpabuccu@gmail.com  
ORCID iD: 0000-0001-9015-5978  
DOI: 10.37609/akya.3886. c5039

Klomifen dirençli olgularda, gonadotropin veya laparoskopik over cerrahisi düşünülebilir. Ancak gonadotropinlerle canlı doğum oranı daha yüksek, çoğul gebelik riski de artar.	KANITA DAYALI ÖNERİ
İlk basamak oral tedaviye yanıt vermeyen PCOS'lu kadınlarda gonadotropinler ikinci basamak farmakolojik tedavi olarak önerilir.	KANITA DAYALI ÖNERİ
Gonadotropin kullanımı planlanıyorsa, maliyet, uzmanlık gereksinimi, yoğun izlem ve çoğul gebelik riski göz önüne alınmalıdır. Düşük doz step-up protokol tercih edilmelidir.	PRATİK ÖNERİ
Mevcut gonadotropin preparatları arasında klinik etkinlik farkı yoktur.	PRATİK ÖNERİ
≥2 folikül >14 mm varsa siklus iptali ve korunmasız cinsel ilişkiden kaçınma önerilir.	PRATİK ÖNERİ
Gonadotropinlerle klomifen sitrata göre ovulasyon, klinik gebelik ve canlı doğum oranları daha yüksektir.	PRATİK ÖNERİ
Monofoliküler gelişimi desteklemek ve çoğul gebelik riskini azaltmak için düşük doz protokol tercih edilmelidir.	PRATİK ÖNERİ
İzlem yoğunluğu, maliyet ve enjeksiyon sıklığı tedavi seçimini etkiler.	PRATİK ÖNERİ

riskini azaltmak adına önem taşımaktadır. Bu hususlar, güncel klinik rehberlerde ayrıntılı olarak belirtilmektedir (10).

2023 güncel PCOS kılavuzuna göre, gonadotropin tedavisi ile canlı doğum oranlarında anlamlı artış (OR 1.74; %95 CI: 1.10–2.74) ve klinik gebelik oranlarında benzer şekilde belirgin iyileşme (OR 1.84; %95 CI: 1.18–2.87) saptanmıştır (10). Bu bulgular, gonadotropinlerin klomifen sitrat veya letrozol gibi oral ajanlara yanıt alınmayan hastalarda etkili bir ikinci basamak tedavi seçeneği olduğunu desteklemektedir. Çoğul gebelik oranları, gonadotropin kullanan hastalar ile oral ajanlarla tedavi edilen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir. Bununla birlikte, gonadotropin tedavisinde folikül sayısının yetersiz izlenmesi veya doz titrasyonunun doğru yapılamaması durumlarında çoğul gebelik riskinin belirgin biçimde arttığı belirtilmiştir (4). Klomifen rezistansı gösteren olgularda, gonadotropin tedavisi; klomifen-metformin kombinasyonu ya da laparoskopik over drilling (LOD) cerrahisine göre daha yüksek gebelik oranları sağlamaktadır. Meta-analizlerde bu tedavi grubu lehine gebelik açısından belirgin üstünlük (OR 2.21; %95 CI: 1.32–3.71) bildirilmiştir (14). Ancak bu avantaj, çoğul gebelik

riskinde de belirgin bir artış (OR 5.10; %95 CI: 1.39–18.68) ile birlikte olabilir. Bu nedenle, siklus takibi süresince dikkatli folikül değerlendirilmesi yapılmalı, gerekli durumlarda siklus iptali ve korunmasız ilişkiden kaçınılması önerilmektedir.

## SONUÇ

İlk basamak tedaviye yanıt vermeyen PCOS'lu kadınlar için gonadotropin tedavisi; etkili, güvenli ve bireyselleştirilebilir bir ikinci basamak yaklaşım sunmaktadır. Başarı için temel prensipler; dikkatli hasta seçimi, düşük doz tedavi, düzenli takip ve tek folikül gelişiminin hedeflenmesidir. Klinik uygulayıcıların gonadotropinlerin farmakodinamik özelliklerine ve hasta karakteristiklerine hâkim olmaları, tedavi başarısını ve hasta güvenliğini artıracaktır.

## KAYNAKLAR

1. Azziz R, et al. (2016). Epidemiology and pathogenesis of the polycystic ovary syndrome in women. *Endocr Rev*, 37(5):487–525
2. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related

- to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004 Jan;19(1):41-7. doi: 10.1093/humrep/deh098. PMID: 14688154.
3. Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, Coutifaris C, Schlaff WD, Casson P, Christman GM, Huang H, Yan Q, Alvero R, Haisenleder DJ, Barnhart KT, Bates GW, Usadi R, Lucidi S, Baker V, Trussell JC, Krawetz SA, Snyder P, Ohl D, Santoro N, Eisenberg E, Zhang H; NICHD Reproductive Medicine Network. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2014 Jul 10;371(2):119-29. doi: 10.1056/NEJMoa1313517. Erratum in: *N Engl J Med.* 2014 Oct 9;317(15):1465. PMID: 25006718; PMCID: PMC4175743. Balen AH et al. *Hum Reprod.* 2016.
  4. Verberg MF, Macklon NS, Nargund G, Frydman R, Devroey P, Broekmans FJ, Fauser BC. Mild ovarian stimulation for IVF. *Hum Reprod Update.* 2009 Jan-Feb;15(1):13-29. doi: 10.1093/humupd/dmn056. PMID: 19091755.
  5. Filicori M, Cognigni GE, Taraborrelli S, Spettoli D, Ciampaglia W, de Fatis CT, Pocognoli P. Luteinizing hormone activity supplementation enhances follicle-stimulating hormone efficacy and improves ovulation induction outcome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Aug;84(8):2659-63. doi: 10.1210/jcem.84.8.5884. PMID: 10443656.
  6. La Marca A, Sunkara SK. Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice. *Hum Reprod Update.* 2014 Jan-Feb;20(1):124-40. doi: 10.1093/humupd/dmt037. Epub 2013 Sep 29. PMID: 24077980.
  7. Teede HJ, Tay CT, Laven J, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT, Costello MF, Boivin J, M Redman L, A Boyle J, Norman RJ, Mousa A, Joham AE; International PCOS Network. Recommendations from the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *Fertil Steril.* 2023 Oct;120(4):767-793. doi: 10.1016/j.fertnstert.2023.07.025. Epub 2023 Aug 14. PMID: 37589624.
  8. Palomba S, Falbo A, Zullo F. Management strategies for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome and known clomifene citrate resistance. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2009 Dec;21(6):465-73. doi: 10.1097/GCO.0b013e328332d188. PMID: 19809318.
  9. Costello MF, Shrestha B, Eden J, Johnson NP, Sjoblom P. Metformin versus oral contraceptive pill in polycystic ovary syndrome: a Cochrane review. *Hum Reprod.* 2007 May;22(5):1200-9. doi: 10.1093/humrep/dem005. Epub 2007 Jan 29. PMID: 17261574.
  10. : Helena Teede et al. (full authorship above). International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome 2023. Monash University. <https://doi.org/10.26180/24003834.v1>
  11. Bielfeld AP, Schwarze JE, Verpillat P, Lispi M, Fischer R, Hayward B, Chuderland D, D'Hooghe T, Krussel JS. Effectiveness of recombinant human follicle-stimulating hormone (r-hFSH): recombinant human luteinizing hormone versus r-hFSH alone in assisted reproductive technology treatment cycles among women aged 35-40 years: A German database study. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2023 Jul;89:102350. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2023.102350. Epub 2023 May 11. PMID: 37320996.
  12. Filicori M. The role of luteinizing hormone in folliculogenesis and ovulation induction. *Fertil Steril.* 1999 Mar;71(3):405-14. doi: 10.1016/s0015-0282(98)00482-8. PMID: 10065772.
  13. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, Piltonen T, Norman RJ; International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2018 Aug;110(3):364-379. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.05.004. Epub 2018 Jul 19. PMID: 30033227; PMCID: PMC6939856.
  14. Abu Hashim H, Foda O, Ghayaty E. Combined metformin-clomiphene in clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2015 Sep;94(9):921-30. doi: 10.1111/aogs.12673. Epub 2015 Jun 2. PMID: 25965123.

# PCOS'lu İnfertil Hastaların IVF/ICSI/IVM İle Yönetimi

*Hikmet Tunç TİMUR<sup>1</sup>  
Bülent GÜLEKLİ<sup>2</sup>*

## GİRİŞ

Polikistik Over Sendromu (PCOS), üreme çağındaki kadınları etkileyen en yaygın endokrinopatidir (1). PCOS'un yaşam boyu süren etkilere sahip olduğu söylenebilir; infertilite önemli bir klinik yansımasıdır. PCOS tanısı, temel olarak sıralanan klinik durumların en az ikisinin varlığı ile konur: ovulatuvar disfonksiyon, polikistik over ile ilişkili morfolojik bulgular ve biyokimyasal/klinik hiperandrojenizm (2). Yetişkinlerde ultrasona alternatif olarak Anti-Müllerian Hormon (AMH) düzeylerinin kullanımı da gündeme gelmiştir (1). PCOS'lu kadınlarda infertilite yönetimi, reproduktif tıbbın önemli bir kısmını oluşturduğundan, kılavuzlarda da önemli yer tutar.

## PCOS VE YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİ (YÜT) (ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES – ART)

Polikistik over sendromu, uluslararası literatüre göre üreme çağındaki kadınların %8 ilâ %13'ünü etkileyen bir klinik tablodur. İnfertilite nedeniyle (en az 12 ay süre ile düzenli korunmasız cinsel

ilişkiye rağmen gebeliğin sağlanamaması) polikliniklere başvuran hastalar arasında PCOS sıklığı %50'ye varan oranlarda bildirilmektedir (3). Ovulasyon gerçekleşiyorsa bile infertilite riski PCOS'lu olgularda daha yüksek olarak bildirilmektedir (4). PCOS tanısı ile izlenen infertil hastalarda tedavi seçenekleri oldukça fazladır. Letrozolün ilk tercih edilecek ajan olarak öne çıktığı ovulasyon indüksiyonuna intrauterin inseminasyon (IUI) eklenebilir; gonadotropin ile ovulasyon indüksiyonu ve IUI, laparoskopik ovaryen drilling prosedürü ve in vitro fertilizasyon/intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (IVF/ICSI) seçenekler arasında sayılabilirler (5). PCOS'lu hastalarda ovulasyon indüksiyonuna aşırı yanıt endişesi vardır; ovaryen hiperstimülasyon sendromu (OHSS) riski artar (6, 7). Artmış OHSS riski nedeniyle kontrollü ovaryen hiperstimülasyon (COS) ile uygulanan IVF/ICSI tedavilerinin modifiye edilmesi ya da alternatif yöntemler aranması ihtiyacı doğmuştur (6).

## PCOS'LU HASTALARDA IVF/ICSI

IVF planlanmasından önce PCOS'lu olgunun infertilite tedavisinden yüksek fayda görebil-

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., tuncimur@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-1250-8579

<sup>2</sup> Prof. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., (Emekli Öğretim Üyesi) gulekli1957@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-0990-5565

### “Ovaryen Drilling” Etkisi

IVM prosedürü sırasında yapılan over ponksiyonlarının, laparoskopik ovaryan drilling (LOD) etkisiyle benzer şekilde endokrin profilleri etkileyebileceği ve sonraki IVF tedavilerinde faydalı olabileceği öne sürülmüştür (6, 30). Daha önce IVM denemesi başarısız olan PCOS’lu kadınlarda sonraki IVF sikluslarında daha düşük gonadotropin dozları kullanılabildiği ve gebelik sonuçlarının ilk IVF siklusları ile karşılaştırılabilir olduğu gösterilmiştir (6).

## SONUÇ

PCOS’lu infertil hastalarda üreme yönetiminde IVF/ICSI ve IVM, hastalara özel olarak belirlenmesi gereken önemli tedavi seçenekleridir. Konvansiyonel IVF/ICSI, yüksek başarı oranları sunsa da, PCOS hastalarında OHSS riski önemli bir kısıtlamadır. Bu risk, GnRH agonist *trigger* ve “freeze-all” stratejileri ile etkin bir şekilde yönetilebilmektedir. Öte yandan IVM, ovaryen stimülasyon ihtiyacını ortadan kaldırarak OHSS riskini tamamen bertaraf etmesi, maliyet etkinliği ve hasta konforu açısından değerli bir alternatiftir. Özellikle yüksek antral folikül sayısına sahip PCOS hastaları ve OHSS riski yüksek olanlar için IVM uygun bir tercih olabilir. Son yıllardaki teknolojik ilerlemeler ve özellikle bifazik IVM (CAPA-IVM) gibi yeni yaklaşımlar, IVM’in klinik başarısını önemli ölçüde artırmıştır. Her ne kadar IVM’in kümülatif canlı doğum oranları IVF’e kıyasla genel olarak düşük görünse de, taze embriyo transferi yerine “freeze-all” stratejisinin benimsenmesi ve yeni laboratuvar tekniklerinin geliştirilmesiyle bu farkın kapanması beklenmektedir. Dolayısıyla, infertil PCOS hastalarının yönetimi, her vakanın bireysel özelliklerini göz önünde bulunduran, güncel kanıta dayalı tıp ışığında uygulanan, bütüncül bir yaklaşım gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Teede HJ, Tay CT, Laven J, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT, et al. Recommendations from the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *Fertil Steril*. 2023;120(4):767–93.
2. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(12):4565–92.
3. Siristatidis CS, Papapanou M, Maheshwari A, Vaidakis D. In vitro maturation in subfertile women with polycystic ovarian syndrome undergoing assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2025;2(2):CD006606.
4. Palomba S. Is fertility reduced in ovulatory women with polycystic ovary syndrome? An opinion paper. *Hum Reprod*. 2021;36(9):2421–8.
5. Balen AH, Morley LC, Misso M, Franks S, Legro RS, Wijayarathne CN, et al. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. *Hum Reprod Update*. 2016;22(6):687–708.
6. Xu YL, Guo W, Hao YX, Yang S, Li R, Zheng XY, et al. Outcomes of subsequent IVF cycles among women with PCOS after the first unstimulated IVM treatment: a single-center matched retrospective case-control study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2024;37(1):2425756.
7. Mostinckx L, Goyens E, Mackens S, Roelens C, Boudry L, Uvin V, et al. Clinical outcomes from ART in predicted hyperresponders: in vitro maturation of oocytes versus conventional ovarian stimulation for IVF/ICSI. *Hum Reprod*. 2024;39(3):586–94.
8. Kotlyar AM, Seifer DB. Women with PCOS who undergo IVF: a comprehensive review of therapeutic strategies for successful outcomes. *Reprod Biol Endocrinol*. 2023;21(1):70.
9. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care*. 1999;22(1):141–6.
10. Bailey AP, Hawkins LK, Missmer SA, Correia KF, Yanushpolsky EH. Effect of body mass index on in vitro fertilization outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(2):163 e1–6.
11. Wei D, Shi Y, Li J, Wang Z, Zhang L, Sun Y, et al. Effect of pretreatment with oral contraceptives and progestins on IVF outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2017;32(2):354–61.
12. MacDougall MJ, Tan SL, Balen A, Jacobs HS. A controlled study comparing patients with and without polycystic ovaries undergoing in-vitro fertilization. *Hum Reprod*. 1993;8(2):233–7.
13. Fertility problems: assessment and treatment London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2017 Sep. (NICE Clinical Guidelines, No.

- 156.) [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554709/>].
14. Yu HF, Chen HS, Rao DP, Gong J. Association between polycystic ovary syndrome and the risk of pregnancy complications: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(51):e4863.
  15. Child TJ, Abdul-Jalil AK, Gulekli B, Tan SL. In vitro maturation and fertilization of oocytes from unstimulated normal ovaries, polycystic ovaries, and women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2001;76(5):936–42.
  16. Chian R-C, Gülekli B, Buckett William M, Tan S-L. Priming with Human Chorionic Gonadotropin before Retrieval of Immature Oocytes in Women with Infertility Due to the Polycystic Ovary Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 1999;341(21):1624–6.
  17. Tan SL, Child TJ, Gulekli B. In vitro maturation and fertilization of oocytes from unstimulated ovaries: predicting the number of immature oocytes retrieved by early follicular phase ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186(4):684–9.
  18. Gilchrist RB, Ho TM, De Vos M, Sanchez F, Romero S, Ledger WL, et al. A fresh start for IVM: capacitating the oocyte for development using pre-IVM. *Hum Reprod Update*. 2024;30(1):3–25.
  19. Whittemore AS. The risk of ovarian cancer after treatment for infertility. *N Engl J Med*. 1994;331(12):805–6.
  20. Gulekli B, Kovali M, Aydiner F, Dogan S, Dogan SS. IVM is an alternative for patients with PCO after failed conventional IVF attempt. *J Assist Reprod Genet*. 2011;28(6):495–9.
  21. Gulekli B, Kovali Sezer M, Gungor SS, Timur HT, Okay RE, Idiman E. Safe and successful use of oocyte in-vitro maturation in two infertile women with multiple sclerosis. *Reprod Biomed Online*. 2020;41(2):154–6.
  22. Hourvitz A, Maman E, Brengauz M, Machtinger R, Dor J. In vitro maturation for patients with repeated in vitro fertilization failure due to “oocyte maturation abnormalities”. *Fertil Steril*. 2010;94(2):496–501.
  23. Gulekli B, Olgan S, Aydiner F. In vitro oocyte maturation from unstimulated cycles: does it offer a realistic chance to overcome the problem of repeated oocyte maturation arrest in IVF? *Arch Gynecol Obstet*. 2011;283 Suppl 1:133–4.
  24. Chian RC, Gulekli B, Buckett WM, Tan SL. Priming with human chorionic gonadotropin before retrieval of immature oocytes in women with infertility due to the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 1999;341(21):1624, 6.
  25. Gulekli B, Buckett WM, Chian RC, Child TJ, Abdul-Jalil AK, Tan SL. Randomized, controlled trial of priming with 10,000 IU versus 20,000 IU of human chorionic gonadotropin in women with polycystic ovary syndrome who are undergoing in vitro maturation. *Fertil Steril*. 2004;82(5):1458–9.
  26. Lin Y, Zheng X, Ma C, Li X, Zhang X, Yang P, et al. Human Chorionic Gonadotropin Priming Does Not Improve Pregnancy Outcomes of PCOS-IVM Cycles. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:279.
  27. Vuong LN, Ho VNA, Le AH, Nguyen NT, Pham TD, Nguyen MHN, et al. Hormone-free vs. follicle-stimulating hormone-primed infertility treatment of women with polycystic ovary syndrome using biphasic in vitro maturation: a randomized controlled trial. *Fertil Steril*. 2025;123(2):253–61.
  28. Buckett WM, Chian RC, Holzer H, Dean N, Usher R, Tan SL. Obstetric outcomes and congenital abnormalities after in vitro maturation, in vitro fertilization, and intracytoplasmic sperm injection. *Obstet Gynecol*. 2007;110(4):885–91.
  29. Child TJ, Phillips SJ, Abdul-Jalil AK, Gulekli B, Tan SL. A comparison of in vitro maturation and in vitro fertilization for women with polycystic ovaries. *Obstet Gynecol*. 2002;100(4):665–70.
  30. Agdi M, Zarei A, Al-Sannan B, Tulandi T, Tan SL. Effects of ovarian puncture for in vitro maturation on subsequent in vitro fertilization cycle in women with polycystic ovaries. *Fertil Steril*. 2010;94(1):381–3.

*Mustafa Kemal ÖZEL<sup>1</sup>*

## GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PKOS) ilk kez 1935 yılında Stein ve Leventhal tarafından hirsutizm, amenore, kronik anovulasyon, infertilite, obezite ve polikistik over görünümü ile karakterize bir sendrom olarak tanımlanmıştır (1). Kadınların yaklaşık %10 ile %15'ini etkileyen bu sendrom üreme çağındaki bireylerde en yaygın endokrin ve metabolik bozukluklardan biri olarak kabul edilmektedir (2). Klinik görünümdeki çeşitlilik androjen fazlalığı, ovulasyon bozuklukları ve insülin direnci gibi farklı fizyopatolojik mekanizmaların birlikte görülmesinden kaynaklanmaktadır. Bu durum hem teşhisi hem de tedavi planlamasını karmaşık hâle getirmektedir.

PKOS'un özellikle infertiliteye katkı sağlayan yönleri — örneğin kronik anovulasyon, insülin direnci ve hiperandrojenizm— tedavi edici yaklaşımlarda öncelikli hedefler hâline gelmiştir. Bu nedenle hastalığın biyokimyasal temellerinin anlaşılması, bireyselleştirilmiş tedavi planlarının geliştirilmesi açısından kritik öneme sahiptir.

## İNSÜLİN DİRENCİ VE PKOS

İnsülin direnci hücrelerin insüline yanıtının azalması sonucu normal glikoz metabolizması-

nın sürdürülebilmesi için daha yüksek düzeyde insülin salgılanmasının gerektiği bir durumdur. Bu direnç glikozun hücre içine geçişini zorlaştırır ve sonuç olarak plazma glikoz düzeyleri artar. İnsülin sinyallemesinde meydana gelen aksaklıklar Tip II diyabet ve obezite gibi kronik durumların da gelişimini kolaylaştırır. Direnç karşısında pankreastaki  $\beta$  hücrelerinin insülin salınımı artar; bu da zamanla glukoz intoleransına neden olur. Aynı zamanda insülin direnci serbest yağ asitlerinin plazmada artışına yol açarak glikoz taşıma sistemlerini baskılar; bu durum insülinin etkisini daha da zayıflatır (3). PKOS'lu bireylerde bu hormonal ve metabolik düzensizlikler gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi ve gestasyonel diyabet gibi komplikasyon risklerini artırmaktadır (4).

İnsülin direnci PKOS'un tanı kriterleri arasında yer alması da hastalığın hem metabolik hem de üreme işlevlerini olumsuz yönde etkilediği bilinmektedir. Rotterdam kriterlerine göre PKOS tanısı konan kadınların %95'ine varan oranında insülin direnci gözlemlenmiştir (5). Bu direnç yalnızca obez bireylerle sınırlı değildir; zayıf yapılı hastalarda da görülebilir. Ancak artmış vücut yağ kitlesi mevcut insülin direncini daha da kötüleştirmektedir (6, 7). PKOS'taki insülin direncinin nedeni tam olarak bilinmese

<sup>1</sup> Op. Dr. Özel Prof. Dr. M. Turan Çetin Tüp Bebek Merkezi, Adana, kemalozel2000@yahoo.com  
ORCID iD: 0000-0002-0790-610X

DOI: 10.37609/akya.3886. c5041

mesi klinik uygulamalarda daha yaygın kullanımının önünü açacaktır.

Sonuç olarak inositoller PKOS ve ilişkili metabolik-endokrin bozuklukların tedavisinde önemli bir araç olarak yer almakta olup, gelecek araştırmalarla bu potansiyelinin daha da geliştirilmesi beklenmektedir.

## KAYNAKLAR

- Stein, I. F. & Leventhal, M.L. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries, 1935
- Gardner 2024, 6th Edition
- Her Yönü ile PKOS, Prof. Dr. Gürkan BOZDAĞ, Nobel Tıp Kitabevleri, sy 89 Batuhan ASLAN, Yavuz Emre ŞÜKÜR
- Wang Y, Zhao X, Zhao H, Ding H, Tan J, Chen J, Zhang R, Azziz R, Yang D. Risks for gestational diabetes mellitus and pregnancy-induced hypertension are increased in polycystic ovary syndrome. *Biomed Res Int.* 2013; 2013:182582. doi: 10.1155/2013/182582. Epub 2013 Nov 25. PMID: 24371816; PMCID: PMC3859212
- Stepto NK, Cassar S, Joham AE, Hutchison SK, Harrison CL, Goldstein RF, Teede HJ. Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp. *Hum Reprod.* 2013 Mar;28(3):777-84. doi: 10.1093/humrep/des463. Epub 2013 Jan 12. PMID: 23315061
- DeUgarte CM, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertil Steril.* 2005 May;83(5):1454-60. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.11.070. PMID: 15866584
- Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes.* 1989 Sep;38(9):1165-74. doi: 10.2337/diab.38.9.1165. PMID: 2670645
- Book CB, Dunaif A. Selective insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Sep;84(9):3110-6. doi: 10.1210/jcem.84.9.6010. PMID: 10487672
- Croze ML, Soulage CO. Potential role and therapeutic interests of myo-inositol in metabolic diseases. *Bichimie.* 2013 Oct;95(10):1811-27. doi: 10.1016/j.biocbi.2013.05.011. Epub 2013 Jun 10. PMID: 23764390
- Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, Piltonen T, Norman RJ; International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2018 Aug;110(3):364-379. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.05.004. Epub 2018 Jul 19. PMID: 30033227; PMCID: PMC6939856
- Moran LJ, Tassone EC, Boyle J, Brennan L, Harrison CL, Hirschberg AL, Lim S, Marsh K, Misso ML, Redman L, Thondan M, Wijayaratne C, Garad R, Stepto NK, Teede HJ. Evidence summaries and recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome: Lifestyle management. *Obes Rev.* 2020 Oct;21(10): e13046. doi: 10.1111/obr.13046. Epub 2020 May 26. PMID: 32452622
- Brennan L, Teede H, Skouteris H, Linardon J, Hill B, Moran L. Lifestyle and Behavioral Management of Polycystic Ovary Syndrome. *J Womens Health (Larchmt).* 2017 Aug;26(8):836-848. doi: 10.1089/jwh.2016.5792. Epub 2017 Jun 1. PMID: 28570835
- Büttner J. Johann Joseph von Scherer (1814-1869). Ein Beitrag zur frühen Geschichte der Klinischen Chemie [Johann Joseph von Scherer (1814-69). The early history of clinical chemistry]. *J Clin Chem Clin Biochem.* 1978 Sep;16(9):478-83. German. PMID: 361923
- Di Paolo G, De Camilli P. Phosphoinositides in cell regulation and membrane dynamics. *Nature.* 2006 Oct 12;443(7112):651-7. doi: 10.1038/nature05185. PMID: 17035995
- Larner J. D-chiro-inositol--its functional role in insulin action and its deficit in insulin resistance. *Int J Exp Diabetes Res.* 2002;3(1):47-60. doi: 10.1080/15604280212528. PMID: 11900279; PMCID: PMC2478565
- Uldry "Identification of a mammalian H+-myo-inositol symporter expressed predominantly in the brain" *The EMBO Journal* (2001) doi:10.1093/emboj/20.16.4467
- Laganà AS, Garzon S, Casarin J, Franchi M, Ghezzi F. Inositol in Polycystic Ovary Syndrome: Restoring Fertility through a Pathophysiology-Based Approach. *Trends Endocrinol Metab.* 2018 Nov;29(11):768-780. doi: 10.1016/j.tem.2018.09.001. Epub 2018 Sep 27. PMID: 30270194
- Warskulat ve ark. 1997 Warskulat et al. "myo-Inositol is an osmolyte in rat liver macrophages (Kupffer cells) but not in RAW 264.7 mouse macrophages" *Biochemical Journal* (1997) doi:10.1042/bj3260289
- Singh P, Biswal S, Verma SK. A prospective randomised controlled study on the effects of myoinositol on ovarian functions and metabolic factors in women with polycystic ovarian syndrome. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol* 2020; 9:4912-7
- Bevilacqua A, Bizzarri M. Inositols in Insulin Signaling and Glucose Metabolism. *Int J Endocrinol.* 2018 Nov 25; 2018:1968450. doi: 10.1155/2018/1968450. PMID: 30595691; PMCID: PMC6286734
- Karadağ C, Sakinci M, Birge Ö, Bakır MS, Karadağ B, Sağnıç S. Comparison of metformin, myoinositol and metformin-myoinositol combined treatments for polycystic ovary syndrome. *Turk J Obstet Gynecol.* 2024 Jun 10;21(2):78-84. doi: 10.4274/tjod.galenos.2024.21456. PMID: 38853482; PMCID: PMC11589227
- Pasta ve ark. 2016). Pasta et al. "A Randomized Pilot Study of Inositol in Association with Betaine and Boswellia in the Management of Mastalgia and Benign Breast Lump in Premenopausal Women" *Breast Cancer Basic and Clinical Research* (2016) doi:10.4137/bcbcr.s38408

23. Guarnotta, V., Cuva, G., Imbergamo, M., & Giordano, C. (2022). Myoinositol supplementation in the treatment of gestational diabetes mellitus: effects on glycaemic control and maternal-foetal outcomes. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 22(1)
24. Garzon S, Laganà AS, Monastra G. Risk of reduced intestinal absorption of myo-inositol caused by D-chiro-inositol or by glucose transporter inhibitors. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2019 Sep;15(9):697-703. doi: 10.1080/17425255.2019.1651839. Epub 2019 Aug 8. PMID: 31382802
25. Advani K, Batra M, Tajpuriya S, Gupta R, Saraswat A, Nagar HD, Makwana L, Kshirsagar S, Kaul P, Ghosh AK, Pradhan S, Mehta A, Jaiswal A, Nakhate KT, Kamdi S. Efficacy of combination therapy of inositols, antioxidants and vitamins in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome: an observational study. *J Obstet Gynaecol*. 2020 Jan;40(1):96-101. doi: 10.1080/01443615.2019.1604644. Epub 2019 Jul 24. PMID: 31339394
26. Gupta D, Khan S, Islam M, Malik BH, Rutkofsky IH. Myo-Inositol's Role in Assisted Reproductive Technology: Evidence for Improving the Quality of Oocytes and Embryos in Patients With Polycystic Ovary Syndrome. *Cureus*. 2020 May 12;12(5):e8079. doi: 10.7759/cureus.8079. PMID: 32542134; PMCID: PMC7292722
27. Atyaf Hasan, Al-Quraan Elena, Al-Quraan Ghassan, Tayseer Rimawi, Said Nasrallah. (2019). Melatonin and Myoinositol: A Foreword Step Toward IVF Success, a Prospective Clinical Trial. *Journal of Gynecology and Obstetrics*, 7(1), 17
28. Zhang T, Xi Q, Wang D, Li J, Wang M, Li D, Zhu L, Jin L. Mitochondrial dysfunction and endoplasmic reticulum stress involved in oocyte aging: an analysis using single-cell RNA-sequencing of mouse oocytes. *J Ovarian Res*. 2019 Jun 8;12(1):53. doi: 10.1186/s13048-019-0529-x. PMID: 31176373; PMCID: PMC6556043
29. Nazirudeen R, Sridhar S, Priyanka R, Sumathi B, Natarajan V, Subbiah E, Raghavan KS, Sangumani J. A randomized controlled trial comparing myoinositol with metformin versus metformin monotherapy in polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2023 Aug;99(2):198-205. doi: 10.1111/cen.14931. Epub 2023 Jun 2. PMID: 37265016
30. Pizzo A, Laganà AS, Barbaro L. Comparison between effects of myo-inositol and D-chiro-inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS. *Gynecol Endocrinol*. 2014 Mar;30(3):205-8. doi: 10.3109/09513590.2013.860120. Epub 2013 Dec 19. PMID: 24351072
31. Regidor PA, Schindler AE. Myoinositol as a Safe and Alternative Approach in the Treatment of Infertile PCOS Women: A German Observational Study. *Int J Endocrinol*. 2016; 2016:9537632. doi: 10.1155/2016/9537632. Epub 2016 Aug 23. PMID: 27642297; PMCID: PMC5011528
32. Lesoine B, Regidor PA. Prospective Randomized Study on the Influence of Myoinositol in PCOS Women Undergoing IVF in the Improvement of Oocyte Quality, Fertilization Rate, and Embryo Quality. *Int J Endocrinol*. 2016; 2016:4378507. doi: 10.1155/2016/4378507. Epub 2016 Aug 22. PMID: 27635136; PMCID: PMC5011206
33. K. Kitaya, Y. Takaya, R. Nishiyama, K. Yamaguchi, H. Matsubayashi, T. Takeuchi, S. Mizuta, T. Ishikawa. Myoinositol supplementation on intracytoplasmic sperm injection outcome in Japanese infertile polycystic ovarian syndrome women with non-obese less-androgenic phenotype: a prospective controlled observational study. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol*. 2019, 46(4), 549-552.
34. Zheng X, Lin D, Zhang Y, Lin Y, Song J, Li S, Sun Y. Inositol supplement improves clinical pregnancy rate in infertile women undergoing ovulation induction for ICSI or IVF-ET. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Dec;96(49):e8842. doi: 10.1097/MD.0000000000008842. PMID: 29245250; PMCID: PMC5728865
35. Sigue, R. J. L., & Decena, D. D. (2022). Efficacy of Myo-inositol in Improving Pregnancy Rate and Regulation of Menstrual Cycle for Patients With Polycystic Ovarian Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Medicine, University of Santo Tomas*, 6(2), 979-998.
36. Maffazioli GDN, Lopes CP, Heinrich-Oliveira V, Lobo RA, Hayashida SAY, Soares JM Jr, Maciel GAR, Baracat EC. Prevalence of metabolic disturbances among women with polycystic ovary syndrome in different regions of Brazil. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020 Dec;151(3):383-391. doi: 10.1002/ijgo.13374. Epub 2020 Oct 12. PMID: 32931592
37. Greff D, Váncsa S, Váradi A, Szinte J, Park S, Hegyi P, Nyirády P, Ács N, Horváth EM, Várbíró S. Myoinositols Prevent Gestational Diabetes Mellitus and Related Complications: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2023 Sep 30;15(19):4224. doi: 10.3390/nu15194224. PMID: 37836508; PMCID: PMC10574514
38. Morgante G, Orvieto R, Di Sabatino A, Musacchio MC, De Leo V. The role of inositol supplementation in patients with polycystic ovary syndrome, with insulin resistance, undergoing the low-dose gonadotropin ovulation induction regimen. *Fertil Steril*. 2011 Jun 30;95(8):2642-4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.01.035. Epub 2011 Feb 5. PMID: 21300338
39. Zoltán, K., Ildikó, K., & Kolcsár, M. (2019). Current aspects of polycystic ovary syndrome ii: treatment of hyperandrogenism, insulin resistance and infertility. *Bulletin of Medical Sciences*, 92(2), 89-104.
40. Chirania, K., Misra, S., & Behera, S. (2017). A randomised clinical trial comparing myoinositol and metformin in pcos. *International Journal of Reproduction Contraception Obstetrics and Gynecology*, 6(5), 1814.
41. Kamenov Z, Gateva A. Inositols in PCOS. *Molecules*. 2020 Nov 27;25(23):5566. doi: 10.3390/molecules25235566. PMID: 33260918; PMCID: PMC7729761
42. Unfer V, Carlomagno G, Papaleo E, Vailati S, Candiani M, Baillargeon JP. Hyperinsulinemia Alters Myoinositol to d-chiroinositol Ratio in the Follicular Fluid of Patients With PCOS. *Reprod Sci*. 2014 Jul;21(7):854-858. doi: 10.1177/1933719113518985. Epub 2014 Feb

4. PMID: 24501149
43. Modak R, Biswas DK, Pal A, Mandal TK. Prevalence and predictors of metabolic syndrome with comparison of myoinositol and metformin in PCOS women. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol* 2019; 8:570-5
  44. U-Allah, I.; Sabeen, N.; Iqbal, Q.; Zulfiqar, S.; Wasim, T. Myoinositol in restoring spontaneous ovarian activity in patients with Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS). *Esculapio* 2020, 16, 41–45
  45. Gade, P, S, A., & Vazifdar, S. (2021). Myoinositol with Metformin and Myoinositol Alone in Infertile PCOS Women Undergoing Ovulation Induction Cycles: A Comparative Study.” Sumathi Publications, 2021
  46. Ribas Filho, D., Nogueira-de-Almeida, C. A., & Zotarelli-Filho, I. J. (2022). Myo-inositol in polycystic ovary syndrome: a systematic review and positioning of its use. *International Journal of Nutrology*, 15(2).
  47. Parveen, S., Iram, N., Saeed, B., Yaqub, U., & Niazi, N. (2023). Clomiphene supported ovulation induction in subfertile polycystic ovary syndrome women: role of different insulin sensitizers. *Pakistan Armed Forces Medical Journal*, 73(3), 810-13.
  48. Tapilskaya N.I., Sazhina I.N., Andreeva M.D., Sorokina O.V. Clinical effect of the combination of myoinositol and D-chiroinositol in the ratio 5:1 with manganese and folic acid on female reproductive function in patients with anovulatory infertility in patients with abnormal menstrual cycles and obesity // *Gynecology*. - 2022. - Vol. 24.- N. 2.- P. 101-107.
  49. Manjula, S. and M., K. (2024). Clinicians perspectives on nutritional supplementation and polycystic ovary syndrome management in women in indian settings. *International Journal of Reproduction Contraception Obstetrics and Gynecology*, 13(11), 3268-3274.

Yılmaz ŞAHİN<sup>1</sup>

## GİRİŞ

Ovaryan hiperstimulasyon sendromu (OHSS), yardımcı üreme tedavileri (YÜT) sırasında ovaryan stimülasyon (OS) sonucu nadir, ancak ciddi bir iatrojenik komplikasyondur. OHSS oranları gittikçe azalmakla birlikte halen bir endişe kaynağı olmaya devam etmektedir. Nadir görülen OHSS bazen öngörülemeyebilir. OS sonrası az sayıda folikülü olan düşük riskli kadınlarda veya dikkatli tedaviye rağmen yüksek riskli kadınlarda ortaya çıkabilir. Nadir FSH reseptör mutasyonları (1) düşük risk faktörlerine sahip bazı uyarılmış hastaları OHSS'ye yatkın hale getirebilir.

Orta ile şiddetli OHSS YÜT tedavileri sırasında hastaların yaklaşık %1-5'inde gelişir (2,3). OHSS'nin patofizyolojisinde, önceleri ovaryan renin-angiotensin sistemi öne sürülse de (4), Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) foliküler büyüme, korpus luteum fonksiyonu, anjiyogenez ve vasküler endotelyal stimülasyonda rol oynar. OS için kullanılan yüksek doz gonadotropin tedavisi çok sayıda foliküler büyümeyle sonuçlanır. Yüksek riskli kadınlarda, ovulasyon tetikleyicisi olarak hCG uygulanmasına cevap olarak, çok sayıdaki folikül luteinize granuloza hücreleri tarafından üretilen kapiller permeabiliteyi artıran VEGF, OHSS'yi tetikler (5-7). İV

tedavisi sonrası gebeliğe, özellikle çoğul gebeliğe eşlik eden ekstra hCG artışı, OHSS'yi kötüleştirir veya geç başlangıçlı OHSS'ye neden olabilir. Overlerin kistler şeklinde büyüüp genişlemesi, arteriolar vazodilatasyon ve kapiller permeabilitede artış ile intravasküler alandaki sıvının ekstravasküler alana kayması ile klinik tablo gelişir.

Yıllar boyunca, OHSS şiddetini sınıflandırmak için çeşitli kriterler kullanılmıştır (Golan 1989; Navot 1992; Schenker 1978 (8)). OHSS, semptomların ve laboratuvar bulgularının şiddetine göre evrelendirilir (hafif, orta, şiddetli veya kritik). Hafif OHSS sık görülür ancak klinik önemi azdır. Orta OHSS de karın ağrısı, bulantı ve kusma olur ve vajinal ultrasonografide overlerin etrafında asit görülebilir. Şiddetli OHSS'ye ilerlerse, karında asit artışıyla gerginlik ve ağrı, plevral ve perikardiyal boşluklarda ekstravasküler sıvı, dispne ve intravasküler volüm azalması, hemokonsantrasyon, hipoalbuminemi, hiperkoagülabilité ve elektrolit dengesizlikleri gibi hemodinamik değişiklikler oluşur. Bu değişiklikler tromboembolik olaylarla, böbrekler ve karaciğer gibi önemli organlara giden kan miktarının azalması, solunum sıkıntısı ve karaciğer veya böbrek yetmezliği, plevral ve perikardiyal effüzyon, adult respiratuvar distress sendromu (ARDS), overle-

<sup>1</sup> Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastalıkları ve Doğum AD., (Emekli Öğretim Üyesi)  
ysahin@erciyes.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-3415-8151  
DOI: 10.37609/akya.3886. c5042

boşaltılması hastalığın ilerlemesini önleyebilir. Şiddetli OHSS'li kadınlarda 2000 ml asitli sıvının boşaltılması, karın içi basıncında ve renal vasküler dirençte önemli azalmalar sağlamıştır (71).

Parasentez eğer imkanlar uygunsa, daha kolay, daha efektif ve riski de daha az olan vajinal yoldan yapılabilir. Vajinal yaklaşım yapılmıyorsa ultrason eşliğinde abdominal parasentez yapılır. Bizim bir şiddetli OHSS hastamızda vajinal yol ile 3 saat boyunca, aynı anda destekleyici sıvı replasmanı eşliğinde bir işlemde 7,5 l kadar bir drenaj yaptığımız sırada hemodinami bozulmasıyla olumsuz bir kardiyovasküler sonuç görülmedi. Aynı hastada seri vajinal parasentezle toplamda 45 l'lik drenaj yapıldı (72). OHSS'li hastalar genellikle daha genç bir yaş grubundadır ve büyük miktarlarda asitin çıkarılmasını, bu gibi durumlarda önemli sıvı kaymaları yaşayabilen malign asitli yaşlı hastalardan farklı bir şekilde tolere etmeleri muhtemeldir (10). Parasentezle fazla miktarda sıvı alınan kadınlarda intravenöz kristalloid/kolloid tedavisi düşünülmelidir. Asit sıvısının erken drenajı, hidrasyon ve trombotik profilaksi ile ayaktan tedavi, tedavi ve takip süresinin kısalması ile ilişkili görünmektedir (73,74).

Yeterli sıvı replasmanına rağmen dehidrasyon, hemokonsantrasyon ve oligürinin devam ettiği şiddetli OHSS'li hastalarda, ileri monitörizasyon, vital bulguların yakın takibi ve organ fonksiyonlarının desteklenmesi için invaziv hemodinamik izlemleri yoğun bakımda yapılmalıdır.

## CERRAHİ TEDAVİ

**Torsiyone overler:** büyümüş overler aşırı vaskülarize ve frajildir, laparoskopik işlemle overler travmatize edilmeden makroskopik görünümünü dikkate almaksızın sadece detorsiyone edilerek, alınmayıp bırakılır. İleride bu overlerde folikül ve oosit bulunabilir.

## KAYNAKLAR

1. Stouffs K, Daelemans S, Santos-Ribeiro S, et al. Rare genetic variants potentially involved in ovarian hyperstimulation syndrome. *J Assist Reprod Gene* 2019;36(3):491-497.
2. Steward RG, Lan L, Shah AA, Yeh JS, Price TM, Goldfarb JM, et al. Oocyte number as a predictor for ovarian hyperstimulation syndrome and live birth: an analysis of 256,381 in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril* 2014;101: 967-973.
3. Papanikolaou EG, Pozzobon C, Kolibianakis EM, et al. Incidence and prediction of ovarian hyperstimulation syndrome in women undergoing gonadotropin-releasing hormone antagonist in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril* 2006;85:112-120
4. Sahin Y, Konaş O, Cankurtaran M. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitor cilazapril and angiotensin II antagonist saralasin in ovarian hyperstimulation syndrome in the rabbit. *Gynecol Endocrinol*. 1997;11(4):231-236.
5. McClure N, Healy DL, Rogers PA, et al. Vascular endothelial growth factor as capillary permeability agent in ovarian hyperstimulation syndrome. *Lancet* 1994;344:235-236.
6. Geva E, Jaffe RB. Role of vascular endothelial growth factor in ovarian physiology and pathology. *Fertil Steril* 2000;74:429-438
7. Soares SR, Gomez R, Simon C, et al. Targeting the vascular endothelial growth factor system to prevent ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod Update*. 2008;14:321-333
8. Golan A, Weissman A. Symposium: update on prediction and management of OHSS. A modern classification of OHSS. *Reprod Biomed Online*. 2009;19:28-32
9. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Prevention of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline. *Fertil Steril* 2024;121:230-245
10. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The management of Ovarian Hyperstimulation Syndrome: Green-Top Guideline No. 5. 3rd ed. London: RCOG 2016.
11. Griesinger G, Verweij PJ, Gates D, et al. Prediction of Ovarian Hyperstimulation Syndrome in Patients Treated with Corifollitropin alfa or rFSH in a GnRH Antagonist Protocol. *PloS one* 2016;11: (3):1-14
12. Papanikolaou EG, Humaidan P, Polyzos NP, et al. Identification of the high-risk patient for ovarian hyperstimulation syndrome. *Semin Reprod Med* 2010, 28:458-462.
13. Schouten N, Wang R, Torrance H, et al. Development and validation of a gonadotropin dose selection model for optimized ovarian stimulation in IVF/ICSI: an individual participant data meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2025;31(2):116-132.
14. Nakhuda GS, Chu MC, Wang JG, et al. Elevated serum Mullerian-inhibiting substance may be a marker for ovarian hyperstimulation syndrome in normal women undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*

- 2006;85:1541–1543.
15. Tal R, Seifer DB, Khanimov M, et al. Characterization of women with elevated antiMullerian hormone levels (AMH): correlation of AMH with polycystic ovarian syndrome phenotypes and assisted reproductive technology outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211(1):59.e1-8.
  16. Prediction of in vitro fertilization outcome at different antral follicle count thresholds in a prospective cohort of 1,012 women. *J Fertil Steril* 2012;98(3):657-663.
  17. Sousa M, Cunha M, Teixeira da Silva J, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome: a clinical report on 4894 consecutive ART treatment cycles. *Reprod Biol Endocrinol* 2015;13:66. DOI 10.1186/s12958-015-0067-3
  18. Selter J, Wen T, Palmerola KL, et al. Life-threatening complications among women with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2019;220(6):575.e1-575.e11.
  19. Nenonen HA, Lindgren IA, Pahl AS, et al. The N680S variant in the follicle-stimulating hormone receptor gene identifies hyperresponders to controlled ovarian stimulation. *Pharmacogenet Genomics* 2019;29:114–120.
  20. Tso LO, Costello MF, Albuquerque LET, et al. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;12: Cd006105
  21. Hussein RS, Elnashar I, Amin AF, et al. Effect of Metformin on Premature Luteinization and Pregnancy Outcomes in Intracytoplasmic Sperm Injection-Fresh Embryo Transfer Cycles: A Randomized Double-Blind Controlled Trial. *Int J Fertil Steril* 2021;15: 108-114.
  22. Toftager M, Bogstad J, Bryndorf T, et al. Risk of severe ovarian hyperstimulation syndrome in GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol: RCT including 1050 first IVF/ICSI cycles. *Hum Reprod* 2016;31:1253–1264.
  23. Al-Inany HG, Youssef MA, Ayeleke RO, et al. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;4:CD001750.
  24. Mourad S, Brown J, Farquhar C. Interventions for the prevention of OHSS in ART cycles: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1(1):CD012103.
  25. Lambalk CB, Banga FR, Huirne JA, et al. GnRH antagonist versus long agonist protocols in IVF: a systematic review and meta-analysis accounting for patient type. *Hum Reprod Update* 2017;23:560–579.
  26. Wang R, Lin S, Wang Y, et al. Comparisons of GnRH antagonist protocol versus GnRH agonist long protocol in patients with normal ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2017;12:e0175985.
  27. Kadoura S, Alhalabi M, Nattouf AH. Conventional GnRH antagonist protocols versus long GnRH agonist protocol in IVF/ICSI cycles of polycystic ovary syndrome women: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2022;12:4456.
  28. Palomba S, Costanzi F, Nelson SM, et al. Interventions to prevent or reduce the incidence and severity of ovarian hyperstimulation syndrome: a systematic umbrella review of the best clinical evidence. *Reprod Biol Endocrinol* 2023;21(1):67.
  29. Yu S, Long H, Chang HY, et al. New application of dydrogesterone as a part of a progestin-primed ovarian stimulation protocol for IVF: a randomized controlled trial including 516 first IVF/ICSI cycles. *Hum Reprod* 2018;33:229–237.
  30. Massin N. New Stimulation Regimens: Endogenous and Exogenous Progesterone Use to Block the LH Surge During Ovarian Stimulation for IVF. *Hum Reprod Update* 2017;23:211–220.
  31. Ye H, Shi L, Quan X, et al. Cumulative live birth rate of in vitro fertilization cycle via progestin-primed ovarian stimulation versus gonadotropin-releasing hormone antagonist protocol in infertile women with normal ovarian reserve: an open-label, randomized controlled trial. *Human fertility* 2024;27, No1, 1-10. 2316005.
  32. Guan S, Feng Y, Huang Y, et al. Progestin-primed ovarian stimulation protocol for patients in assisted reproductive technology: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:702558.
  33. Chen ZQ, Ai A, Zhang Y, et al. A randomized controlled trial to compare the live birth rate of the first frozen embryo transfer following the progestin-primed ovarian stimulation protocol vs. the antagonist protocol in women with an anticipated high ovarian response. *Fertil Steril* 2024;121: 937-945.
  34. Iaconelli CAR, Setti AS, Braga DPAF, et al. Concomitant use of FSH and low-dose recombinant hCG during the late follicular phase versus conventional controlled ovarian stimulation for intracytoplasmic sperm injection cycles. *Hum Fertil (Camb)* 2017;20:285–292.
  35. Lensen SF, Wilkinson J, Leijdekkers JA, et al. Individualised gonadotropin dose selection using markers of ovarian reserve for women undergoing in vitro fertilisation plus intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI). *Cochrane Database Syst Rev* 2018;2:CD012693.
  36. Oudshoorn SC, van Tilborg TC, Eijkemans MJC, et al. Individualized versus standard FSH dosing in women starting IVF/ICSI: an RCT. Part 2: The predicted hyper responder. *Hum Reprod* 2017;32: 2506-2514.
  37. Schouten N, Wang R, Torrance H, et al. Development and validation of a gonadotropin dose selection model for optimized ovarian stimulation in IVF/ICSI: an individual participant data meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2025;31(2):116-132.
  38. Ngwenya O, Lensen SF, Vail A, et al. Individualised gonadotropin dose selection using markers of ovarian reserve for women undergoing in vitro fertilisation plus intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI). *Cochrane Database Syst Rev* 2024;1: Cd012693.
  39. Kamath MS, Maheshwari A, Bhattacharya S, et al. Oral medications including clomiphene citrate or aromatase inhibitors with gonadotropins for controlled ovarian stimulation in women undergoing in vitro fertilisation. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;11:CD008528
  40. Sohrabvand F, Sheikhhassani S, Bagheri M et al. Comparison of highly purified urinary versus recombinant FSH: Effect on ART outcomes in polycystic ovary syndrome. *Iran J Reprod Med* 2012;10(3):229-236.

41. Van Wely M, Kwan I, Burt AL, et al. HG. Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;2011:CD005354.
42. Cozzolino M, Vitagliano A, Cecchino GN, et al. Corifollitropin alfa for ovarian stimulation in in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 2019;111:722–733.
43. D'Angelo A, Brown J, Amso NN. Coasting (withholding gonadotrophins) for preventing ovarian hyperstimulation syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Jun 15;(6):CD002811.
44. DiLuigi AJ, Engmann L, Schmidt DW et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist to induce final oocyte maturation prevents the development of ovarian hyperstimulation syndrome in high-risk patients and leads to improved clinical outcomes compared with coasting. *Fertil Steril* 2010;94(3):1111–1114.
45. Fauser B, Jong D, Olivennes F, et al. Endocrine profiles after triggering of final oocyte maturation with GnRH agonist after cotreatment with the GnRH antagonist ganirelix during ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:709–715.
46. Humaidan P, Ejdrup Bredkjaer H, Westergaard LG, et al. 1,500 IU human chorionic gonadotropin administered at oocyte retrieval rescues the luteal phase when gonadotropin-releasing hormone agonist is used for ovulation induction: a prospective, randomized, controlled study. *Fertil Steril* 2010;93:847–854.
47. Seyhan A, Ata B, Polat M, et al. Severe early ovarian hyperstimulation syndrome following GnRH agonist trigger with the addition of 1500 IU hCG. *Hum Reprod*. 2013;28(9):2522–2528.
48. Tsampras N, Palinska-Rudzka K, Alebrahim Y, et al. Prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): British Fertility Society policy and practice guideline. *Hum Fertil (Camb)* 2025;28(1):2441827.
49. Youssef MA, Van der Veen F, Al-Inany HG, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Oct 31;2014(10):CD008046.
50. Beebejaun Y, Copeland T, Duffy JMN, et al. Triggering oocyte maturation in in vitro fertilization treatment in healthy responders: a systematic review and network meta-analysis. *Fertil Steril* 2025;123(5):812–826.
51. Aflatoonian A, Mansoori-Torshizi M, Farid Mojtahedi M, et al. Fresh versus frozen embryo 5271 transfer after gonadotropin-releasing hormone agonist trigger in gonadotropin-releasing hormone 5272 antagonist cycles among high responder women: A randomized, multi-center study. *Int J Reprod Med* 2018;16: 9–18.
52. Humaidan P, Polyzos NP, Alsbjerg B, et al. GnRHa trigger and individualized luteal phase hCG support according to ovarian response to stimulation: two prospective randomized controlled multi-centre studies in IVF patients. *Hum Reprod* 2013;28:2511–2521.
53. Iorio GG, Carbone L, Conforti A, et al. Ovarian Hyperstimulation Syndrome after GnRH Agonist Triggering and Freeze-All Protocol? Never Not, Hardly Ever: A Systematic Review of Case Reports. *Gynecol Obstet Invest* 2022; 87 (5): 259–265.
54. Forgiarini A, Contreras MSP, Bontá S, et al. Severe ovarian hyperstimulation syndrome in an oocyte donor despite preventive strategies. *Clin Exp Reprod Med* 2025;52(1):101–105.
55. The ESHRE Guideline Group on Ovarian Stimulation, Bosch E, Broer S, Griesinger G, et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. *Hum Reprod Open* 2020;2:1–13
56. Borges E Jr, Braga DP, Setti AS, et al. Strategies for the management 5279 of OHSS: Results from freezing-all cycles. *JBRA assisted reproduction* 2016;20: 8–12.
57. Chen Z, Shi Y, Sun Y, et al. Fresh versus frozen embryos for infertility in the polycystic ovary syndrome. *New Engl J Med* (2016) 375:523–533.
58. Leathersich S, Roche C, Hart R. Minimising OHSS in women with PCOS. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2025 Mar 13;16:1507857.
59. Ata B, Humaidan P. Ovarian hyperstimulation syndrome - a complication of the past. *Reprod Biomed Online* 2025;50(4):104792.
60. Tang H, Mourad S, Zhai SD, et al. Dopamine agonists for preventing ovarian hyperstimulation syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;11(11):CD008605.
61. Shrem G, Steiner N, Balayla J. Use of cabergoline and post-collection GnRH antagonist administration for prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. *Reprod Biomed Online* 2019;39(3):433–438.
62. Isikoglu M, Berkkanoglu M, Senturk Z, et al. Human albumin does not prevent ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproductive technology program: a prospective randomized placebo-controlled double blind study. *Fertil Steril* 2007;88:982–985.
63. Venetis CA, Kolibianakis EM, Toulis KA, et al. Intravenous albumin administration for the prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2011;95:188–196.
64. Youssef MA, Mourad S. Volume expanders for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 Aug 31;2016(8):CD001302
65. Kwan I, Bhattacharya S, Woolner A. Monitoring of stimulated cycles in assisted reproduction (IVF and ICSI). *Cochrane Database Syst Rev* 2021;4:CD005289.
66. Blumenfeld Z. The Ovarian Hyperstimulation Syndrome. *Vitam Horm* 2018;107:423–451
67. Kumar P, Sait SF, Sharma A, Kumar M. Ovarian hyperstimulation syndrome. *J Hum Reprod Sci.* 201;4(2):70–75
68. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2008;90 Suppl 5:S188–193.
69. Carter R, Petrie K, Sadighi A, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome on the acute medical unit: A problem-based review. *Acute Medicine* 2015;14, 21–27.
70. Bülent Güçyetmez B, Ayıldız AÇ. Bir Tedavinin İstenmeyen Komplikasyonu: Ovaryen Hiperstimülasyon Sendromu (OHSS). *Türk Yoğun Bakım Dergisi* 2013;11: 47–53
71. Maslovitz S, Jaffa A, Eytan O, et al. Renal blood flow alteration after paracentesis in women with ovarian hy-

- perstimulation. *Obstet Gynecol* 2004;104:321–326.
72. Ozgun MT, Batukan C, Oner G, et al. Removal of ascites up to 7.5 liters on one occasion and 45 liters in total may be safe in patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2008;24:656–658.
  73. Csokmay JM, Yauger B.J, Henne MB, et al.. Cost analysis model of outpatient management of ovarian hyperstimulation syndrome with paracentesis: “tap early and often” versus hospitalization. *Fertil Steril* 2010;93, 167–173.
  74. Gebril A, Hamoda H, Mathur R. Outpatient management of severe ovarian hyperstimulation syndrome: a systematic review and a review of existing guidelines. *Hum Fertil* 2018;21(2):98-105.

## Histerosalpingografi (HSG)

Rifat H. GÜRSOY<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Günümüzde kullanılan laparoskopi (L/S), histeroskopi (H/S), ve magnetik rezonans görüntüleme (MRI) gibi modern tekniklere rağmen, özellikle fallop tüpleri ile ilgili değerlendirmeler için çok daha detaylı bilgiler verebilen histerosalpingografi (HSG) basit, ağrısız ve non-operatif bir yöntem olarak, çok eski bir tarihi geçmişi olmasına rağmen, hala jinekoloji pratiğinde yaygın olarak kullanılan çok değerli bir diagnostik metodudur. Bu nedenle “Eski, Fakat Eskimeyen Yöntem” olarak tanımlanması yanlış olmaz.

HSG esas olarak, önce uterin kaviteyi ve daha sonra fallop tüplerini doldurup, son olarak tüplerin fimbriyal uçlarından periton kavitesine dökülecek şekilde servikal kanaldan uterin kavite içine bir radyopak kontrast madde verilerek uygulanan bir indirekt radyolojik tanı metodudur. Tarihte çok çeşitli farklı yıllar ve kişiler belirtilmekle birlikte bu yöntemi tanımlayan, ilk olarak uygulayan ve yayınlayan kişi 1910 yılında Dr.W. Rindfleisch olmuştur(1). O zamanlardan günümüze kadar ufak modifikasyonlar geçirmişse de bugün sistem mantığı hep aynı kalmıştır.

**Metod:** Uterin kaviteye kontrast maddeyi vermek için rijid metal kanüller veya fleksibl kataterler olmak üzere farklı iki grup aletler kullanılabilir. Metal kanüllerin en çok bilinen ve kullanılan tipleri Jarcho ve Rubin kanülleridir (Resim 1). Tarihte ,HSG ilk başladığında kullanılan kanüller bu gruptandır. Daha sonra pediatrik foley sondası veya balon katater gibi fleksibl kataterler kullanılmaya başlanmıştır(Resim 2). Tercih uygulayıcıya ait olmakla birlikte fleksibl kataterlerin uterin kaviteye sokulduktan sonra şişirilen balonları, kavitede ve özellikle uterin alt segmentte perdeleme yapacağından, bu bölgele- re ait lezyonların atlanmasına yol açabilir.



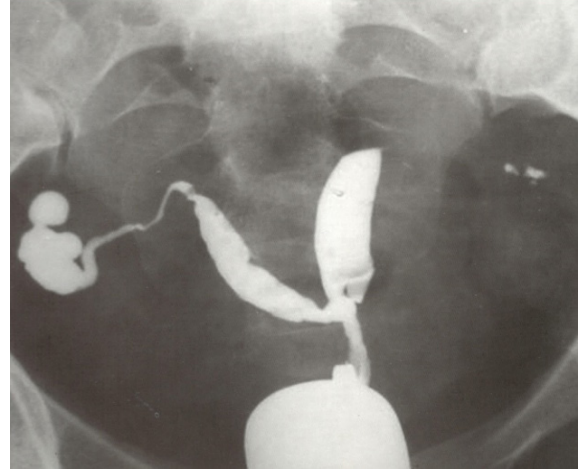
Resim 1: Rubin Kanülü (ortadaki )

<sup>1</sup> Prof. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (Emekli Öğretim Üyesi), gursoyrifat@yahoo.com  
DOI: 10.37609/akya.3886. c5043

## YAPILAN HATALAR VE ÖNERİLER:

- Siklusun erken proliferasyon fazı yerine luteal fazda HSG yapmak:** Gebelik olmasa dahi, endometrium çok kalın ve tubal mükoza şiş ve ödemli olacağından görüntüler de sub-optimal olacaktır.
- Pelvik inflamatuvar hastalığı düşündüren bulguları olan hastaya HSG yapmak:** Peritonit, sepsis ve hatta ölüm riskini beraberinde getiren yanlış bir yaklaşımdır.
- İşlem sırasında uterusu koronal pozisyona getirmek amacıyla tenakulum ile aşağı doğru traksiyon uygulamamak:** Özellikle anteversiyon veya retroversiyondaki uterus hipoplazik ve hatta T-shaped uterus görüntüsü verebilir. İntrauterin yer kaplayan lezyonlar ve adezyonlar, süperpozisyon nedeniyle atlanabilir. Bu nedenle fleksibl katater kullanılacak durumlarda da traksiyon için tenakulum uygulaması daha doğrudur. Esasında rijid kanüller uterusun manupilasyonu için daha avantajlıdır, şayet elde yoksa fleksibl kataterler kullanılabilir.
- Kontrast maddeyi tek seferde, hızla ve yüksek basınçla vermek:** Bu şekilde kademeli verilerek ve de en az iki seri grafi çekilmek suretiyle elde edilecek çok kıymetli görüntüler kaybolur, hem de hastada refleks olarak gelişecek kornual spazm sonucu yanlışlıkla bilateral kornual blok tanısı konulabilir ve diğer taraftan da şiddetli ağrıya sebep olur.
- Hem su bazlı, hem de yağ bazlı kontrast madde kullanılarak yapılan işlemlerde geç kontrol grafisi çekmemek:** Tubo-peritoneal faktör ile ilgili ip uçları verebilecek kıymetli bulgular atlanabilir. Bu hususta yağ bazlı kontrast maddeler, örneğin Lipiodol, kullanılması daha avantajlıdır.
- HSG ile kesin olarak septat veya bikornuat uterus tanısı koymak:** HSG bu ayırıcı tanı için tek başına yeterli değildir. Hatta histeroskopi de tek başına bunu başaramaz. Bunun için 3D veya 4D ultrasonografi, nadiren de, çok gerekirse MRI yapılmalıdır. Bu gibi ayırıcı tanısı kesin olarak yapılmadan planlanan gi-

rişimler felaket ile sonuçlanır. Septat uterusu histeroskopik olarak septum rezeksiyonu kolayca ve kısa bir sürede başarılabilirken, örneğin bikornuat uterusu yeri yoktur ve ciddi komplikasyonlara neden olur. (Resim 7)



**Resim 7:** Septat veya Bikornuat olabilecek bir uterusun HSG görüntüsü.

## TEŞEKKÜR:

Bu kitap bölümünde kullanılan görseller, Prof. Dr. Mülazım Yıldırım hocamızın tamamen kendi arşivini kullanarak 2005 yılında bir kitap/atlas olarak yayınladığı "Histerosalpingografi" isimli eserinden alınmıştır. Hocamızı rahmet ve saygı ile anarken, bu izni veren saygıdeğer eşi Dr. Füsün Yıldırım'a ve Türkiye İnfertilite Vakfı Başkan ve Yönetim Kurulu üyelerine teşekkürü borç bilirim.

## KAYNAKLAR

- Rindfleisch W. Darstellung des cavum uteri. *Klinische Wochenschrift*. 1910;4,780
- Schwabe MG, Shapiro SS, Haning RV Jr. Hysterosalpingography with oil contrast medium enhances fertility in patients with infertility of unknown etiology. *Fertility and Sterility*, 1983; 40:604
- Soules MR, Spadoni LR. Oil versus aqueous media for hysterosalpingography: a continuing debate based on many opinions and few facts. *Fertility and Sterility*, 1982;38:1
- Alper MM et al. Pregnancy rates after hysterosalpingography with oil and water-soluble contrast media. *Obstetrics and Gynecology*, 1986; 68:6

Özgür UZUN<sup>1</sup>  
Hüseyin GÖRKEMLİ<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Tuba uterina, kadın üreme sisteminin temel yapılarından biri olup, fertilitenin sağlanmasında hayati bir rol oynar. Uterusun her iki yanında yer alan fallop tüpleri olarak da adlandırılan tuba uterinalar, ovaryum ile uterus arasında bağlantı sağlayarak oositin taşınması, fertilizasyon ve erken embriyonun uterin kaviteye ulaşması için uygun bir ortam sunar. Normal anatomik ve fizyolojik işlevlerin bozulması, infertilite, ektopik gebelik ve pelvik inflamatuvar hastalıklar gibi önemli klinik sonuçlara yol açabilir. Dolayısıyla, tuba uterinanın bütünlüğü ve sağlığı, kadın üreme potansiyelinin korunmasında belirleyici bir faktördür.

Tuba uterina dört anatomik bölgeden oluşur: intramural, isthmus, ampulla ve infundibulum. İntramural segment uterusu en yakın bölge olup, uterus duvarının içinden geçer. Isthmus ise dar ve musküler bir kanal şeklindedir ve sperm taşınmasında önemli bir bariyer görevi görür. Ampulla, tüpün en geniş bölümüdür ve fertilizasyonun çoğunlukla gerçekleştiği yerdir. İfundibulum, fimbriyal yapılar aracılığıyla ovaryumdan ovule edilen oositin yakalanmasını sağlar. Tuba uterina yalnızca pasif bir kanal değil, aynı zamanda hü-

resel düzeyde aktif bir organdır; silyalı epitelyal hücrelerin siliyer aktivitesi, musküler tabakanın ritmik kontraksiyonları ve lokal sekresyonları ile sperm ve oosit için optimal bir mikroçevre yaratır. Bu nedenle, tüpün herhangi bir segmentindeki yapısal veya fonksiyonel bozukluk, fertilizasyon ve embriyo taşınması süreçlerini olumsuz etkileyebilir.

Proksimal, distal ya da tüm tüp boyunca gelişebilen obstrüksiyonlar, oositin uterin kaviteye ulaşmasını engelleyerek fertilitayı azaltır. Özellikle pelvik inflamatuvar hastalık, geçirilmiş pelvik cerrahi ve endometriozis, tuba uterinanın yapısal bütünlüğünü bozarak tubal obstrüksiyon, fibrozis veya adezyon oluşumuna yol açabilir. Proksimal obstrüksiyonlar sıklıkla musküler spazm veya mukozal tıkaçlar gibi geri dönüşümlü nedenlerden kaynaklanırken, distal obstrüksiyonlar genellikle kalıcı hasarla ilişkilidir. Distal uçta meydana gelen obstrüksiyonlar sonucu gelişen hidrosalpenks, embriyo implantasyon oranlarını azaltarak İn-vitro Fertilizasyon (IVF) başarısını da olumsuz etkiler.

Tuba uterinanın üreme sağlığındaki önemi yalnızca fertilizasyonun sağlanmasıyla sınırlı değildir; aynı zamanda ektopik gebelik riskinde de belirleyicidir. Tubal motilite veya yapısal bozuk-

<sup>1</sup> Op. Dr., Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezi, ORCID iD: 0000-0002-2194-1825

<sup>2</sup> Prof. Dr., Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezi, huseyingorkemli@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-3629-1033

Selektif salpingografi ve Tubal kateterizasyon ile obstrüksiyonların %75–85'i açılabilenekte olup, yaklaşık %30 oranında yeniden obstrüksiyon görülebilmektedir(12–14).

Selektif salpingografi, histerosalpingografi (HSG) veya laparoskopi sırasında proksimal tubal obstrüksiyon saptanan infertil kadınlarda tanıs ve tedavi amaçlı olarak kullanılan etkili bir yöntemdir. Bu teknik sayesinde, saptanan obstrüksiyonun geri dönüşümlü bir kas spazmından mı yoksa gerçek bir yapısal bozukluktan mı kaynaklandığı ayırt edilebilir. Proksimal obstrüksiyonların bir kısmı, uterusun kornual bölgesindeki fizyolojik musküler spazm veya amorf debris nedeniyle geçici olarak ortaya çıkarken; fibrozis, polip ya da kronik inflamasyon gibi kalıcı yapısal nedenler de söz konusu olabilir. Selektif salpingografi sırasında, uterus boşluğundan tuba uterinanın internal ostiyumuna ince bir kılavuz tel (guidewire) ilerletilir ve bu işlem floroskopi eşliğinde ya da histeroskopiyle doğrudan görüş altında gerçekleştirilir. Kılavuz telin mekanik etkisiyle tüp ağzındaki mukus veya amorf materyal temizlenerek tubal patensi sağlanabilir. Çeşitli çalışmalar, selektif salpingografi ve tubal kateterizasyonun hem tanıs doğruluğu artırdığını hem de tubal fonksiyonun geri kazanılmasına katkıda bulunduğunu göstermiştir. Özellikle obstrüksiyonun spazm veya mukus tıkaçı gibi fonksiyonel nedenlere bağlı olduğu durumlarda açıklığın yeniden sağlanmasında başarı oranları %75–85 düzeyinde bildirilmiş ve bu hastalarda gebelik oranlarının da anlamlı ölçüde arttığı belirtilmiştir. Ancak fibrozis veya salpingitis isthmica nodosa gibi yapısal lezyonların eşlik ettiği olgularda başarı oranları daha düşük olabilmektedir. Bu nedenle selektif salpingografi, özellikle uygun şekilde seçilmiş hastalarda gereksiz cerrahi veya IVF tedavilerinden kaçınmak ve tubal patensiyi yeniden sağlamak için minimal invaziv, poliklinikte uygulanabilen ve gebelik şansını artırabilen değerli bir yöntemdir.

Proksimal Tubal obstrüksiyon ön tanısı selektif salpingografi ve tubal kanülasyon ile doğru-

landıktan sonra, fertilitenin yeniden sağlanabilmesi için tübo-kornual anastomoz uygulanabilir. Öte yandan, proksimal obstrüksiyonun eşlik eden diğer infertilite faktörleriyle birlikte bulunduğu durumlarda, en uygun tedavi stratejisi IVF'dir. Mikroskobik tübo-kornual anastomoz, obstrüktif fibrozis, salpingitis isthmica nodosa ve intratubal endometriozis olgularında tubal patensiyi yeniden sağlamak için kullanılabilir. Sınırlı sayıda vakayı içeren küçük bir retrospektif gözlemsel seride, mikrocerrahi prosedürlerden sonra gebelik oranlarının %68'e kadar çıktığı bildirilmiştir(15).

Sonuç olarak, tuba uterina hastalıklarının erken ve doğru tanısı ile uygun tedavisinin planlanması, infertilite yönetiminde temel bir gerekliliktir. Doğru yöntemlerle yapılan değerlendirme, hem gereksiz invaziv girişimlerin önlenmesini hem de gebelik şansının artırılmasını sağlar. Özellikle obstrüksiyonun düzeyi ve nedeni belirlendiğinde, minimal invaziv tekniklerden cerrahi veya yardımcı üreme yöntemlerine kadar en uygun yaklaşım seçilebilir. Böylece, hasta memnuniyeti ve tedavi başarısı önemli ölçüde artırmakta, infertil kadınlar için umut verici sonuçlar elde edilmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Serafini P, Batzofin J. Diagnosis of female infertility. A comprehensive approach. *J Reprod Med [Internet]*. 1989;34(1):29–40. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/2649667>
2. Novy MJ, Thurmond AS, Patton P, Uchida BT, Rosch J. Diagnosis of cornual obstruction by transcervical fallopian tube cannulation. *Fertil Steril*. 1988;50(3):434–40.
3. Grant A. Infertility surgery of the oviduct. *Fertil Steril*. 1971;22(8):496–503.
4. Honoré GM, Holden AEC, Schenken RS. Pathophysiology and management of proximal tubal blockage. *Fertil Steril [Internet]*. 1999 May;71(5):785–95. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S001502829900014X>
5. WESTRÖM L, JOESOEFF R, REYNOLDS G, HAGDU A, THOMPSON SE. Pelvic Inflammatory Disease and Fertility: A Cohort Study of 1,844 Women with Laparoscopically Verified Disease and 657 Control Women with Normal Laparoscopic Results. *Sex Transm Dis*

- [Internet]. 1992;19(4). Available from: [https://journals.lww.com/stdjournal/fulltext/1992/07000/pelvic\\_inflammatory\\_disease\\_and\\_fertility\\_\\_a.1.aspx](https://journals.lww.com/stdjournal/fulltext/1992/07000/pelvic_inflammatory_disease_and_fertility__a.1.aspx)
6. Valle RF. Tubal cannulation. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1995;22(3):519–40.
  7. HERSHLAG A, DIAMOND MP, DeCHERNEY AH. Tubal Physiology: An Appraisal. *J Gynecol Surg [Internet]*. 1989 Jan;5(1):3–25. Available from: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/gyn.1989.5.3>
  8. Das S, Nardo LG, Seif MW. Proximal tubal disease: the place for tubal cannulation. *Reprod Biomed Online.* 2007 Jan 1;15(4):383–8.
  9. Patton PE, Williams TJ, Coulam CB. Results of Microsurgical Reconstruction in Patients with Combined Proximal and Distal Tubal Obstruction: Double Obstruction. *Fertil Steril.* 1987;48(4):670–4.
  10. McComb PF, Lee NH, Stephenson MD. Reproductive outcome after microsurgery for proximal and distal occlusions in the same fallopian tube. *Fertil Steril.* 1991;56(1):134–5.
  11. Tomazevic T, Ribic-Pucelj M, Omahen A, Colja B. Surgery: Microsurgery and in-vitro fertilization and embryo transfer for infertility resulting from pathological proximal tubal blockage. *Hum Reprod [Internet]*. 1996 Dec 1;11(12):2613–7. Available from: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a019180>
  12. Lang EK, Dunaway HH. Recanalization of obstructed fallopian tube by selective salpingography and transvaginal bougie dilatation: outcome and cost analysis. *Fertil Steril [Internet]*. 1996 Aug [cited 2025 Apr 7];66(2):210–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015028216584404>
  13. Confino E. Transcervical Balloon Tuboplasty. *JAMA [Internet]*. 1990 Oct 24;264(16):2079. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.1990.03450160049027>
  14. Capitanio GL, Ferraiolo A, Croce S, Gazzo R, Anserini P, de Cecco L. Transcervical selective salpingography: a diagnostic and therapeutic approach to cases of proximal tubal injection failure. *Fertil Steril [Internet]*. 1991 Jun;55(6):1045–50. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)54350-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282(16)54350-7)
  15. Gamel V. An odyssey through the oviduct. *Fertil Steril [Internet]*. 1983 Feb;39(2):144–56. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028216468111>

# Tüp Ligasyonu Sonrası Tubal Anastomoz İçin Tubal Cerrahi Teknikler

*Recai PABUÇCU<sup>1</sup>*  
*Bilge Pınar KESKİNSOY<sup>2</sup>*

## GİRİŞ

Kadın infertilitesinin önemli bir etiyolojik grubu, tubal faktörlere bağlı olarak gelişmektedir. Tuba uterinaller, fertilizasyonun gerçekleştiği anatomik yapılardır ve hem ovumun hem de spermatozoanın taşınması, fertilizasyon sonrası zigotun uterin kaviteye ulaşması gibi kritik işlevleri üstlenmektedir. Bu nedenle tuba uterinallerde meydana gelen yapısal ya da fonksiyonel bozukluklar, spontan gebelik ihtimalini ciddi şekilde azaltır.

Tubal patolojiler; geçirilmiş pelvik enfeksiyonlar, endometriozis, geçirilmiş batın veya pelvik cerrahiler, ektopik gebelik öyküsü ve tubal sterilizasyon gibi çeşitli nedenlere bağlı olarak ortaya çıkabilir. Bu faktörler sonucunda tuba lümeninde obstrüksiyon, peritubal adhezyonlar ya da fimbrial hasar gelişebilir.

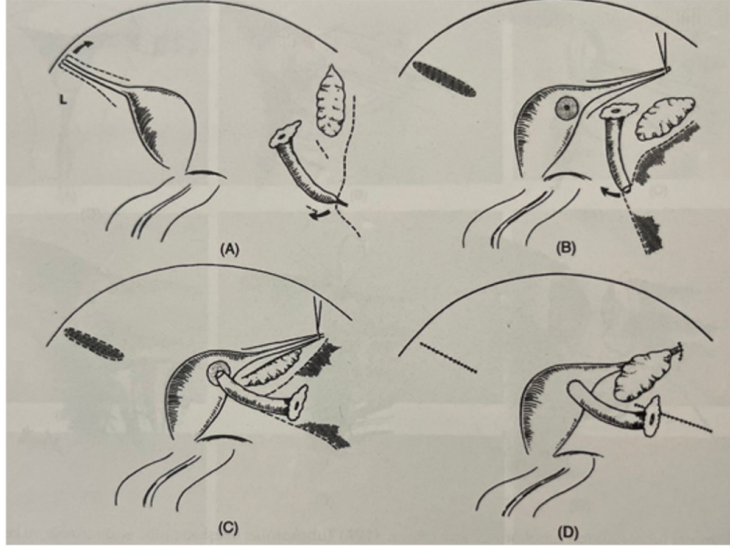
Tubal sterilizasyon, dünya genelinde 15–49 yaş arası kadınlar arasında en sık uygulanan kalıcı kontraseptif yöntemlerden biridir ve bu grubun yaklaşık %19'u tarafından tercih edilmektedir (1). Bu oran; Hindistan'da %36, Çin'de %27, ABD'de %22–30, Dominik Cumhuriyeti'nde ise %47 gibi yüksek seviyelere ulaşırken, Avrupa ülkelerinde ve Afrika'nın birçok bölgesinde daha

düşüktür (2-3). Türkiye'de ise en güncel verilere göre, 15–49 yaş arası kadınlar arasında tubal sterilizasyon oranı %5,7 düzeyindedir. Özellikle 40 yaş üzeri kadınlarda bu oran %10'a yaklaşmakta; ancak kültürel ve sosyal faktörler nedeniyle kullanım sınırlı kalmaktadır (4). Tüm bu veriler, sterilizasyonun bölgesel farklılıklar gösteren, ancak küresel düzeyde önemli bir doğurganlık düzenleme yöntemi olmaya devam ettiğini ortaya koymaktadır. Teknik laparoskopi, mini laparotomi, vajinal olabilir.

Hastaların çoğunluğu, seçimlerini tam olarak anlar ve kalıcı bir kontrasepsiyon yöntemi olan tubal sterilizasyon kararlarından memnundur. Ancak bazı hastalar tubal ligasyon sonrası fertilitate isteği yaşar. Kalıcı kontrasepsiyondan sonra fertilitate isteği oranları, %2 ila %26 arasında değişen çalışmalar arasında büyük ölçüde değişir (5). Tubal sterilizasyon sırasında genç yaşta olmak, tubal ligasyon sonrası fertilitate isteği, tubal reversal hakkında bilgi aramak, tubal reversal operasyonu geçirmek veya kalıcı doğum kontrol sonrası IVF prosedürü geçirmek için güçlü bir gösterge olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (6). Tubal sterilizasyon sonrası tubal reversal isteyen hastaların büyük bir kısmı, boşanma veya yeni evlilik nedeniyle, tekrar çocuk sahibi olmak isteyen kişilerdir (7).

<sup>1</sup> Prof. Dr., Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., bilgepinarkeskinsoy@gmail.com  
ORCID iD: 0000-0003-4563-3592

<sup>2</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.,  
bilgepinarkeskinsoy@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-4309-6538



**Şekil 18:** Tuboovarian transpozisyon. (A) Kesik çizgiler işlem boyunca yapılan peritoneal insizyonları göstermektedir. (B) Sol round ligamentten çekilip sağ inguinal boşluğa fikse ederek uterus orta hatta getirilir. (C) Vasküler yapılar korunarak sağ adneks serbestleştirilir. Sağ tüp saat yönünde çevrilerek ampuller ucu anastomozu için verecek şekilde sol tüpün intramural segmentine yaklaştırılır. (D) Uterusun seromusküler tabakasının tubanın serozasına yaklaştırılmasıyla anastomoz tamamlanır. Gomel V, McComb P. Microsurgical transposition of the human fallopian tube and ovary with subsequent intrauterine pregnancy. *Fertil Steril*. 1985

rekonstrüksiyon yöntemlerinin uygulanamadığı vakalarda, bu teknikler belirli dönemlerde umut vadeden alternatifler olarak değerlendirilmiştir. Bununla birlikte, yumurtalığın rahim içine tam ya da kısmi yerleştirilmesi, intramural implantasyonlar, uterin fistül tekniği, vaskülarize tüp transplantasyonu gibi yöntemler 20. yüzyılın başlarında yalnızca deneysel düzeyde uygulanmış ve çok sınırlı sayıda vakayla sınırlı kalmıştır. Günümüzde bu yöntemler klinik pratiğe girmiş, yerlerini daha etkin ve öngörülebilir başarı oranlarına sahip yardımcı üreme tekniklerine bırakmıştır. Bu bağlamda, burada incelenen cerrahi yaklaşımlar, günümüz klinik pratiğinde yer bulmayan ancak üreme cerrahisinin tarihsel evriminde önemli duraklar olarak kabul edilen, yalnızca tarihsel değeri olan tekniklerdir.

### Teşekkür

Tüm görseller ve çizimler Victor Gomel'in izni ile kullanılmıştır.

### KAYNAKLAR

1. [https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org.development.desa.pd/files/files/documents/2020/Jan/un\\_2019\\_contraceptiveusebymethod\\_databooklet.pdf](https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org.development.desa.pd/files/files/documents/2020/Jan/un_2019_contraceptiveusebymethod_databooklet.pdf)
2. Marino S, Canela CD, Jenkins SM, et al. Tubal Sterilization. 2024 Feb 16. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. PMID: 29262077.
3. Fang NZ, Advaney SP, Castaño PM, et al. Female permanent contraception trends and updates. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2022 Jun;226(6):773-780. doi: 10.1016/j.ajog.2021.12.261. Epub 2021 Dec 29. PMID: 34973178.
4. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2018. Ankara: HÜNEE, T.C. Cumhurbaşkanlığı Strateji ve Bütçe Başkanlığı ve TÜBİTAK; 2019.
5. Izatt A, Greenberg RA, Thorne J, et al. Ethical and Legal Considerations for Sterilization Refusal in Nulliparous Women. *Obstetrics and Gynecology*. 2023 Dec 1;142(6):1316-1321. doi: 10.1097/AOG.0000000000005414. Epub 2023 Oct 26. PMID: 37884012.
6. Curtis KM, Mohllajee AP, Peterson HB. Regret following female sterilization at a young age: a systematic review. *Contraception*. 2006 Feb;73(2):205-10. doi: 10.1016/j.contraception.2005.08.006. Epub 2005 Oct 21. PMID: 16413851.

7. Hillis SD, Marchbanks PA, Tylor LR, et al. Poststerilization regret: findings from the United States Collaborative Review of Sterilization. *Obstetrics and Gynecology*. 1999 Jun;93(6):889-95. doi: 10.1016/s0029-7844(98)00539-0. PMID: 10362150.
8. Sastre J, Mínguez JÁ, Alcázar JLet al. Microsurgical anastomosis of the fallopian tubes after tubal ligation: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Obstetrics Gynecology Reproductive Biology*. 2023 Dec;291:168-177. doi: 10.1016/j.ejogrb.2023.10.017. Epub 2023 Oct 23. PMID: 38353086.
9. Swolin K. 50 Fertilitiatsoperationen Tiel I and Tiel II. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1967;46:234.
10. Gomel V. *Microsurgery in Female Infertility*. 1st ed. 1983.
11. Gomel V. Tubal reanastomosis by microsurgery. *Fertil Steril*. 1977 Jan;28(1):59-65. PMID: 832717.
12. van Seeters JAH, Chua SJ, Mol BWJ, et al. Tubal anastomosis after previous sterilization: a systematic review. *Human Reproduction Update*. 2017 May 1;23(3):358-370. doi: 10.1093/humupd/dmx003. PMID: 28333337.
13. Çetin, M.T., Kadayıfçı, O. Laparoscopic microsurgical tubal re-anastomosis: the two-stitch technique. *Gynecologic Surgery*. 5, 293–297 (2008). <https://doi.org/10.1007/s10397-008-0393-y>
14. Gomel V. Classification of operations for tubal and peritoneal factors causing infertility. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 23:1259, 1980.
15. Gomel, V. Reconstructive surgery of the oviduct. *Journal of Reproductive Medicine*. 18:181, 1977.
16. Gomel V. Salpingo-ovariolysis by laparoscopy in infertility. *Fertil Steril*. 1983 Nov;40(5):607-11. PMID: 6226541.
17. Gomel, V. Recent advances in surgical correction of tubal disease producing infertility. *Current Probl. Obstetrics and Gynecology*. Vol. 1, No. 1, June 1978.
18. Audebert A, Pouly JL, Bonifacie B, et al. Laparoscopic surgery for distal tubal occlusions: lessons learned from a historical series of 434 cases. *Fertil Steril*. 2014 Oct;102(4):1203-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.06.047. Epub 2014 Aug 20. PMID: 25150389.
19. Gomel, V. Salpingostomy by laparoscopy. *Journal of Reproductive Medicine*. 18:265, 1977.
20. Chu J, Harb HM, Gallos ID, et al. Salpingostomy in the treatment of hydrosalpinx: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*. 2015 Aug;30(8):1882-95. doi: 10.1093/humrep/dev135. Epub 2015 Jun 16. PMID: 26082479.
21. McComb P, Gomel V. Cornual occlusion and its microsurgical reconstruction. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 1980 Dec;23(4):1229-41. doi: 10.1097/00003081-198012000-00028. PMID: 7004705.
22. Gomel V. Reconstructive tubal surgery, in Rock HA, Jones HW III, editör. *Te Linde's Operative Gynecology*, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2003, pp557-593.
23. Winston RM. Reversal of tubal sterilization. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 1980 Dec;23(4):1261-8. doi: 10.1097/00003081-198012000-00031. PMID: 7449204.
24. Kim JD, Kim KS, Doo JK, et al. A report on 387 cases of microsurgical tubal reversals. *Fertil Steril*. 1997 Nov;68(5):875-80. doi: 10.1016/s0015-0282(97)00339-7. PMID: 9389819.
25. Kim SH, Shin CJ, Kim JG, et al. Microsurgical reversal of tubal sterilization: a report on 1,118 cases. *Fertil Steril*. 1997 Nov;68(5):865-70. doi: 10.1016/s0015-0282(97)00361-0. PMID: 9389817.
26. Gomel V, McComb P. Microsurgical transposition of the human fallopian tube and ovary with subsequent intrauterine pregnancy. *Fertil Steril*. 1985 May;43(5):804-8. doi: 10.1016/s0015-0282(16)48570-5. PMID: 3996626.

*Hüsamettin USLU<sup>1</sup>*  
*Yücel KARAMAN<sup>2</sup>*

## 1. GİRİŞ

Tubal infertilite, kadın infertilitesinin %25-35'ini oluşturur ve bunların yarısından fazlası salpenjite sekonder olarak gelişir (1). Özellikle hidrosalpenks, distal tıkanıklık ve peritubal adezyonlar gibi distal tubal hastalıklar klinik olarak önemli durumlar olarak karşımıza çıkar. Distal fallop tüpü, ampulla ve fimbrial segmentlerden oluşur ve, gametlerin fimbrial uçtan yakalanması, fertilizasyon ve erken embriyo transportunda kritik bir rol oynar. Bu fonksiyonun tıkanıklık veya siliyer hareketin bozulması gibi nedenlerle bozulması, doğal yolla gebelik olasılığını önemli ölçüde azaltabilir ve özellikle in vitro fertilizasyon (IVF) gibi yardımcı üreme teknolojisi (ART) sonuçlarını olumsuz etkileyebilir (2).

Yardımcı üreme teknikleri ve minimal invaziv cerrahideki gelişmeler tanı doğruluğunu ve tedavi sonuçlarını iyileştirmiş olsa da, distal tubal patoloji genellikle infertilite araştırmaları yapılabildiği kadar tanı almamaktadır. Ayrıca, hidrosalpenksin artık IVF için bağımsız bir olumsuz prognostik faktör olduğu kabul edilmekte, bu nedenle birçok vakada IVF öncesinde salpenjektomi, proksimal tübal oklüzyon, ultrason rehber-

liğinde aspirasyon veya skleroterapi gibi önleyici stratejiler önerilmektedir (3-5).

## 2. DİSTAL FALLOP TÜPÜNÜN ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ

Fallop tüpü, anatomik olarak dört bölüme ayrılır: interstisyel, istmik, ampuller ve infundibuler segmentler. Distal segment, genellikle döllenmenin gerçekleştiği ampullayı ve overleri sarıp oositin yakalanmasını sağlayan fimbrialar ile sonlanan infundibulumu içerir. Distal tüpün epitel yüzeyi, esas olarak silli ve sekretuar hücrelerden oluşur. Bu hücrelerin koordineli çalışması, oositin yakalanması, gamet ve embriyonun taşınması açısından yaşamsal önemdedir (6).

Siliyer aktivite ve kas peristaltizmi, özellikle östrojenin etkisiyle, menstrual siklus süresince hormonal dalgalanmalara bağlı olarak düzenlenir. İnflamasyon, enfeksiyon veya fibrozis gibi durumlar bu fonksiyonları bozabilir ve bunun sonucunda oositin yakalanması ya da embriyonun taşınması aksayabilir. Bu da infertiliteye veya ektopik gebeliğe yol açabilir (7). Proksimal segmentlerden farklı olarak, distal tüpte belirgin bir sfinkter ya da kapak sistemi bulunmaz ve

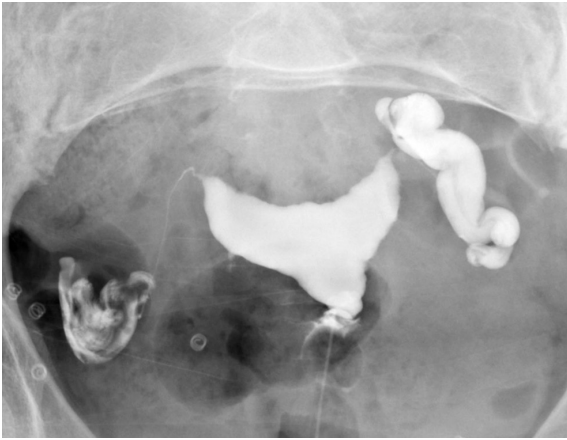
<sup>1</sup> Öğr. Gör. Dr., Brüksel Tüp Bebek Merkezi – İstanbul Kadın Hastanesi ve Doğum Uzmanı, usluhus@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0001-8515-6722

<sup>2</sup> Prof. Dr., Brüksel Tüp Bebek Merkezi – İstanbul Kadın Hastanesi ve Doğum Uzmanı, drkaraman@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0002-8977-4453

vi düşünülerek dikkatli hareket edilmesi elzemdir. Ciddi pelvik adhezyon ve pelvik anatominin bozulduğu durumlarda, hidrosalpenks sıvısının aspirasyonu, skleroterapi veya histeroskopik oklüzyon tedavileri düşünülebilir.



**Fotoğraf 1:** Sağ hidrosalpenks



**Fotoğraf 2:** Sol Hidrosalpenks

## KAYNAKLAR

- Honore GM, Holden AE, Schenken RS. Pathophysiology and management of proximal tubal blockage. *Fertil Steril* 1999;71:785-95.
- Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, ve ark. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Fertil Steril*. 2017;108(3):393-406. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.06.005>
- Strandell A, Lindhard A, Waldenström U, ve ark. Hydrosalpinx reduces in-vitro fertilization/embryo transfer pregnancy rates. *Hum Reprod*. 1999;14(3):577-582. <https://doi.org/10.1093/humrep/14.3.577>
- Zhou Y, Jiang H, Zhang WX, Ni F, Wang XM, Song XM. Ultrasound-guided aspiration of hydrosalpinx occurring during controlled ovarian hyperstimulation could

- improve clinical outcome of in vitro fertilization-embryo transfer. *J Obstet Gynaecol Res* 2016;42:960-5.
- Song XM, Jiang H, Zhang WX, Zhou Y, Ni F, Wang XM. Ultrasound sclerotherapy pretreatment could obtain a similar effect to surgical intervention on improving the outcomes of in vitro fertilization for patients with hydrosalpinx. *J Obstet Gynaecol Res* 2017;43:122-7.
- Hunter RHF. The fallopian tubes: their role in fertility and infertility. *Br Vet J*. 2012;173(3):227-235
- Mahajan N, Naidu P. Fallopian Tube Physiology and Pathology: A Review. *J Hum Reprod Sci*. 2021;14(1):3-10
- Jansen RP. Endocrine response in the fallopian tube. *Am J Obstet Gynecol*. 1980;136(3):292-301
- Brosens I, Gordts S, Campo R. Fallopian tube function and dysfunction in natural and assisted conception. *Gynecol Surg*. 2010;7(4):265-273
- Wiesenfeld HC, Hillier SL, Krohn MA, ve ark. Subclinical pelvic inflammatory disease and infertility. *Obstet Gynecol*. 2002;100(3):456-463
- Haggerty CL, Gottlieb SL, Taylor BD, ve ark. Risk of sequelae after Chlamydia trachomatis genital infection in women. *J Infect Dis*. 2010;201(S2):S134-55
- Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and clinical impact on reproductive organs. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2013;40(4):521-537
- Sharma JB. Tuberculosis and obstetric and gynecological practice. *Indian J Med Res*. 2017;145(3):389-393
- Tulandi T, Al-Took S. Adhesion prevention in gynecologic surgery. *Obstet Gynecol Surv*. 1999;54(9):554-560
- Paavonen J, Eggert-Kruse W. Chlamydia trachomatis: impact on human reproduction. *Hum Reprod Update*. 1999;5(5):433-447
- Timor-Tritsch IE, Monteagudo A. Transvaginal sonographic diagnosis of hydrosalpinx. *J Ultrasound Med*. 1990;9(4):219-224
- Shaw JL, Dey SK, Critchley HO, Horne AW. Current knowledge of the etiology of human tubal ectopic pregnancy. *Hum Reprod Update*. 2010;16(4):432-444.
- Bouyer J, Coste J, Shojaei T, ve ark. Risk factors for ectopic pregnancy: a comprehensive analysis based on a large case-control, population-based study in France. *Am J Epidemiol*. 2003;157(3):185-194
- Swart P, Mol BW, van der Veen F, ve ark. The accuracy of hysterosalpingography in the diagnosis of tubal pathology: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 1995;64(3):486-491.
- Fleischer AC, Rodgers WH, Rao BK, ve ark. Transvaginal sonography of the fallopian tubes. *Radiographics*. 1996;16(3):597-606.
- Ryu KJ, Park HT, Kim YJ, ve ark. Diagnostic accuracy of saline infusion sonohysterography combined with power Doppler imaging for evaluating tubal patency. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012;39(6):697-701.
- Bazot M, Daraï E, Hourani R, ve ark. Deep pelvic endometriosis: MR imaging for diagnosis and prediction of extension of disease. *Radiology*. 2004;232(2):379-389
- Mettler L, Audebert A, Lehmann-Willenbrock E, ve

- ark. Laparoscopic management of adhesions and tubal surgery. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2005;19(6):715–738.
24. Hinckley MD, Milki AA. 1000 office-based hysterosalpingograms: feasibility and findings. *JLSL.* 2004;8(1):69–75. PMID: 15119665
  25. Camus E, Poncelet C, Goffinet F, ve ark. Pregnancy rates after in-vitro fertilization in cases of tubal infertility with and without hydrosalpinx: a meta-analysis. *Hum Reprod.* 1999;14(5):1243–1249
  26. Strandell A, Lindhard A, Waldenström U, ve ark. Salpingectomy improves the chance of IVF pregnancy in women with hydrosalpinx: a randomized controlled trial. *Fertil Steril.* 1999;71(5):821–825
  27. Güney C, Coskun A. A fifteen-year analysis of rare isolated fallopian tube torsions in adolescent children: a case series. *Diagnostics (Basel).* 2019;9(3):110.
  28. Martín-Vallejo J, Garrigós-Llabata EE, Molina-Bellido P, Clemente-Pérez PA. Isolated fallopian tube torsion associated with hydrosalpinx in a 12-year-old girl: a case report. *J Med Case Rep.* 2020;14(1):165.
  29. Bertozzi M, Noviello C, Molinaro F, et al. Isolated fallopian tube torsion in pediatric age: an Italian multicenter retrospective study. *J Pediatr Surg.* 2020;55(4):711–4.
  30. Mol BW, Collins JA, van der Veen F. Randomized controlled trial of salpingostomy and salpingectomy in tubal pregnancy. *Hum Reprod.* 2000;15(6):1243–1246.
  31. Donnez J, Casanas-Roux F, Nisolle M. Laparoscopic fimbrioplasty and neosalpingostomy: results and prognostic factors. *Fertil Steril.* 1994;61(6):1061–1066.
  32. Tulandi T, Murray C, Guralnick M. Adhesion formation and reproductive outcome after tubal surgery: a critical review. *Obstet Gynecol.* 1993;82(4 Pt 1):512–516.
  33. Ahmad G, Duffy JM, Farquhar C, ve ark. Barrier agents for adhesion prevention after gynecological surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(4):CD000475.
  34. Li TC, Cooke ID. The value of laparoscopy in the assessment of the infertile woman. *Br J Obstet Gynaecol.* 1990;97(9):891–894.
  35. Zeyneloglu HB, Arici A, Olive DL. Adverse effects of hydrosalpinx on pregnancy rates after IVF-ET. *Fertil Steril.* 1998;70(3):492–499.
  36. Winston RM, Margara RA. Tubal factor infertility: prognosis and management. *Hum Reprod.* 1991;6(7):903–908.
  37. Weiss A, Beck-Fruchter R, Golan J, ve ark. Ectopic pregnancy risk following salpingostomy and salpingectomy: a comparative study. *Reprod Biomed Online.* 2012;24(5):582–586.
  38. Johnson N, van Voorst S, Sowter MC, ve ark. Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo IVF. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(1):CD002125.
  39. Capmas P, Suarathana E, Tulandi T. Management of hydrosalpinx in the era of assisted reproductive technology: a systematic review and meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2021;28(3):418–441.
  40. Liu S, Shi L, Shi J. Impact of endometrial cavity fluid on assisted reproductive technology outcomes. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016;132(3):278–283.
  41. Goldberg JM, Falcone T, Diamond MP. Current controversies in tubal disease, endometriosis, and pelvic adhesion. *Fertil Steril* 2019;112:417–425.
  42. Nackley AC, Muasher SJ. The significance of hydrosalpinx in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1998;69:373–384.
  43. Bayrak A, Harp D, Saadat P, Mor E, Paulson RJ. Recurrence of hydrosalpinges after cuff neosalpingostomy in a poor prognosis population. *J Assist Reprod Genet* 2006;23(6):285–288
  44. Volodarsky-Perel A, Buckett W, Tulandi T. Treatment of hydrosalpinx in relation to IVF outcome: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* 2019;39(3):413–432
  45. Tsiami A, Chaimani A, Mavridis D, et al. Surgical treatment for hydrosalpinx prior to in-vitro fertilization embryo transfer: a network meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(4):434–445
  46. Cohen A, Almog B, Tulandi T. Hydrosalpinx sclerotherapy before in vitro fertilization: systematic review and meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol* 2018;25:600–607.
  47. Arora P, Arora RS, Cahill D. Essure((R)) for management of hydrosalpinx prior to in vitro fertilisation-a systematic review and pooled analysis. *BJOG* 2014;121(5):527–536.
  48. Dreyer K, Lier MC, Emanuel MH, Twisk JW, Mol BW, Schats R, et al. Hysteroscopic proximal tubal occlusion versus laparoscopic salpingectomy as a treatment for hydrosalpinges prior to IVF or ICSI: an RCT. *Hum Reprod* 2016;31(9): 2005-16
  49. Xu B, Zhang Q, Zhao J, Wang Y, Xu D, Li Y. Pregnancy outcome of in vitro fertilization after Essure and laparoscopic management of hydrosalpinx: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2017;108(1):84–95
  50. Johnson N, van Voorst S, Sowter MC, ve ark. Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo IVF. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(1):CD002125.
  51. Ng KYB, Cheong Y. Hydrosalpinx - salpingostomy, salpingectomy or tubal occlusion. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* (2019) 59:41–47.
  52. Wang J, Huang D, Lin X, Saravelos SH, Chen J, Zhang X, et al. Incidence of interstitial pregnancy after in vitro fertilization/embryo transfer and the outcome of a consecutive series of 38 cases managed by laparoscopic cornuostomy or cornual repair. *J Minim Invasive Gynecol* 2016;23(5):739–747.
  53. Chen J, Huang D, Shi L, Zhang L, Sun D, Lin X, et al. Cornual suture at the time of laparoscopic salpingectomy reduces the incidence of interstitial pregnancy after in vitro fertilization. *J Minim Invasive Gynecol* 2018;25(6):1080–1087.
  54. LaCombe J, Ginsburg F. Adnexal torsion in a patient with hydrosalpinx who underwent tubal occlusion before in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2003;79(2):437–438.
  55. **HuaOu, JieSun, LinLin, XiaoMa. Ovarian Response, Pregnancy Outcomes, and Complications Between Salpingectomy and Proximal Tubal Occlusion in Hydrosalpinx Patients Before *in vitro* Fertilization:**

**A Meta-Analysis. Front Surg 2022 Apr 29;9:830612**

56. Practice Committee of the ASRM. Role of tubal surgery in the era of assisted reproductive technology: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2021;115(5):1143–1150.
57. Johnson N, van Voorst S, Sowter MC, ve ark. Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo IVE. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(1):CD002125 doi: 10.1002/14651858.CD002125.pub3

*Enes KUMCU*<sup>1</sup>

*Serdar DİLBAZ*<sup>2</sup>

## GİRİŞ

Ektopik gebelik (EG), ektrauterin gebelik (EXU), dış gebelik terimleri gelişmekte olan bir blastokistin, uterusun endometriyal kavitesi dışında bir yere implante olması durumunu tanımlayan eş anlamlı terimlerdir(1). Günümüzde erken medikal veya cerrahi müdahale ile ektopik gebelik tanısı alan kadınların hayatı kurtarılırken geçmişte rüptüre olmuş ektopik gebelik nedeniyle iç kanaması olan kadınların kendi kaderlerine terk edildiği bilinmektedir. Son 30 yıl içinde hassas gebelik testleri, transvajinal ultrasonografi ve tanısal laparoskopi gibi yöntemlerin klinik kullanımını ile tubal rüptür gerçekleşmeden EG tanısını koyma konusunda büyük bir ilerleme sağlanmıştır.

## TARİHÇE(2)

İslam dünyası cerrahlarından Albucasis M.S. 963 yılında EG olgusunu belgeleyen ilk kişi olarak kabul edilmektedir. 16. yüzyıldan itibaren EG'ye dair vakalar tanımlanmıştır. Polinus ve Cordaeus vücutta yaklaşık 28 yıl kalan bir litopedion (taş bebek) tanımlamışlardır. Horstius 1563 yılında bir kadının üçüncü gebeliğinden 16 yıl sonra kar-

nında fetal kalıntılar bulmuştur. Primrose 1594'te ilk ikiz karın içi EG'yi belgelemiştir. 1693 yılında bir hayat kadının otopsisinde rüptüre olmamış canlı ektrauterin bir gebelik tespit edilmiştir. 1700 yılında Hollandalı cerrah Abraham Cyprianus yaşayan bir kadında ölü bir full-term bebeğin abdominal cerrahi yoluyla doğurtulduğunu rapor etmiş, şaşırtıcı biçimde kadın bu olaydan sonra üç çocuk daha doğurmuştur. 1708'de yapılan bir otopside heterotopik gebelik tespit edilerek belgelenmiştir. 19. yüzyılda İskoçyalı cerrah Robert Lawson Tait abdominal ve pelvik cerrahi alanındaki yenilikleriyle jinekolojinin cerrahi bir uzmanlık alanı haline gelmesine önemli katkılarda bulunmuştur. 1873 yılında kendisini jinekolog olarak tanımlayan Tait neredeyse terme ulaşmış batın içi ektopik gebelik vakasına laparotomi uygulamış ancak fetus ölü olarak doğurtulmuştur. 1883 yılında gerçekleştirdiği ve kadının hayatta kaldığı rüptüre tubal EG operasyonu bu ölümcül duruma yönelik tedavilerde devrim niteliğinde bir dönüm noktası olmuştur. O dönemde asıl zorluk tanının zamanında konularak kadın hayatının kurtarılabilmesi olmuştur. 1940 yıllarından itibaren modern kan bankacılığı uygulamalarının başlaması ve kan ürünlerine kolay erişimin sağlanmasıyla dış gebelikte sıkça ilişki-

<sup>1</sup> Op. Dr., Ankara Etlik Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, enes\_kumcu@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-5080-0650

<sup>2</sup> Prof. Dr., Ankara Etlik Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, sdilbaz@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-9542-2799

over dokusu ile gebelik materyali birlikte çıkarılır (ooforektomi veya ovaryan wedge rezeksiyonu yapılabilir). Diğer over sağlıklı ise tek taraflı ooforektomi sonrası hasta yine doğal yollarla gebe kalabilir. Ovaryel ektopiklerde medikal tedavi çalışmalarında bildirilmiş olsa da tanı genelde geç olduğundan cerrahi dışı yöntemlerin başarısı düşüktür.

- **Abdominal Ektopik:** Fertilize oositin karın boşluğundaki organlara (omentum, bağırsak serozası, periton vb.) tutunmasıyla oluşan çok nadir bir durumdur. Bu gebelikler plasentanın yerleştiği organa derin invazyon yapabileceğinden çıkarılması son derece riskli olabilir. Tedavide erken tanı konursa cerrahi olarak gebelik kesesinin implante olduğu dokuyla birlikte çıkarılması hedeflenir. Placenta damarlara invaze olmuşsa kanama kontrolü güç olabilir ve bu durumda plasentanın bir kısmının bırakılıp postoperatif MTX ile gerilemesinin sağlanması gibi stratejiler uygulanabilir. Abdominal ektopik anne açısından yüksek mortalite riski taşıyan bir durumdur ve yönetimi multidisipliner yaklaşımla yapılır. Olağandışı yerleşimlerde tedavi genellikle ileri merkezlerde deneyimli ekiplerce kişiye özel planlanmalıdır. Her bir özel durumun ayrıntılı yönetimi çalışmalarda olgu bazında bildirilmiştir ancak genel ilke hastanın hayatını tehdit eden kanama riskini en aza indirmek ve mümkünse üreme fonksiyonunu korumaktır. Tedavi yaklaşımı hastaya özgü planlanır.

## KAYNAKLAR

1. Marion LL, Meeks GR. Ectopic pregnancy: History, incidence, epidemiology, and risk factors. Clin Obstet Gynecol [Internet]. 2012 Jun [cited 2025 Apr 22];55(2):376–86. Available from: [https://journals.lww.com/clinicalobgyn/fulltext/2012/06000/ectopic\\_pregnancy\\_\\_history\\_\\_incidence,.3.aspx](https://journals.lww.com/clinicalobgyn/fulltext/2012/06000/ectopic_pregnancy__history__incidence,.3.aspx)
2. Marion LL, Meeks GR. Ectopic pregnancy: History, incidence, epidemiology, and risk factors. Clin Obstet Gynecol [Internet]. 2012 Jun [cited 2025 Apr 22];55(2):376–86. Available from: [https://journals.lww.com/clinicalobgyn/fulltext/2012/06000/ectopic\\_pregnancy\\_\\_history\\_\\_incidence,.3.aspx](https://journals.lww.com/clinicalobgyn/fulltext/2012/06000/ectopic_pregnancy__history__incidence,.3.aspx)

3. Current Trends Ectopic Pregnancy -- United States, 1990-1992 [Internet]. [cited 2025 Apr 22]. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00035709.htm>
4. Bouyer J, Coste J, Fernandez H, Pouly JL, Job-Spira N. Sites of ectopic pregnancy: a 10 year population-based study of 1800 cases. Hum Reprod [Internet]. 2002 Dec 1 [cited 2025 Apr 22];17(12):3224–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12456628/>
5. Desforges JF, Carson SA, Buster JE. Ectopic pregnancy. N Engl J Med [Internet]. 1993 Oct 14 [cited 2025 Apr 22];329(16):1174–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8377783/>
6. Barrenetxea G, Barinaga-Rementeria L, Lopez de Laruzea A, Agirregoikoa JA, Mandiola M, Carbonero K. Heterotopic pregnancy: two cases and a comparative review. Fertil Steril. 2007 Feb 1;87(2):417.e9-417.e15.
7. Houser M, Kandalaf N, Khati NJ. Ectopic pregnancy: a resident's guide to imaging findings and diagnostic pitfalls. Emerg Radiol [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2025 Apr 22];29(1):161–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34618256/>
8. Creanga AA, Syverson C, Seed K, Callaghan WM. Pregnancy-Related Mortality in the United States, 2011-2013. Obstetrics and Gynecology [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2025 Jul 9];130(2):366–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28697109/>
9. Barnhart KT, Sammel MD, Gracia CR, Chittams J, Hummel AC, Shaunik A. Risk factors for ectopic pregnancy in women with symptomatic first-trimester pregnancies. Fertil Steril [Internet]. 2006 Jul [cited 2025 Apr 22];86(1):36–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16730724/>
10. Ankum WM, Mol BWJ, Van der Veen F, Bossuyt PMM. Risk factors for ectopic pregnancy: a meta-analysis. Fertil Steril. 1996 Jun 1;65(6):1093–9.
11. Clayton HB, Schieve LA, Peterson HB, Jamieson DJ, Reynolds MA, Wright VC. Ectopic pregnancy risk with assisted reproductive technology procedures. Obstetrics and gynecology [Internet]. 2006 Mar [cited 2025 Apr 22];107(3):595–604. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16507930/>
12. Perkins KM, Boulet SL, Kissin DM, Jamieson DJ. Risk of ectopic pregnancy associated with assisted reproductive technology in the United States, 2001-2011. Obstetrics and gynecology [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2025 Apr 22];125(1):70–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25560107/>
13. Backman T, Rauramo I, Huhtala S, Koskenvuo M. Pregnancy during the use of levonorgestrel intrauterine system. Am J Obstet Gynecol [Internet]. 2004 [cited 2025 Apr 22];190(1):50–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14749634/>
14. Cleland K, Raymond E, Trussell J, Cheng L, Zhu H.

- Ectopic pregnancy and emergency contraceptive pills: a systematic review. *Obstetrics and gynecology* [Internet]. 2010 Jun [cited 2025 Apr 22];115(6):1263–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20502299/>
15. Practice Bulletin No. 152: Emergency Contraception. *Obstetrics and gynecology* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2025 Apr 22];126(3):e1–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26287787/>
  16. Barnhart KT, Fay CA, Suescum M, Sammel MD, Appleby D, Shaunik A, et al. Clinical factors affecting the accuracy of ultrasonography in symptomatic first-trimester pregnancy. *Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2011 [cited 2025 May 10];117(2):299–306. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21252743/>
  17. Shaunik A, Kulp J, Appleby DH, Sammel MD, Barnhart KT. Utility of dilation and curettage in the diagnosis of pregnancy of unknown location. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2011 Feb 1 [cited 2025 Jun 10];204(2):130.e1–130.e6. Available from: <https://www.ajog.org/action/showFullText?pii=S0002937810022830>
  18. Chung K, Chandavarkar U, Opper N, Barnhart K. Re-evaluating the role of dilation and curettage in the diagnosis of pregnancy of unknown location. *Fertil Steril* [Internet]. 2011 Sep [cited 2025 Jun 10];96(3):659–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21733502/>
  19. Barnhart KT, Katz I, Hummel A, Gracia CR. Presumed diagnosis of ectopic pregnancy. *Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2002 Sep [cited 2025 Jun 10];100(3):505–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12220770/>
  20. Mehta TS, Levine D, Beckwith B. Treatment of ectopic pregnancy: Is a human chorionic gonadotropin level of 2,000 mIU/mL a reasonable threshold? *Radiology* [Internet]. 1997 [cited 2025 Jun 10];205(2):569–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9356647/>
  21. Connolly A, Ryan DH, Stuebe AM, Wolfe HM. Re-evaluation of discriminatory and threshold levels for serum  $\beta$ -hCG in early pregnancy. *Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2013 [cited 2025 Jun 10];121(1):65–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23262929/>
  22. Doubilet PM, Benson CB, Bourne T, Blaivas M. Diagnostic Criteria for Nonviable Pregnancy Early in the First Trimester. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2013 Oct 10 [cited 2025 Jun 10];369(15):1443–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24106937/>
  23. Seeber BE, Sammel MD, Guo W, Zhou L, Hummel A, Barnhart KT. Application of redefined human chorionic gonadotropin curves for the diagnosis of women at risk for ectopic pregnancy. *Fertil Steril* [Internet]. 2006 Aug [cited 2025 Jun 10];86(2):454–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16753158/>
  24. Morse CB, Sammel MD, Shaunik A, Allen-Taylor L, Oberfoell NL, Takacs P, et al. Performance of human chorionic gonadotropin curves in women at risk for ectopic pregnancy: Exceptions to the rules. *Fertil Steril* [Internet]. 2012 [cited 2025 Jun 10];97(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22192138/>
  25. Barnhart KT, Guo W, Cary MS, Morse CB, Chung K, Takacs P, et al. Differences in Serum Human Chorionic Gonadotropin Rise in Early Pregnancy by Race and Value at Presentation. *Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2025 Jun 10];128(3):504–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27500326/>
  26. Silva C, Sammel MD, Zhou L, Gracia C, Hummel AC, Barnhart K. Human chorionic gonadotropin profile for women with ectopic pregnancy. *Obstetrics and gynecology* [Internet]. 2006 Mar [cited 2025 Jun 10];107(3):605–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16507931/>
  27. Sammel MD, Chung K, Zhou L, Guo W. Decline of serum human chorionic gonadotropin and spontaneous complete abortion: defining the normal curve. *Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2004 [cited 2025 Jun 10];104(5):975–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15516387/>
  28. Barnhart KT. Early pregnancy failure: Beware of the pitfalls of modern management. *Fertil Steril* [Internet]. 2012 Nov [cited 2025 Jun 10];98(5):1061–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23084007/>
  29. Addar MH. Methotrexate Embryopathy in a Surviving Intrauterine Fetus after Presumed Diagnosis of Ectopic Pregnancy: Case Report. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* [Internet]. 2004 [cited 2025 Jun 10];26(11):1001–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15560863/>
  30. Nurmohamed L, Moretti ME, Schechter T, Einarson A, Johnson D, Lavigne S V., et al. Outcome following high-dose methotrexate in pregnancies misdiagnosed as ectopic. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2011 [cited 2025 Jun 10];205(6):533.e1–533.e3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21907957/>
  31. Barnhart K, Van Mello NM, Bourne T, Kirk E, Van Calster B, Bottomley C, et al. Pregnancy of unknown location: A consensus statement of nomenclature, definitions, and outcome. *Fertil Steril* [Internet]. 2011 Mar 1 [cited 2025 Jun 10];95(3):857–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20947073/>
  32. Rivera V, Nguyen PH, Sit A. Change in quantitative human chorionic gonadotropin after manual vacuum aspiration in women with pregnancy of unknown location. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2009 May [cited 2025 Jun 10];200(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19168172/>
  33. Insogna IG, Farland L V., Missmer SA, Ginsburg ES, Brady PC. Outpatient endometrial aspiration: an alternative to methotrexate for pregnancy of unknown

- location. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2025 Jun 10];217(2):185.e1-185.e9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28433735/>
34. Rubal L, Chung K. Do you need to definitively diagnose the location of a pregnancy of unknown location? the case for “yes.” *Fertil Steril* [Internet]. 2012 Nov 1 [cited 2025 Jun 10];98(5):1078–84. Available from: <https://www.fertstert.org/action/showFullText?pii=S0015028212022522>
  35. National Clinical Practice Guideline The Diagnosis and Management of Ectopic Pregnancy [Internet]. Available from: <https://www.rcpi.ie/faculties/obstetricians-and-gynaecologists/national-clinical-guidelines-in->
  36. Helmy S, Mavrelou D, Sawyer E, Ben-Nagi J, Koch M, Day A, et al. Serum human chorionic gonadotropin ( $\beta$ -hCG) clearance curves in women with successfully expectantly managed tubal ectopic pregnancies: A retrospective cohort study. *PLoS One* [Internet]. 2015 Jul 2 [cited 2025 Jun 11];10(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26135923/>
  37. Vadakekut ES, Gnugnoli DM. Ectopic Pregnancy. *Ncbi* [Internet]. 2025 Mar 27 [cited 2025 Jun 11]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539860/>
  38. Qiao L, Hu J, Ou D, Liu M, Shi X, Li X, et al. Comparison of the efficacy and safety of methotrexate injection and methotrexate tablets in active RA. *Rheumatology* [Internet]. 2025 Jun 1 [cited 2025 Jun 11];64(6):3426–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39918971/>
  39. Shen DD, Azarnoff DL. Clinical Pharmacokinetics of Methotrexate. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. 1978 [cited 2025 Jun 11];3(1):1–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/346283/>
  40. Huffman DH, Wan SH, Azarnoff DL, Hoogstraten B. Pharmacokinetics of methotrexate. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 1973 [cited 2025 Jun 11];14(4 PART 1):572–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4723265/>
  41. Cohen A, Zakar L, Gil Y, Amer-Alshiek J, Bibi G, Almog B, et al. Methotrexate success rates in progressing ectopic pregnancies: A reappraisal. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2014 [cited 2025 Jun 11];211(2):128.e1-128.e5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24657132/>
  42. Ectopic Pregnancy: Practice Essentials, Background, Etiology [Internet]. [cited 2025 Jun 11]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/2041923-overview>
  43. Cheng X, Tian X, Yan Z, Jia M, Deng J, Wang Y, et al. Comparison of the Fertility Outcome of Salpingotomy and Salpingectomy in Women with Tubal Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2025 Jun 11];11(3):e0152343. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0152343>
  44. Lund CO, Nilas L, Bangsgaard N, Ottesen B. Persistent ectopic pregnancy after linear salpingotomy: A non-predictable complication to conservative surgery for tubal gestation. *Acta Obstet Gynecol Scand* [Internet]. 2002 Nov 1 [cited 2025 Jun 11];81(11):1053–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12421174/>

# Tubanın Değerlendirilmesinde ve Tedavisinde v-Notes Tekniği

Cihan KAYA <sup>1</sup>

## GİRİŞ

Fallop tüpleri, kadın üreme sisteminde kritik bir rol oynar; yumurtaların overlerden yakalanarak sperm ile ilk birleştiği yerdir ve döllenmenin gerçekleşmesinde kritik önem taşımaktadır. Tubal faktörler, infertilite vakalarının %25–35'ini oluşturur ve genellikle tubal obstrüksiyon, hidrosalpinks, piyosalpinks veya anatomik bozukluklarından kaynaklanır. <sup>1</sup> Tubal patolojilerin tanı ve tedavisinde geleneksel laparoskopik ve açık cerrahi yaklaşımlar uzun yıllardır kullanılmaktadır. Ancak, vajinal doğal orifis transluminal endoskopik cerrahi (vNOTES) gibi minimal invaziv tekniklerdeki ilerlemeler, abdominal kesisiz bir yaklaşım, azalmış postoperatif ağrı ve hızlı iyileşme süreleri sunarak bu alanda önemli bir alternatif olmuştur. <sup>2</sup>

Bu bölüm, tubal patolojilerin değerlendirilmesi ve tedavisinde vNOTES'un rolünü; endikasyonlarını, cerrahi uygulamalarını, sonuçlarını ve gelecekteki perspektiflerini ele almaktadır.

## Vajinal Doğal Orifis Transluminal Endoskopik Cerrahi (vNOTES): Genel Bakış

vNOTES, periton boşluğuna erişim sağlamak için vajinal yolun ve endoskopik aletlerin kullanıldığı bir minimal invaziv cerrahi tekniktir. Karın bölgesinde kesi yapılmaması sayesinde,

vNOTES kozmetik avantajların yanı sıra azalmış postoperatif ağrı ve hızlı iyileşme gibi faydalar sunar. Bu teknikte, posterior kolpotomi yoluyla yerleştirilen çok kanallı bir vajinal port ve konvansiyonel laparoskopik aletler kullanılarak intra-abdominal işlemler gerçekleştirilir. <sup>3</sup>

## TUBAL PATOLOJİLERDE VNOTES ENDİKASYONLARI

vNOTES, aşağıdakiler de dahil olmak üzere çeşitli tubal patolojilerin değerlendirilmesi ve yönetimi için endikedir:

- 1. Tubal Tıkanıklık:** Proksimal veya distal tübal obstrüksiyonun tanı ve tedavisinde kromopertübasyon yapılabilmesini sağlar. <sup>4</sup>
- 2. Hidrosalpinks:** Salpenjektomi, veya tübal ligasyon yoluyla fertilitate sonuçlarının iyileştirilmesine imkan sağlar. <sup>5</sup>
- 3. Tubal Adezyonlar:** Tubal açıklık ve hareketliliği yeniden sağlamak için adezyolizis yapılması mümkündür.
- 4. Tubal Reanastomoz:** Seçilmiş vakalarda tüp ligasyonunun geri döndürülmesi özellikle cerrahi becerinin ilerlemesiyle birlikte mümkün olabilmektedir. <sup>6</sup>
- 5. Ektopik Gebelik:** Ektopik gebeliğin çıkarılması amaçlı salpenjektomi ya da salpingostomi gibi girişimler yapılabilir. <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Prof. Dr., İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., drcihankaya@gmail.com  
ORCID iD: 0000-0003-4175-7694  
DOI: 10.37609/akya.3886. c5048

## Son Gelişmeler ve Gelecek Perspektifleri

Gelişmiş 3D görüntüleme ve robotik sistemlerin vNOTES ile entegrasyonu, cerrahi başarıyı artırarak endikasyonları geliştirecektir. Uzun dönem klinik çalışmalar sayesinde fertilitate ve hasta memnuniyeti sonuçlarına ilişkin daha güvenilir sonuçlar elde edilebilecektir.

## Sonuç

vNOTES, fallop tüpleri ile ilişkili infertilitenin değerlendirilmesi ve tedavisi için skarsız, minimal invaziv bir alternatif sunan bir cerrahi tekniktir. Daha az morbidite, hızlı iyileşme ve gelişmiş kozmetik sonuçlar açısından sağladığı avantajlar, hem hastalar hem de cerrahlar için cazip bir seçenek haline gelmektedir. vNOTES'teki teknoloji ve uzmanlık geliştikçe, bu yaklaşım fertilitate koruyucu cerrahilerin geleceğinde merkezi bir rol oynamaya adaydır.

## KAYNAKLAR

1. Briceag I, Costache A, Purcarea VL, Cergan R, Dumitru M, Briceag I, Sajin M, Ispas AT. Current management of tubal infertility: from hysterosalpingography to ultrasonography and surgery. *J Med Life*. 2015 Apr-Jun;8(2):157-9.
2. Dura MC, Kaya C, Gürsoy B, Aslan Ö, Yıldız Ş, Ekin M. Women's sexual quality of life after ectopic pregnancy surgery — vNOTES vs conventional laparoscopy — a retrospective cohort study. *Gineko Pol*. 2025. doi: 10.5603/gpl.104355
3. Tekin AB, Yassa M, Kaya C, Budak D, İlter PB, Mutlu MA, Usta C, Gunkaya OS, Yavuz E, Tug N. Implementing the transvaginal natural orifice transluminal endoscopic surgery (vNOTES) “first” strategy in benign gynecological surgeries. *Arch Gynecol Obstet*. 2023 Apr;307(4):1007-1013.
4. Dereli ML, Birol İlter P, Keleş E, Yıldız G, Yıldız P, Kartal Ö, Mat E. vNOTES chromopertubation: a new method for assessing tubal patency and peritubal anatomy. *Minim Invasive Ther Allied Technol*. 2025 Apr;34(2):144-151. doi: 10.1080/13645706.2024.2435556.
5. Kaya C, Alay I, Cengiz H, Baghaki S, Aslan O, Ekin M, Yaşar L. Conventional Laparoscopy or Vaginally Assisted Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery for Adnexal Pathologies: A Paired Sample Cross-Sectional Study. *J Invest Surg*. 2021 Nov;34(11):1185-1190.
6. Liu J, Bardawil E, Lin Q, Liang B, Wang W, Wu C, Guan X. Transvaginal natural orifice transluminal endoscopic surgery tubal reanastomosis: a novel route for

- tubal surgery. *Fertil Steril*. 2018 Jul 1;110(1):182. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.02.139.
7. McNamara S, Davis KJ, Reyftmann L. Fertiloscopy and its place in the gynaecologist's armamentarium. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2025 Apr;65(2):256-262. doi: 10.1111/ajo.13894.
8. Zhang S, Zhou D, Yan JB, Zhang B, Meng QW, Lv QB. Analysis of feasibility, effectiveness and safety of transvaginal natural orifice transluminal endoscopic surgery (vNOTES) of ectopic pregnancy: a retrospective study. *BMC Surg*. 2025 Jan 29;25(1):49. doi: 10.1186/s12893-024-02740-5.
9. Karakaş S, Kaya C, Yıldız Ş, Alay İ, Durmuş U, Aydiner İE, Ekin M. Comparison of vNOTES technique with conventional laparoscopy in gynecological emergency cases. *Minim Invasive Ther Allied Technol*. 2022 Jun;31(5):803-809. doi: 10.1080/13645706.2021.2025111.

## Over Anatomisi, OPU Tekniği ve Komplikasyonları

*Şafak OLGAN*<sup>1</sup>  
*Arif Can ÖZSİPAHI*<sup>2</sup>

### GİRİŞ

İn Vitro Fertilizasyon (IVF) tedavilerinin başarısında oosit toplama işlemi (OPU), tedavi sürecinin en önemli aşamalarından biri olarak öne çıkmaktadır. Günümüzde hem klinik etkinliği hem de minimal invaziv yapısı nedeniyle OPU'nun transvajinal ultrasonografi (TVUSG) eşliğinde gerçekleştirilmesi bir standart haline gelmiştir.

OPU'nun minimal komplikasyon ile güvenli bir prosedür haline getirilmesinde over anatomisine hakimiyet ve tekniğin kurallara riayet içerisinde doğru bir şekilde uygulanması önem arz etmektedir. Bu bölümde öncelikle over anatomisi üzerinde durulacak, ardından OPU tekniği temel prensiplerinden bahsedilecek, son olarak ise OPU'ya bağlı komplikasyonlar ve yönetimleri ayrı ayrı ele alınacaktır.

### OVER ANATOMİSİ

Overler, pelvis yan duvarlarının komşuluğunda, pelvik girimin hemen altında konumlanmış, bilateral bulunan, yağ dokusunca zengin, oval şekilli organlardır (1, 2). Over, ortalama olarak 3–5 cm uzunluğunda, 2 cm genişliğinde ve 2–3.5 gram ağırlığında olup, kadın yaşına ve menstrüel

siklusun fazına bağlı olarak düz veya nodüler görünümde bir yüzeye sahip olabilir.

Nullipar kadınlarda overler, pelvik yan duvarda yer alan fossa ovaricada yerleşmiş olup, uterusun broad ligamanının arka yüzünden kaynaklanan ve common iliak arterin bifurcation seviyesine kadar uzanan mezovaryum adı verilen mezenteriyal yapılarla askıya alınmıştır (2, 3). Overin tubal kutbu, eksternal iliak vene yakın konumda olup, tubal fimbrialarla örtülüdür. Bu yapı, ovülasyon sırasında serbest kalan oositin yakalanmasında rol oynar. Aynı kutup, overin vasküler ve sinirsel yapılarının taşındığı infundibulopelvik ligaman ile de bağlantılıdır; bu periton katlantısı iliak damarlar üzerinden geçerek overi pelvik yan duvara asar (3). Uterin kutup ise daha ince yapıdadır ve pelvik tabana bakar. Bu kutup, broad ligaman içinde yer alan uteroovaryen ligaman aracılığıyla over ve uterus arasındaki bağlantıyı sağlar. Kadın ayakta dururken overin uzun eksenini vertikal düzlemedir. Ancak bu konum oldukça değişkendir; özellikle ilk gebelikle birlikte over sıklıkla yerinden oynar ve Douglas boşluğuna doğru prolabe olur; bu değişikliğin kalıcı olduğu düşünülmektedir (3).

Over, pelvik organlar arasında nadir görülen bir özelliğe sahiptir: yüzeyi ekstraperitoneal

<sup>1</sup> Prof. Dr. Üsküdar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., safakolgan@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-1934-7106

<sup>2</sup> Uzm. Dr. Beyşehir Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, safakolgan@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-1048-5155

enfeksiyonların gelişiminde üç temel mekanizma öne çıkmaktadır. Steril olmayan vajinal ortamdan mikroorganizmaların doğrudan folikül içine geçmesi mümkündür. İrrigasyon ya da yeniden aspirasyon sırasında folikül içindeki vasküler yapıların hasarına bağlı hematoma oluşumu, patojen mikroorganizmaların çoğalması için uygun bir ortam sağlayabilir (8). Nitekim, pelvik abselerden izole edilen mikroorganizmaların büyük kısmının vajinal florada da bulunması, bu mekanizmayı destekler niteliktedir (6). Bu riski azaltmak için, işlem sırasında vajinal penetrasyon sayısının mümkün olduğunca sınırlanması önerilir (8).

OPU öncesinde bakteriyel kontaminasyonu azaltmak amacıyla vajinal ve servikal bölgenin temizlenmesi gerekir. Bunun için genellikle serum fizyolojik tercih edilse de, klorheksidin (%0.5), povidon iyot veya kültür medyumları gibi farklı ajanlar da kullanılmaktadır (14). Ancak, bu ajanların serum fizyolojik karşısında üstünlüğünü destekleyen yeterli bilimsel veri mevcut değildir (15). Üstelik povidon iyot solüsyonlarının embriyotoksik etkiler gösterebileceği de bilinmektedir (16). Bu nedenle, serum fizyolojik ile temizlik genellikle daha güvenli bir yöntem olarak öne çıkar. Enfeksiyon riskinin ikinci mekanizması ise, geçmişte pelvik inflamatuvar hastalık (PID) geçirmiş bireylerde gözlenmektedir. Bu hastalarda kronik enfekte adneksiyel yapıların reenfeksiyonu söz konusudur. 3656 IVF hastasının incelendiği bir çalışmada, 9 olguda tuboovaryan ya da pelvik abse gelişmiş olup, tamamında PID öyküsü mevcuttur (8). Tüm hastalara rutin antibiyotik profilaksisi uygulanması hâlen tartışmalı bir konudur. Bazı araştırmacılar bu yaklaşımı desteklerken (8), diğer gruplar sadece risk altındaki olgularda (PID öyküsü, endometriozis, teratom vb.) antibiyotik kullanımını önermektedir. Bununla birlikte, antibiyotiğin seçimi, uygulama zamanı ve tedavi süresi konusunda net bir uzlaşma bulunmamaktadır (16). Doksisisiklin, metronidazol veya birinci kuşak sefalosporinlerin OPU öncesi tek doz ya da OPU günü başlayarak

5 gün süreyle verilmesinin enfeksiyon oranlarını azalttığına dair yayınlar mevcuttur (17, 18). OPU sırasında bağırsak hasarı gerçekleşirse, inflamatuvar veya enfeksiyöz materyal periton içine yayılarak ciddi enfeksiyonlara neden olabilir. Ciddi olgularda sepsis ve akut batın gelişebilir (19).

### Pelvik Yaralanmalar

OPU sırasında, pelvik bölgedeki anatomik yapılar olan bağırsaklar, ureterler, büyük damarlar ve sinirler doğrudan hasar görebilir (13). Daha önce geçirilmiş cerrahi, enfeksiyon veya endometriozis gibi durumlardan kaynaklanan pelvik adezyonlar, bağırsak hasarı riskini arttırsa da bu gibi durumlarda over hareketliliğinin kısıtlı olması, prosedürün daha kolay gerçekleşmesini sağlayabilir (6). TVUSG ile bağırsak peristaltizmi kolaylıkla ayırt edilebilmektedir.

OPU'ya bağlı nadir görülen bir diğer komplikasyon ise ureter hasarıdır. Anatomik olarak, ureterler vajen üst duvarının anterolateralinde seyrettiği için bu bölgeye yakın çalışılan OPU'lar da teorik olarak risk altındadırlar. Normal pelvik anatomiye sahip bir olguda, OPU işleminden 7 gün sonra tespit edilen bir ureter hasarı bildirilmiştir. (20). Yaralanmanın doğrudan iatrojenik travma sonucu mu, yoksa hematoma ya da abse basısına bağlı iskemik nekroz nedeniyle mi geliştiği net olmamakla birlikte, her iki olasılık da dikkate alınmalıdır. Bu nedenle, OPU sonrası ağrı şikâyetiyle başvuran hastalarda pelvis dışı patolojileri gözlemlemek adına abdominal ultrasonografi kullanımı önerilmektedir (20).

### KAYNAKLAR

1. Drake RLV, W.; Mitchell, A.W.M. Gray's Anatomy for Students. London: Churchill Livingstone; 2004.
2. Ellis H. Clinical Anatomy. 8 ed. Oxford: Blackwell Scientific; 1992.
3. Gray H. Anatomy of the Human Body In: Lewis WH, editor. Anatomy of the Human Body. 20 ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 2000.
4. D'Angelo A, Panayotidis C, Amso N, Marci R, Matorras R, Onofriescu M, et al. Recommendations for good practice in ultrasound: oocyte pick up(+). Hum Reprod Open. 2019;2019(4):hoz025.

5. Dahl SK, Cannon S, Aubuchon M, Williams DB, Robins JC, Thomas MA. Follicle curetting at the time of oocyte retrieval increases the oocyte yield. *J Assist Reprod Genet.* 2009;26(6):335-9.
6. Bennett SJ, Waterstone JJ, Cheng WC, Parsons J. Complications of transvaginal ultrasound-directed follicle aspiration: a review of 2670 consecutive procedures. *J Assist Reprod Genet.* 1993;10(1):72-7.
7. Govaerts I, Devreker F, Delbaere A, Revelard P, Englert Y. Short-term medical complications of 1500 oocyte retrievals for in vitro fertilization and embryo transfer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1998;77(2):239-43.
8. Dicker D, Ashkenazi J, Feldberg D, Levy T, Dekel A, Ben-Rafael Z. Severe abdominal complications after transvaginal ultrasonographically guided retrieval of oocytes for in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril.* 1993;59(6):1313-5.
9. Almog B, Rimon E, Yovel I, Bar-Am A, Amit A, Azem E. Vertebral osteomyelitis: a rare complication of transvaginal ultrasound-guided oocyte retrieval. *Fertil Steril.* 2000;73(6):1250-2.
10. Tureck RW, García CR, Blasco L, Mastroianni L, Jr. Perioperative complications arising after transvaginal oocyte retrieval. *Obstet Gynecol.* 1993;81(4):590-3.
11. Dessole S, Rubattu G, Ambrosini G, Miele M, Nardelli GB, Cherchi PL. Blood loss following noncomplicated transvaginal oocyte retrieval for in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2001;76(1):205-6.
12. Ludwig AK, Glawatz M, Griesinger G, Diedrich K, Ludwig M. Perioperative and post-operative complications of transvaginal ultrasound-guided oocyte retrieval: prospective study of >1000 oocyte retrievals. *Hum Reprod.* 2006;21(12):3235-40.
13. Bergh T, Lundkvist O. Clinical complications during in-vitro fertilization treatment. *Hum Reprod.* 1992;7(5):625-6.
14. Tobler KJ, Zhao Y, Weissman A, Majumdar A, Leong M, Shoham Z. Worldwide survey of IVF practices: trigger, retrieval and embryo transfer techniques. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;290(3):561-8.
15. Howe RS, Wheeler C, Mastroianni L, Jr., Blasco L, Tureck R. Pelvic infection after transvaginal ultrasound-guided ovum retrieval. *Fertil Steril.* 1988;49(4):726-8.
16. Curtis P, Amso N, Keith E, Bernard A, Shaw RW. Evaluation of the risk of pelvic infection following transvaginal oocyte recovery. *Hum Reprod.* 1991;6(9):1294-7.
17. Roest J, Mous HV, Zeilmaker GH, Verhoeff A. The incidence of major clinical complications in a Dutch transport IVF programme. *Hum Reprod Update.* 1996;2(4):345-53.
18. Siristatidis C, Chrelias C, Alexiou A, Kassanos D. Clinical complications after transvaginal oocyte retrieval: a retrospective analysis. *J Obstet Gynaecol.* 2013;33(1):64-6.
19. Peters AJ, Hecht B, Durinzi K, DeLeon F, Wentz AC. Salpingitis or oophoritis: what causes fever following oocyte aspiration and embryo transfer? *Obstet Gynecol.* 1993;81(5 ( Pt 2)):876-7.
20. Coroleu B, Lopez Mourelle F, Hereter L, Veiga A, Calderón G, Martínez F, et al. Ureteral lesion secondary to vaginal ultrasound follicular puncture for oocyte recovery in in-vitro fertilization. *Hum Reprod.* 1997;12(5):948-50.

## Kanıtla Dayalı Tıp Açısından Over Rezervini Etkileyen Bir Tedavi Var Mı?

*Emre Erdem TAŞ<sup>1</sup>  
Şebnem ÖZYER<sup>2</sup>*

### GİRİŞ

Kadınların üreme çağı, yaşamın erken dönemlerinde oluşan overdeki sınırlı sayıdaki folikül ve bunların tükenme hızı tarafından belirlenir. Bu durum kadınları, erkeklerin aksine, yaşlanma ve üreme kapasitesinde azalmaya daha duyarlı hale getirir. Over rezervi, her iki overde mevcut olan oositlerin miktarını ve kalitesini ifade eder. Over rezervi kadınların gebe kalabilmesinde önemli bir belirleyici faktör olmakla birlikte infertil çiftlerde tedaviye yanıtın ön görülmesinde de faydalıdır. (1,2) Yapılan çalışmalar düşük over rezervine (DOR) sahip kadınlarda yardımcı üreme teknik (YÜT) tedavilerinde başarının azaldığını, bu hasta grubunda daha düşük gebelik oranlarının elde edildiğini göstermiştir. (3)

Over rezervi, yaşlanma süreciyle yakından ilişkilidir ve ilerleyen yaş ile hem oositlerin miktarında hem de kalitesinde kademeli bir düşüş gerçekleşir. (4) Yaşın yanı sıra genetik, yaşam tarzı ve çevresel faktörler dahil olmak üzere çeşitli faktörler de over rezervini etkilemektedir. (5) Günümüzde ilerleyen bilgi ve teknolojik imkanlar sayesinde YÜT tedavileri ile daha yüksek başarı oranları elde edilmektedir. Ancak DOR ve prematür overyan yetmezlik (POY) tanısı alan

kadınlar için klinik sonuçlarını iyileştirmek YÜT tedavi uygulamalarındaki en zorlu alanlardan biri olmaya devam etmektedir. (6,7) Bu hasta gruplarında YÜT tedavi stratejileri sürekli olarak iyileştirilse de hala tatmin edici sonuçlar alınmamakta ve araştırmacılar daha iyi tedavi sonuçları elde etmek için over fonksiyonunu artıracak ilaçları aktif olarak aramaktadır. Bu bölümde, over rezerv ve fonksiyonlarını iyileştirmek için araştırılan tedavi yöntemleri güncel literatür eşliğinde incelenmeye çalışılmıştır.

**A. Hormonlar:** Over rezerv ve fonksiyonları üzerine etkisi olabilecek hormonlar uzun yıllardır araştırılmakta olup ilgi çeken çalışmalar çoğunlukla androjenler, Growth hormon (GH) ve melatonin üzerinde yoğunlaşmaktadır.

**A1. Androjenler:** Androjenlerin, DOR'lu hastalar için YÜT tedavilerinin sonuçlarını iyileştirme potansiyeline sahip olabileceği belirtilmektedir. Primatlarda yapılan çalışmalar androjenlerin folikülogenezde potansiyel bir rolü olduğunu öne sürmüştür. (8) Ancak insan overlerinde artan androjen mevcudiyetinin kesin biyolojik rolü hala bilinmemekte ve araştırılmaya devam etmektedir. (8) Bu amaçla kullanılan iki androjen tipi sırasıyla Testosteron (T) ve Dehidroepiandrosten (DHEA)'dur.

<sup>1</sup> Doç. Dr., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., Ankara Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, doctortas83@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-6043-2700

<sup>2</sup> Prof. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bilkent Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, sebneksenozyer@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0002-1326-4246

larında etkili olduğunu belirlemek için iyi planlanmış randomize kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

**F. Primordial folikül aktivasyonu:** Menopoz ve POY'de genel kanının aksine overlerdeki primordial foliküller tamamen tükenmemekte ve yaklaşık 1000 kadar folikül menopozda da varlığını sürdürmektedir (38) Bu inaktif foliküllerin aktivasyonu özellikle POY tanısı alan kadınlarda umut verici bir tedavi fırsatı sunmaktadır. (39, 40) Primordial folikül gelişimi için çok sayıda aktivatör ve baskılayıcı tanımlanmış olsa da foliküllerin aktivasyonunu ve sürdürülmesini yöneten daha birçok moleküler süreç hala keşfedilmeyi beklemektedir. Son araştırmalar in vitro ortamda primordial folikülleri aktive etmek için fosfoinozotid 3-kinaz (PI3K)/AKT/ mammalian target of rapamisin (mTOR) ve Hippo sinyal yollarına odaklanmıştır. (39, 40)

PI3K/AKT/mTOR yolu memeli overlerinde primordial folikül havuzunda uyku halinin düzenlenmesinde ve primordial folikül aktivasyonunda rol oynar. Fosfataz ve tensin homologu (PTEN) ise bu sinyal yolunun negatif bir düzenleyicisidir. Farelerde oosit-spesifik PTEN inhibisyonu primordial foliküllerin global aktivasyonuna neden olarak tüm primordial foliküllerin erken yetişkinlikte tükenmesine, ve sonuç olarak da POY'a neden olmaktadır. (41) Kemoterapiden sonra POY gelişen kadınlarda over korteks parçalarında PI3K/AKT/mTOR yolak aktivasyonu ve PTEN inhibisyonu yapılarak primordial foliküllerin in vitro aktivasyonu gerçekleştirilmiş ve bu yöntemle iki başarılı canlı doğum bildirilmiştir. (42, 43) İn vitro primordial folikül aktivasyonunda önemli bir unsur ise oto-transplantasyondan önce over korteks dokusunun parçalanması-dilimlenmesidir. Bu işlem hücreler arası gerginliği değiştirir, aktin polimerizasyonunu bozar ve büyüme faktörleri ile apoptoz inhibitörlerini etkiler. Bu değişiklikler Hippo sinyal yolu olarak adlandırılan bir yolağı aktifleştirerek foliküllerin aktivasyonuna ve olgunlaşmasına neden olur. Sonuç olarak da

primordial folikül aktivasyonunda artış gözlenir. (44) Hippo sinyal yolağında görev alan bazı düzenleyici genlerin (örneğin YAP, TAZ, MST1/2, SAV1 ve LATS1/2) insan ve fare overlerinde primordial folikül gelişim sürecinde baskılandığı gösterilmiştir. (42) Ancak, herhangi bir medikasyon kullanılmadan over kortekslerinin parçalanmasının primordial folikül aktivasyonunu sağlayabileceğine dair henüz bir kanıt elde edilememiştir.

Sonuç olarak, günümüzde iyi tasarlanmış randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen kanıtlar DOR'a ve POY'a sahip hastalarda over rezervini arttırmak için kullanılabilir güvenirli bir yöntem olmadığını ortaya koymaktadır. Ancak, androjenler (T ve DHEA), GH, melatonin, koenzim Q10, geleneksel Çin tıbbı, mezenkimal kök hücre bazlı tedaviler, PRP ve primordial folikül aktivasyonu dahil olmak üzere birkaç potansiyel tedavi ön çalışmalarda umut vadetmektedir. Bu tedavilerden bazıları YÜT tedavilerinde over yanıtında, oosit kalitesinde ve embriyo gelişiminde iyileşmeler sağlamış olsa da klinik gebelik ve canlı doğum oranları üzerindeki etkileri net değildir. Bu tedavilerin etkinliğini ve güvenliğini belirlemek için daha büyük örneklem boyutlarına sahip titiz çalışma tasarımları ile daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Zhu Q, Li Y, Ma J, et al. Potential factors result in diminished ovarian reserve: a comprehensive review. *Journal of ovarian research*. 2023;16(1):208. doi: 10.1186/s13048-023-01296-x.
2. Jirge PR. Ovarian reserve tests. *Journal of human reproductive sciences*. 2011;4(3):108-113. doi: 10.4103/0974-1208.92283.
3. Jiao Z, Bukulmez O. Potential roles of experimental reproductive technologies in infertile women with diminished ovarian reserve. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2021;38(10):2507-2517. doi: 10.1007/s10815-021-02246-6.
4. Zhu Z, Xu W, Liu L. Ovarian aging: mechanisms and intervention strategies. *Medical Review*. 2022;2(6):590-610. doi: 10.1515/mr-2022-0031.
5. Conforti A, Carbone L, Di Girolamo R, et al. Therapeutic management in women with a diminished ovarian reserve: a systematic review and meta-a-

- analysis of randomized controlled trials. *Fertility and Sterility*. 2025;123(3):457-476. doi: 10.1016/j.fertnstert.2024.09.038.
6. Bishop LA, Richter KS, Patounakis G, et al. Diminished ovarian reserve as measured by means of baseline follicle-stimulating hormone and antral follicle count is not associated with pregnancy loss in younger in vitro fertilization patients. *Fertility and Sterility*. 2017;108(6):980-987. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.09.011.
  7. Zhao M, Huan Q, Huang L, et al. Pregnancy outcomes of intrauterine insemination in young patients with diminished ovarian reserve: a multicenter cohort study. *European journal of medical research*. 2023;28(1):402. doi: 10.1186/s40001-023-01377-z.
  8. Neves AR, Montoya-Botero P, Polyzos NP. The Role of Androgen Supplementation in Women With Diminished Ovarian Reserve: Time to Randomize, Not Meta-Analyze. *Frontiers of Endocrinology*. 2021;12:653857. doi: 10.3389/fendo.2021.653857.
  9. Orvieto R. Pretreatment: Does it improve quantity or quality? *Fertility and Sterility*. 2022;117(4):657-663. doi: 10.1016/j.fertnstert.2022.01.029.
  10. Sönmezer M, Ozmen B, Cil AP, et al. Dehydroepiandrosterone supplementation improves ovarian response and cycle outcome in poor responders. *Reproductive biomedicine online*. 2009;19(4):508-513. doi: 10.1016/j.rbmo.2009.06.006.
  11. Chern CU, Tsui KH, Vitale SG, et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation improves in vitro fertilization outcomes of poor ovarian responders, especially in women with low serum concentration of DHEA-S: a retrospective cohort study. *Reproductive biology and endocrinology*. 2018;16(1):90. doi: 10.1186/s12958-018-0409-z.
  12. Li J, Yuan H, Chen Y, et al. A meta-analysis of dehydroepiandrosterone supplementation among women with diminished ovarian reserve undergoing in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection. *International journal of gynaecology and obstetrics*. 2015;131(3):240-245. doi: 10.1016/j.ijgo.2015.06.028.
  13. Qin JC, Fan L, Qin AP. The effect of dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation on women with diminished ovarian reserve (DOR) in IVF cycle: Evidence from a meta-analysis. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. 2017;46(1):1-7. doi: 10.1016/j.jgyn.2016.01.002.
  14. Orvieto R, Homburg R, Farhi J, et al. A new concept of cotreatment with human growth hormone and menotropins in ovulation induction protocols. *Medical Hypotheses*. 1997;49(5):413-415. doi: 10.1016/s0306-9877(97)90088-8.
  15. Adashi EY, Resnick CE, D'Ercole AJ, et al. Insulin-like growth factors as intraovarian regulators of granulosa cell growth and function. *Endocrine Reviews*. 1985;6(3):400-420. doi: 10.1210/edrv-6-3-400.
  16. Hart RJ. Use of Growth Hormone in the IVF Treatment of Women With Poor Ovarian Reserve. *Frontiers of Endocrinology*. 2019;10:500. doi: 10.3389/fendo.2019.00500.
  17. Tamura H, Takasaki A, Taketani T, et al. Melatonin as a free radical scavenger in the ovarian follicle. *Endocrine Journal*. 2013;60(1):1-13. doi: 10.1507/endocrj.ej12-0263.
  18. Tamura H, Jozaki M, Tanabe M, et al. Importance of Melatonin in Assisted Reproductive Technology and Ovarian Aging. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(3):1135. doi: 10.3390/ijms21031135.
  19. Jahromi BN, Sadeghi S, Alipour S, et al. Effect of Melatonin on the Outcome of Assisted Reproductive Technique Cycles in Women with Diminished Ovarian Reserve: A Double-Blinded Randomized Clinical Trial. *Iranian Journal of Medical Sciences*. 2017;42(1):73-78.
  20. Ma L, Cai L, Hu M, et al. Coenzyme Q10 supplementation of human oocyte in vitro maturation reduces postmeiotic aneuploidies. *Fertility and Sterility*. 2020;114(2):331-337. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.04.002.
  21. Bentov Y, Hannam T, Jurisicova A, et al. Coenzyme Q10 Supplementation and Oocyte Aneuploidy in Women Undergoing IVF-ICSI Treatment. *Clinical Medicine Insights Reproductive Health*. 2014;8:31-36. doi: 10.4137/CMRH.S14681.
  22. Xia T, Ma R-h, Mu W, et al. Traditional Chinese medicine for diminished ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. *Chinese Herbal Medicines*. 2014;6(2):93-102. doi: 10.1016/s1674-6384(14)60014-9.
  23. Yin J, Chang H-M, Li R, et al. Recent progress in the treatment of women with diminished ovarian reserve. *Gynecology and Obstetrics Clinical Medicine*. 2021;1(4):186-189. doi: 10.1016/j.gocm.2021.10.004.
  24. Lee HJ, Selesniemi K, Niikura Y, et al. Bone marrow transplantation generates immature oocytes and rescues long-term fertility in a preclinical mouse model of chemotherapy-induced premature ovarian failure. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(22):3198-3204. doi: 10.1200/JCO.2006.10.3028.
  25. Huang Q, Liu B, Jiang R, et al. G-CSF-mobilized peripheral blood mononuclear cells combined with platelet-rich plasma accelerate restoration of ovarian function in cyclophosphamide-induced POI rats. *Biology of Reproduction*. 2019;101(1):91-101. doi: 10.1093/biolre/iz077.
  26. Vural B, Duruksu G, Vural F, et al. Effects of VEGF + Mesenchymal Stem Cells and Platelet-Rich Plasma on Inbred Rat Ovarian Functions in Cyclophosphamide-Induced Premature Ovarian Insufficiency Model. *Stem Cell Reviews and Reports*. 2019;15(4):558-573. doi: 10.1007/s12015-019-09892-5.
  27. Song D, Zhong Y, Qian C, et al. Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Therapy in Cyclophosphamide-Induced Premature Ovarian Failure Rat Model. *BioMed Research International*. 2016;2016:2517514. doi: 10.1155/2016/2517514.
  28. Mohamed SA, Shalaby S, Brakta S, et al. Umbilical Cord Blood Mesenchymal Stem Cells as an Infertility Treatment for Chemotherapy Induced Premature Ovarian Insufficiency. *Biomedicines*. 2019;7(1):7. doi: 10.3390/biomedicines7010007.

29. Ling L, Feng X, Wei T, et al. Human amnion-derived mesenchymal stem cell (hAD-MSC) transplantation improves ovarian function in rats with premature ovarian insufficiency (POI) at least partly through a paracrine mechanism. *Stem Cell Research & Therapy*. 2019;10(1):46. doi: 10.1186/s13287-019-1136-x.
30. Elfayomy AK, Almasry SM, El-Tarhouny SA, et al. Human umbilical cord blood-mesenchymal stem cells transplantation renovates the ovarian surface epithelium in a rat model of premature ovarian failure: Possible direct and indirect effects. *Tissue and Cell*. 2016;48(4):370-382. doi: 10.1016/j.tice.2016.05.001.
31. Ding C, Zhu L, Shen H, et al. Exosomal miRNA-17-5p derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells improves ovarian function in premature ovarian insufficiency by regulating SIRT7. *Stem Cells*. 2020;38(9):1137-1148. doi: 10.1002/stem.3204.
32. Edessy M, Hosni HN, Shady Y, et al. Autologous stem cells therapy, the first baby of idiopathic premature ovarian failure. *Acta Medica International*. 2016;3(1):19-23. doi: 10.5530/ami.2016.1.7.
33. Herraiz S, Romeu M, Buigues A, et al. Autologous stem cell ovarian transplantation to increase reproductive potential in patients who are poor responders. *Fertility and Sterility*. 2018;110(3):496-505.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.04.025.
34. Prokurat M, Grudnik K, Niemczyk W, et al. Platelet-Rich Plasma - a remedy present in every human being. History, functioning, and the benefits of therapy using it. *Polski merkuriusz lekarski: organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*. 2024;52(2):240-245. doi: 10.36740/Merkur202402114.
35. Gruber R. How to explain the beneficial effects of platelet-rich plasma. *Periodontol 2000*. 2025;97(1):95-103. doi: 10.1111/prd.12565.
36. Sfakianoudis K, Simopoulou M, Nitsos N, et al. Autologous Platelet-Rich Plasma Treatment Enables Pregnancy for a Woman in Premature Menopause. *Journal of Clinical Medicine*. 2018;8(1):1. doi: 10.3390/jcm8010001.
37. Sfakianoudis K, Simopoulou M, Grigoriadis S, et al. Reactivating Ovarian Function through Autologous Platelet-Rich Plasma Intraovarian Infusion: Pilot Data on Premature Ovarian Insufficiency, Perimenopausal, Menopausal, and Poor Responder Women. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(6):1809. doi: 10.3390/jcm9061809.
38. Faddy MJ, Gosden RG. A model conforming the decline in follicle numbers to the age of menopause in women. *Human Reproduction*. 1996;11(7):1484-1486. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a019422.
39. Ford EA, Beckett EL, Roman SD, et al. Advances in human primordial follicle activation and premature ovarian insufficiency. *Reproduction: the official journal of the Society for the Study of Fertility*. 2020;159(1):R15-R29. doi: 10.1530/REP-19-0201.
40. Rosario R, Anderson RA. Novel approaches to fertility restoration in women with premature ovarian insufficiency. *Climacteric: the journal of the International Menopause Society*. 2021;24(5):491-497. doi: 10.1080/13697137.2020.1856806.
41. Guo Y, Kwiatkowski DJ. Equivalent benefit of rapamycin and a potent mTOR ATP-competitive inhibitor, MLN0128 (INK128), in a mouse model of tuberous sclerosis. *Molecular Cancer Research*. 2013;11(5):467-743. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-12-0605.
42. Kawamura K, Cheng Y, Suzuki N, et al. Hippo signaling disruption and Akt stimulation of ovarian follicles for infertility treatment. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2013;110(43):17474-17479. doi: 10.1073/pnas.1312830110.
43. Suzuki N, Yoshioka N, Takae S, et al. Successful fertility preservation following ovarian tissue vitrification in patients with primary ovarian insufficiency. *Human Reproduction*. 2015;30(3):608-615. doi: 10.1093/humrep/deu353.
44. Grosbois J, Demeestere I. Dynamics of PI3K and Hippo signaling pathways during in vitro human follicle activation. *Human Reproduction*. 2018;33(9):1705-1714. doi: 10.1093/humrep/dey250.

Aysel ÖZKAYNAK<sup>1</sup>  
Taner USTA<sup>2</sup>

## GİRİŞ

Endometrioma, ektopik endometrial dokunun over içinde oluşturduğu kistik kitlelerdir.(1) Endometriomaların kesin prevalansı ve insidansı bilinmemekle birlikte, endometriozisi olan kadınların %17-44 ünde görüldüğü bildirilmiştir. (2) Ayrıca endometriomalar tüm benign ovaryan kitlelerin %35 ini oluşturur.(3)

## ENDOMETRİOMA TANISI

### 1a-Öykü ve klinik muayene

Kapsamlı bir klinik öykü ve muayene her hasta görüşmesinin temelini oluşturmalıdır. İnfertiliteye ek olarak, kronik pelvik ağrı, dismenore, disparoni, disçezi, dizüri gibi semptomlar sorgulanmalı, semptomların başlangıcı ve süresi not edilmeli ve mümkünse hastanın görsel analog skala kullanması sağlanarak veya 0-10 arası sayısal derecelendirme skalası ile ağrının şiddeti kaydedilmelidir. (4)

Pelvik muayenede uterusun mobilitesi, fiksasyonu ve hassasiyeti değerlendirilmelidir. Spekulum muayenesi ve vajinal tuşede endometriotik implantlar tespit edilebilir. (5)

### 1b-Görüntüleme

#### a-Transvajinal ultrason

Endometrioma tanısında öncelikle kullanılan görüntüleme yöntemi transvajinal ultrasondur.

Endometriomalar ultrasonografi ile kolay ve doğru tanı aldığından, en sık tanı koyulan endometriozis çeşididir. Endometriomaların tipik görüntüsü genellikle homojen, düşük ekojeniteli, “ground glass” (buzlu cam) olarak adlandırılan eko paternine sahip uniloküler ya da multiloküler (beş lokülden az) kistler şeklindedir.(6) Bununla birlikte uniloküler, buzlu cam ekojenitesinde ve akım olmayan papiller projeksiyonlara sahip endometriomalar ‘atipik endometrioma ‘ olarak tanımlanmıştır.(7) Aslında bunlar gerçek papillasyonlar değil, kist duvarına bitişik olarak uzanan kan pıhtıları veya fibrinden oluşan yuvarlak görüntülerdir.(8) Transvajinal ultrasonun endometrioma için duyarlılığı %83, özgüllüğü %89’dur. (9)

Doppler ultrason ile papiller projeksiyonların akım değerlendirilerek endometrioma- malignite ayırımında yardımcı olur.(7)

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Acıbadem Altunizade Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, draysel@mail.com, ORCID iD: 0000-0001-8345-9295

<sup>2</sup> Prof. Dr., Endometriozis ve Kronik Pelvik Ağrı Merkezi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Acıbadem Altunizade Hastanesi, Acıbadem MAA Üniversitesi, İstanbul, drtanerusta@gmail.com, drtanerusta@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-2208-3316

Sonuç olarak:- Ovaryan endometriomanın varlığı yumurtalık rezervi ve fertilité üzerinde olumsuz bir etkiye sahiptir. Öte yandan, cerrahi tedavisi, yumurtalık parankimine istemeden zarar vermesi nedeniyle durumu daha da kötüleş-tirebilir.

- Mevcut cerrahi yaklaşımlar arasında kistektomi, over cerrahisi öyküsü olmayan kadınlarda uygulandığında, nüks oranlarının azalması ve spontan gebelik olasılığının artması açısından avantajlı görünmektedir.
- Ancak, deneyimli ellerde bile normal over dokusunun kaybı beklenmelidir ve bu da en azından geçici olarak AMH'nin azalmasına neden olur. Ayrıca, over dokusu kaybının daha da artabileceği tekrarlanan kistektomi geçiren kadınlarda doğurganlık sonuçları hakkında çok az bilgi bulunmaktadır.
- Alternatif teknikler, yani ablatif yaklaşımlar, over dokusunu koruma hedefine sahip oldukları ve bu nedenle over parankimine daha az kaza sonucu zarar verdikleri için umut verici görünmektedir.
- Ameliyat öncesi AMH düzeylerini kontrol etmek, doğru tekniği seçmede (düşük AMH'li hastalar gibi yüksek riskli gruplarda, eksizyonel olmayan tekniklerin tercihi) ve hastaların ameliyat sonrası gebe kalma olasılıkları konusunda bilgilendirmede yararlı olabilir.
- Ameliyat sonrası gebelik olasılığı açısından diğerlerine göre açıkça avantajlı tek bir teknik bulunmamaktadır.
- Ovaryan endometriomanın cerrahi tedavisi, gebe kalma olasılığını önemli ölçüde artırabilir. (29)

## KAYNAKLAR

1. Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nat Rev Endocrinol*. Kasım 2019;15(11):666-82.
2. Busacca M, Vignali M. Ovarian endometriosis: from pathogenesis to surgical treatment. *Curr Opin Obstet Gynecol*. Ağustos 2003;15(4):321-6.
3. Gałczyński K, Jóźwik M, Lewkowicz D, Semczuk-Si-

4. Guerriero S, Condous G, van den Bosch T, Valentin L, Leone FPG, Van Schoubroeck D, vd. Systematic approach to sonographic evaluation of the pelvis in women with suspected endometriosis, including terms, definitions and measurements: a consensus opinion from the International Deep Endometriosis Analysis (IDEA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol*. Eylül 2016;48(3):318-32.
5. Cranney R, Condous G, Reid S. An update on the diagnosis, surgical management, and fertility outcomes for women with endometrioma. *Acta Obstet Gynecol Scand*. Haziran 2017;96(6):633-43.
6. Exacoustos C, Zupi E, Piccione E. Ultrasound Imaging for Ovarian and Deep Infiltrating Endometriosis. *Semin Reprod Med*. 11 Ocak 2017;35(01):005-24.
7. Guerriero S, Ajossa S, Mais V, Risalvato A, Lai MP, Melis GB. The diagnosis of endometriomas using colour Doppler energy imaging. *Hum Reprod*. 01 Haziran 1998;13(6):1691-5.
8. Exacoustos C, Manganaro L, Zupi E. Imaging for the evaluation of endometriosis and adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. Temmuz 2014;28(5):655-81.
9. Van Holsbeke C, Van Calster B, Bourne T, Ajossa S, Testa AC, Guerriero S, vd. External Validation of Diagnostic Models to Estimate the Risk of Malignancy in Adnexal Masses. *Clin Cancer Res*. 01 Şubat 2012;18(3):815-25.
10. Thomassin-Naggara I, Dolciami M, Chamie LP, Guerra A, Bharwani N, Freeman S, vd. ESUR consensus MRI for endometriosis: indications, reporting, and classifications. *Eur Radiol* [Internet]. 27 Mayıs 2025 [a.yer 15 Haziran 2025]; Erişim adresi: <https://link.springer.com/10.1007/s00330-025-11579-0>
11. Glastonbury CM. The Shading Sign. *Radiology*. Temmuz 2002;224(1):199-201.
12. Maciel C, Ferreira H, Djokovic D, Kyaw Tun J, Keckstein J, Rizzo S, vd. MRI of endometriosis in correlation with the #Enzian classification: applicability and structured report. *Insights Imaging*. 05 Temmuz 2023;14(1):120.
13. Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L, Tahlak M, Keckstein J, wattiez A, vd. The epidemiology of endometriosis is poorly known as the pathophysiology and diagnosis are unclear. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. Mart 2021;71:14-26.
14. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, vd. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open*. 04 Mart 2022;2022(2):hoac009.
15. Muzii L, Galati G, Mattei G, Chinè A, Perniola G, Di Donato V, vd. Expectant, Medical, and Surgical Management of Ovarian Endometriomas. *J Clin Med*. 26 Şubat 2023;12(5):1858.
16. Somigliana E, Vigano P, Filippi F, Papaleo E, Benaglia L, Candiani M, vd. Fertility preservation in women with endometriosis: for all, for some, for none? *Hum Reprod*. 01 Haziran 2015;30(6):1280-6.
17. Working group of ESGE, ESHRE and WES, Saridogan E, Becker CM, Feki A, Grimbizis GF, Hummelshoj L,

- vd. Recommendations for the Surgical Treatment of Endometriosis. Part 1: Ovarian Endometrioma†‡¶. *Hum Reprod Open*. 01 Aralık 2017;2017(4):hox016.
18. Redwine DB. Ovarian endometriosis: a marker for more extensive pelvic and intestinal disease. *Fertil Steril*. Ağustos 1999;72(2):310-5.
  19. Ghezzi F, Raio L, Cromi A, Duwe DG, Beretta P, Buttarelli M, vd. "Kissing ovaries": A sonographic sign of moderate to severe endometriosis. *Fertil Steril*. Ocak 2005;83(1):143-7.
  20. Chapron C, Pietin-Vialle C, Borghese B, Davy C, Foulot H, Chopin N. Associated ovarian endometrioma is a marker for greater severity of deeply infiltrating endometriosis. *Fertil Steril*. Ağustos 2009;92(2):453-7.
  21. Dunselman GAJ, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, vd. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod*. 01 Mart 2014;29(3):400-12.
  22. Exacoustos C, Zupi E, Amadio A, Szabolcs B, De Vivo B, Marconi D, vd. Laparoscopic removal of endometriomas: sonographic evaluation of residual functioning ovarian tissue. *Am J Obstet Gynecol*. Temmuz 2004;191(1):68-72.
  23. Donnez J, Nisolle M, Gillet N, Smets M, Bassil S, Casanas-Roux F. Large ovarian endometriomas. *Hum Reprod*. 01 Mart 1996;11(3):641-5.
  24. Muzii L, Marana R, Angioli R, Bianchi A, Cucinella G, Vignali M, vd. Histologic analysis of specimens from laparoscopic endometrioma excision performed by different surgeons: does the surgeon matter? *Fertil Steril*. Mayıs 2011;95(6):2116-9.
  25. Roman H. Laparoscopic Sclerotherapy of Large Endometriomas: Is It a Reasonable Approach? *J Minim Invasive Gynecol*. Eylül 2020;27(6):1223-4.
  26. De Cicco Nardone A, Carfagna P, De Cicco Nardone C, Scambia G, Marana R, De Cicco Nardone F. Laparoscopic Ethanol Sclerotherapy for Ovarian Endometriomas: Preliminary Results. *J Minim Invasive Gynecol*. Eylül 2020;27(6):1331-6.
  27. Crestani A, Merlot B, Dennis T, Roman H. Laparoscopic sclerotherapy for an endometrioma in 10 steps. *Fertil Steril*. Mayıs 2022;117(5):1102-3.
  28. Ronsini C, Iavarone I, Braca E, Vastarella MG, De Franciscis P, Torella M. The Efficiency of Sclerotherapy for the Management of Endometrioma: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical and Fertility Outcomes. *Medicina (Mex)*. 11 Eylül 2023;59(9):1643.
  29. Daniilidis A, Grigoriadis G, Kalaitzopoulos DR, Angioni S, Kalkan Ü, Crestani A, vd. Surgical Management of Ovarian Endometrioma: Impact on Ovarian Reserve Parameters and Reproductive Outcomes. *J Clin Med*. 16 Ağustos 2023;12(16):5324.

# Endometriomalı İnfertil Hastalarda IUI/ IVF/ ICSI Yönetimi

*Bariş ATA<sup>1</sup>*  
*Savcı Bekir TELEK<sup>2</sup>*  
*Alara ALTINTAŞ<sup>3</sup>*

## ENDOMETRİOMALI HASTALARDA İNTRAUTERİN İNSEMINASYON VE IVF

### Endometrioma Tanısı İle İlgili Önemli Noktalar

Overlerdeki endometriotik kistler olan endometriomalar tipik ultrasonografik görüntüleri nedeniyle çoğu zaman kolaylıkla tanınırlar. Tipik buzlu cam görünümü, 1 – 4 lobüllü, içerisinde vaskülarize papiller yapılar bulunmayan over kistleridir. Premenopozal kadınlarda neredeyse her zaman endometrioma olmakla beraber, özellikle hemorajik kistler olmak üzere başka over patolojileri ile karışabilirler. Hemorajik kistleri ekarte etmek için en az iki menstrüel siklus süresi boyunca kistin rezorbe olmadığını görmek uygundur (1).

Endometriomalı hastaların yarıya yakınında derin infiltratif endometriozis, endometriozisli hastaların önemli bir kısmında da, adenomyozis bulunduğundan, endometriomaya eşlik edebilen bu patolojilerin detaylı bir ultrasonografik değerlendirme ve fizik muayene ile, özellikle aranması gerekir (2, 3).

### Endometrioma – İnfertilite İlişkisi

İnfertilite, endometriozisin kardinal semptomlarından sayılmakla beraber endometriozisin yapışıklıklar ve fibrozis nedenli tubal obstrüksiyon veya tubo-ovarian fonksiyonu bozmak dışında bir mekanizmayla, infertiliteye nasıl neden olabileceği gösterilebilmiş değildir (4). Endometriozis ve/veya adenomyozis nedenli ağrılar sonucu yetersiz koitus, bir infertilite nedeni sayılabilse de değerlendirilmesi zordur (5).

Endometrioma ve endometriozis varlığının, hem doğal gebelik sürecinde hem de IVF işlemleri sırasında oositlerin gelişim potansiyelini etkilemediğini düşündüren kuvvetli veriler bulunmaktadır. Prospektif gözlemsel bir çalışmada tek taraflı endometrioması bulunan ovulatuar kadınların fekunditesi ve 6 siklus boyunca kümülatif spontan gebelik oranı, endometrioma çapı ve sayısından bağımsız olarak, endometrioması bulunmayan kontrol grubu ile benzer bulunmuştur (6). IVF çalışmalarında ise endometriozisli kadınlardan toplanan yumurtaların dölleme, blastokist oluşturma, oluşan blastokistlerin öploid olma olasılıklarıyla beraber, transfer başına gebelik ve canlı doğum oranları da endometriozis dışı endikasyonlarla IVF yapılan kadınlarla

<sup>1</sup> Prof. Dr., Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., ORCID iD: 0000-0003-1106-3747

<sup>2</sup> Uzm. Dr., Rize Kaçkar Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, ORCID iD: 0000-0003-3833-9109

<sup>3</sup> Tıpta Uzmanlık Öğrencisi, Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., ORCID iD: 0000-0002-5855-9056

enjekte edilen etanol ile psödokist ablasyonu gerçekleştirilir (34). Skleroterapi ile endometrioma cerrahisini kıyaslayan güncel bir meta-analize göre skleroterapi over rezervine daha az hasar verici görünmektedir (35). Ayrıca işlem sonrası IVF başarısı da cerrahiye göre daha yüksektir bulunmuştur. Ancak, analize dahil edilen çalışmalarındaki yüksek heterojenite, uygulanan skleroterapi protokolleri ve tekniklerindeki farklılık ve randomize kontrollü çalışmaların kısıtlı olması sonuçların yorumlanmasını güçleştirmektedir. Daha da önemlisi, skleroterapi ile endometrioma tedavisi yapılan hastaları konservatif yönetilen hastalarla IVF sonuçları ve over rezervi açısından kıyaslayan prospektif çalışmalara duyulan ihtiyaçtır. Özetle, konu ile ilgili veriler ümit verici olmakla beraber sınırlıdır ve mevcut verilere göre rutin klinik kullanım önerilemez (14, 35).

Endometriomalı hastalarda yumurta toplama işlemi sonrası infeksiyon riski diğer hastalara göre daha yüksek olabilir de mutlak risk düşüktür (36, 37). İşlem öncesinde vagina iyotlu antiseptik ile temizlenebilir ve arkasından bol serum fizyolojik ile yıkanmalıdır. İyotlu antiseptik ile vaginal temizlik rutinde her hasta için uygulanması da oositler üzerine zararı gösterilebilmiş değildir. İşlem sırasında önce endometrioma tek taraflı ise diğer sağlıklı overden başlamak, endometriomalı over veya overlerden folikül aspire edilirken, önce endometriomadan daha uzak ve erişilebilir folikülleri toplamak, sonra endometrioma yakınındakileri aspire etmek, istemeden endometriomaya girilmesi halinde diğer folikül sıvılarının endometrioma içeriği ile kontaminasyonu riskini azaltacaktır. Endometriomaya girilmesi halinde eğer işleme devam edilecekse iğne ve aspirasyon tüpünün lümenlerinin serum fizyolojikle iyice yıkanması hatta değiştirilmesi uygun olur. Kıdemli yazar bu durumda hastaya perop cerrahi antibiyotik profilaksisi olarak, alerji durumunu da göz önüne alarak 1 g sefazolin ve 500 mg metronidazol iv uygulamakta, işlem sonrası da 7 gün boyunca günde iki doz 100 mg doksisisiklin oral olarak vermekte ve hastayı olası

abse oluşumu açısından yakından izlemektedir. Yumurta toplama sırasında enfekte olabilen endometriomaların bazen gebelik sırasında bile geç olarak semptomatik hale gelebildiği hatırlanmalıdır (37-39).

### IUI/IVF ve Endometrioma Progresyonu

Endometriozisli hastalarda oral anti-östrojenler ile yapılacak sınırlı OS'nun endometrioma boyutunda anlamlı bir artışa veya varsa eşlik eden endometriozise bağlı diğer semptomlarda şiddetlenmeye yol açması beklenmez. Mevcut veriler IUI sikluslarında OS'un, kullanılan ajandan bağımsız olarak, endometriozis seyrini olumsuz etkilemediğini düşündürmektedir (17).

IVF için ovaryan stimülasyon sırasında endometriomalar az bir miktar büyüyebilirler bile stimülasyon sonrası kısa zamanda orijinal boyutlarına küçülürler (17, 40, 41). IVF için ovaryan stimülasyon endometriozisin seyrini veya semptomlarını şiddetlendirmemektedir (17).

## KAYNAKLAR

- 1 Van Den Bosch T and Van Schoubroeck D. Ultrasound diagnosis of endometriosis and adenomyosis: State of the art. *Best Practice Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2018;51:16-24. DOI:10.1016/j.bpobgyn.2018.01.013
- 2 Alson S, Jokubkiene L, Henic E, et al. Prevalence of endometrioma and deep infiltrating endometriosis at transvaginal ultrasound examination of subfertile women undergoing assisted reproductive treatment. *Fertility and Sterility*. 2022;118:915-23. DOI:10.1016/j.fertnstert.2022.07.024
- 3 Upson K and Missmer SA. Epidemiology of Adenomyosis. *Seminars in Reproductive Medicine*. 2020;38:89-107. DOI:10.1055/s-0040-1718920
- 4 Ata B and Somigliana E. Endometriosis, staging, infertility and assisted reproductive technology: time for a rethink. *Reprod Biomed Online*. 2024;49:103943. DOI:10.1016/j.rbmo.2024.103943
- 5 Gambigliani Zoccoli S and La Marca A. Endometriosis affects natural and ART fertility in different ways: let's look at the whole patient and not at the single lesion. *Reproductive BioMedicine Online*. 2024;49:104354. DOI:10.1016/j.rbmo.2024.104354
- 6 Leone Roberti Maggiore U, Scala C, Venturini PL, et al. Endometriotic ovarian cysts do not negatively affect the rate of spontaneous ovulation. *Human Reproduction*. 2015;30:299-307. DOI:10.1093/humrep/deu308

- 7 Benlioglu C, Telek SB and Ata B. Reproductive Outcomes in Infertile Women with Endometriosis Undergoing Assisted Reproductive Technology. *Gynecologic and Obstetric Investigation*. 2025;1-7. DOI:10.1159/000543213
- 8 Paffoni A, Casalechi M, De Ziegler D, et al. Live Birth After Oocyte Donation In Vitro Fertilization Cycles in Women With Endometriosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Network Open*. 2024;7:e2354249. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2023.54249
- 9 Gayete-Lafuente S, Vilà Famada A, Albayrak N, et al. Indirect markers of oocyte quality in patients with ovarian endometriosis undergoing IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive Biomedicine Online*. 2024;49:104075. DOI:10.1016/j.rbmo.2024.104075
- 10 Invernici D, Reschini M, Casalechi M, et al. P-318 The cumulative live birth rate in women undergoing IVF is not impacted by an endometriosis diagnosis. *Human Reproduction*. 2025;40. DOI:10.1093/humrep/deaf097.626
- 11 Uncu G, Kasapoglu I, Ozerkan K, et al. Prospective assessment of the impact of endometriomas and their removal on ovarian reserve and determinants of the rate of decline in ovarian reserve. *Human Reproduction*. 2013;28:2140-5. DOI:10.1093/humrep/det123
- 12 Kasapoglu I, Ata B, Uyaniklar O, et al. Endometrioma-related reduction in ovarian reserve (ERROR): a prospective longitudinal study. *Fertility and Sterility*. 2018;110:122-7. DOI:10.1016/j.fertnstert.2018.03.015
- 13 Yılmaz Hanegé B, Güler Çekici Ş and Ata B. Endometrioma and ovarian reserve: effects of endometriomata per se and its surgical treatment on the ovarian reserve. *Facts Views and Vision in ObGyn*. 2019;11:151-7.
- 14 Urman B, Ata B and Gomel V. Reproductive surgery remains an essential element of reproductive medicine. *Facts Views and Vision in ObGyn*. 2024;16:145-62. DOI:10.52054/fvvo.16.2.022
- 15 Cobo A, Giles J, Paoletti S, et al. Oocyte vitrification for fertility preservation in women with endometriosis: an observational study. *Fertility and Sterility*. 2020;113:836-44. DOI:10.1016/j.fertnstert.2019.11.017
- 16 Leone Roberti Maggiore U, Gupta JK and Ferrero S. Treatment of endometrioma for improving fertility. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2017;209:81-5. DOI:10.1016/j.ejogrb.2016.02.035
- 17 Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, et al. ESHRE guideline: endometriosis. *Human Reproduction Open*. 2022;2022:hoac009. DOI:10.1093/hropen/hoac009
- 18 Wessel JA, Danhof NA, Van Eekelen R, et al. Ovarian stimulation strategies for intrauterine insemination in couples with unexplained infertility: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Human Reproduction Update*. 2022;28:733-46. DOI:10.1093/humupd/dmac021
- 19 Romualdi D, Ata B, Bhattacharya S, et al. Evidence-based guideline: unexplained infertility†. *Human Reproduction*. 2023;38:1881-90. DOI:10.1093/humrep/dead150
- 20 Tiegs AW, Sun L, Scott RT, Jr, et al. Comparison of pregnancy outcomes following intrauterine insemination in young women with decreased versus normal ovarian reserve. *Fertility and Sterility*. 2020;113:788-96.e4. DOI:10.1016/j.fertnstert.2019.12.006
- 21 Zhao M, Huan Q, Huang L, et al. Pregnancy outcomes of intrauterine insemination in young patients with diminished ovarian reserve: a multicenter cohort study. *European Journal of Medical Research*. 2023;28:402. DOI:10.1186/s40001-023-01377-z
- 22 Panagodimou EK, Kalogeropoulos S, Adonakis G, et al. Does Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Administration Before Assisted Reproduction Techniques Improve Pregnancy Rates in Women With Endometriosis? *Obstetrical and Gynecological Survey*. 2024;79:421-8. DOI:10.1097/ogx.0000000000001283
- 23 Stimulation TEGGOO, Bosch E, Broer S, et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI†. *Human Reproduction Open*. 2020;2020. DOI:10.1093/hropen/hoaa009
- 24 Ata B and Kalafat E. Progestin-primed ovarian stimulation: for whom, when and how? *Reproductive Biomedicine Online*. 2024;48:103639. DOI:10.1016/j.rbmo.2023.103639
- 25 Ata B. Haste makes waste: don't rush for a fresh embryo transfer in high responders. *Human Reproduction*. 2020;35:2660-2. DOI:10.1093/humrep/deaa257
- 26 Conrad KP, Von Versen-Höyneck F and Baker VL. Pathologic maternal and neonatal outcomes associated with programmed embryo transfer. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2024;41:821-42. DOI:10.1007/s10815-024-03041-9
- 27 Zaat TR, Kostova EB, Korsen P, et al. Obstetric and neonatal outcomes after natural versus artificial cycle frozen embryo transfer and the role of luteal phase support: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*. 2023;29:634-54. DOI:10.1093/humupd/dmad011
- 28 Alsbjerg B, Kesmodel US and Humaidan P. Endometriosis patients benefit from high serum progesterone in hormone replacement therapy-frozen embryo transfer cycles: a cohort study. *Reproductive Biomedicine Online*. 2023;46:92-8. DOI:10.1016/j.rbmo.2022.09.005
- 29 Maignien C, Bourdon M, Chapron C, et al. Reply: Sticking to the facts instead of speculating: evidence against intensive luteal phase support in endometriosis patients undergoing HRT-FET cycles. *Human Reproduction*. 2024;39:2632-3. DOI:10.1093/humrep/deae203
- 30 Bourdon M, Sorel M, Maignien C, et al. Progesterone levels do not differ between patients with or without endometriosis/adenomyosis both in those who conceive after hormone replacement therapy-frozen embryo transfer cycles and those who do not. *Human Reproduction*. 2024;39:1692-700. DOI:10.1093/humrep/deae114
- 31 Hamdan M, Dunselman G, Li TC, et al. The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*. 2015;21:809-25. DOI:10.1093/humupd/dmv035

- 32 Benaglia L, Busnelli A, Biancardi R, et al. Oocyte retrieval difficulties in women with ovarian endometriomas. *Reproductive BioMedicine Online*. 2018;37:77-84. DOI:10.1016/j.rbmo.2018.03.020
- 33 Kasapoğlu I, Türk P, Dayan A, et al. Does the presence of endometriosis cause a challenge for transvaginal oocyte retrieval? A comparison between patients with and without endometriosis. *Journal of the Turkish-German Gynecological Association*. 2018;19:151-7. DOI:10.4274/jtgga.2017.0146
- 34 Akamatsu N, Hirai T, Masaoka H, et al. [Ultrasonically guided puncture of endometrial cysts--aspiration of contents and infusion of ethanol]. *Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi*. 1988;40:187-91.
- 35 Lavadia CMM, Jeong HG, Ryu KJ, et al. Ovarian reserve and IVF outcomes after ethanol ovarian sclerotherapy in women with endometrioma: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive BioMedicine Online*. 2025;51:104840. DOI:10.1016/j.rbmo.2025.104840
- 36 Seyhan A, Ata B, Son WY, et al. Comparison of complication rates and pain scores after transvaginal ultrasound-guided oocyte pickup procedures for in vitro maturation and in vitro fertilization cycles. *Fertility and Sterility*. 2014;101:705-9. DOI:10.1016/j.fertnstert.2013.12.011
- 37 Melado L and Ata B. Chapter 11. Endometriosis-related complications in women undergoing in-vitro fertilization. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2024;93:102456. DOI:10.1016/j.bpobgyn.2024.102456
- 38 Somigliana E, Benaglia L, Paffoni A, et al. Risks of conservative management in women with ovarian endometriomas undergoing IVF. *Human Reproduction Update*. 2015;21:486-99. DOI:10.1093/humupd/dmv012
- 39 Edelstein S, Ben Shachar I, Ben-Amram H, et al. Assisted Reproductive Technology as a Transcutaneous Route for Bacterial Contamination of Ovarian Endometrioma with Coagulase-Negative Staphylococcus: Case Report and Review of the Literature. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*. 2019;2019:4149587. DOI:10.1155/2019/4149587
- 40 Seyhan A, Urman B, Turkgeldi E, et al. Do endometriomas grow during ovarian stimulation for assisted reproduction? A three-dimensional volume analysis before and after ovarian stimulation. *Reproductive BioMedicine Online*. 2018;36:239-44. DOI:10.1016/j.rbmo.2017.10.108
- 41 Benaglia L, Somigliana E, Vighi V, et al. Is the dimension of ovarian endometriomas significantly modified by IVF-ICSI cycles? *Reproductive BioMedicine Online*. 2009;18:401-6. DOI:10.1016/s1472-6483(10)60099-5

*Fatma KETENCİ GENCER*<sup>1</sup>  
*Engin ORAL*<sup>2</sup>

## İNSİDANS VEYA SIKLIK

Endometrioma, overde gelişen ve ektopik endometrial dokudan kaynaklanan, koyu kıvamlı menstrüel içerikli kistik lezyonlarla karakterize bir endometriozis türüdür. En sık reproduktif çağıdaki kadınlarda görülür; infertilite, pelvik ağrı, dismenore ve kronik pelvik rahatsızlığa yol açabilir (1). Endometriozisli hastaların %17–44’ünde izlenir ve sıklıkla bilateral tutulum gösterir (2). Tedaviye rağmen tekrarlama riski süren kronik bir hastalıktır (1). Yaşam boyu devam eden bu hastalıkta, gereksiz cerrahiden kaçınmak için medikal tedavi etkin şekilde kullanılmalıdır (3). Ameliyat sonrası nüksü önlemeye yönelik yaklaşımlar, “tersiyer korunma” kapsamında değerlendirilir.

Rekürrens, endometriozis tedavisinden sonra lezyonların veya semptomların yeniden ortaya çıkmasıdır ve “ileri evre endometriozis” olarak da değerlendirilebilir. Bu yüksek nüks ve reoperasyonel tedavi, semptomların nüksünü önlemek ve ağrı ile fertilitedeki iyileşmeyi uzun vadede korumak açısından önemlidir (3). Araştırmalar, cerrahiyle çıkarılan lezyonların 2 yılda %20, 5 yıla kadar ise %50 oranında tekrar edebileceği-

ni göstermektedir (1). Bir çalışmada genel nüks oranı %12 olup, evre I’de %3, evre II–III’te %11, evre IV’te ise %23 olarak bulunmuştur (4). Nirgiabnakis ve ark., rekürrensin endometriozis alt tiplerinden bağımsız olduğunu göstermiştir (5). Veth ve ark.’nın meta-analizine göre, farklı cerrahi tekniklerle tedavi edilen kadınlarda 2 yıl içinde nüks oranı %27’dir (6). Adölesanlarda konservatif laparoskopik kist enükleasyonu sonrası nüks oranı 4., 36., 60. ve 96. aylarda sırasıyla %6.4, %10, %19.9 ve %30.9’dur (7). Cerrahinin erken yaşta yapılması nüks riskini artırmaktadır (8). Zakhari ve ark. ise reoperasyon oranlarının %27–58 arasında değiştiğini bildirmiştir (9). Bu yüksek nüks ve reoperasyon oranları, hastalığın yönetimini zorlaştırmakta ve tedavinin bireyselleştirilmesini gerekli kılmaktadır

## PATOFİZYOLOJİ VE MEKANİZMALAR

Endometriomaların tekrarında birçok mekanizma rol oynasa da, östrojen bağımlı gelişim en önemli etken olarak kabul edilmektedir. Rekürren endometriomalar, rezidüel endometriotik dokudan veya retrograd menstruasyonla gelen de novo hücrelerin implantasyonu ile oluşabilir.

<sup>1</sup> Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Gaziosmanpaşa, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD. fathma\_k@hotmail.com, ORCID ID: 0000-0002-6076-2563

<sup>2</sup> Prof. Dr. Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., Umea Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bilimler, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., drenginoral@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-4123-6357

4	Muzii L	2023 Nov;30(11):3135-3143	The Efficacy of Dienogest in Reducing Disease and Pain Recurrence After Endometriosis Surgery: a Systematic Review and Meta-Analysis.	Reprod Sci.
5	Jiang D	2021 Sep;304(3):589-598.	Risk factors for ovarian <b>endometrioma recurrence</b> following surgical excision: a systematic review and meta-analysis.	Arch Gynecol Obstet.
6	Paik H	2024 Jul;31(7):1924-1935	Impact of Ablation Versus Cystectomy for Endometrioma on Ovarian Reserve, Recurrence, and Pregnancy: An Updated Meta-Analysis.	Reprod Sci.
7	Wattanayingcharoenchai R	2021 Jan;128(1):25-35	Postoperative hormonal treatment for prevention of endometrioma recurrence after ovarian cystectomy: a systematic review and network meta-analysis.	BJOG.
8	Zakhari A,	2020 Nov-Dec;27(7):1503-1510.	Dienogest and the Risk of Endometriosis Recurrence Following Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis	J Minim Invasive Gynecol.

## KAYNAKLAR

1. Oral E. Endometriosis and Adenomyosis. Global Perspective Across the Lifespan. *Springer International Publishing*; 2022.
2. Dias JA Jr, Izzo CR, Fassolas G, Henrique LFO, Maciel GAR, Podgaec S, Delamuta LC. *JBRA Assisted Reproduction*. 2025 Mar 12;29(1):145-149. doi: 10.5935/1518-0557.20240090.PMID: 39873421
3. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Repetitive oocyte donation. *Fertility and Sterility*. 2008 Nov;90(5 Suppl):S194-5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.08.032.
4. Vercellini P, Fedele L, Aimi G, De Giorgi O, Consonni D, Crosignani PG. Reproductive performance, pain recurrence and disease relapse after conservative surgical treatment for endometriosis: the predictive value of the current classification system. *Human Reproduction*. 2006 Oct;21(10):2679-85. doi: 10.1093/humrep/del230.
5. Nirgianakis K, Ma L, McKinnon B, Mueller MD. Recurrence Patterns after Surgery in Patients with Different Endometriosis Subtypes: A Long-Term Hospital-Based Cohort Study. Nirgianakis K, Ma L, McKinnon B, Mueller MD. *Journal of Clinical Medicine*. 2020 Feb 11;9(2):496. doi: 10.3390/jcm9020496.
6. Veth VB, Keukens A, Reijs A, Bongers MY, Mijatovic V, Coppus SFPJ, Maas JWM. Recurrence after surgery for endometrioma: a systematic review and meta-analyses. *Fertility and Sterility*. 2024 Dec;122(6):1079-1093. doi: 10.1016/j.fertnstert.2024.07.033
7. Lee SY, Kim ML, Seong SJ, Bae JW, Cho YJ. Recurrence of Ovarian Endometrioma in Adolescents after Conservative, Laparoscopic Cyst Enucleation. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. 2017 Apr;30(2):228-233. doi: 10.1016/j.jpog.2015.11.001. Epub 2015 Dec 2.
8. Yang F, Liu B, Xu L, Liu H. Age at surgery and recurrence of ovarian **endometrioma** after conservative surgery: a meta-analysis including 3125 patients. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2020 Jul;302(1):23-30. doi: 10.1007/s00404-020-05586-3. Epub 2020 May 19.
9. Zakhari A, Delpero E, McKeown S, Tomlinson G, Bougie O, Murji A. Endometriosis recurrence following post-operative hormonal suppression: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*. 2021;27:96-107. doi: 10.1093/humupd/dmaa033.
10. İlker Selçuk, Gürkan Bozdağ. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2013; 14(2): 98-103. Published online 2013 Jun 1. doi: 10.5152/jtgga.2013.52385
11. Randall GW, Gantt PA, Poe-Ziegler RL, Bergmann CA, Noel ME, Strawbridge WR, et al. Serum antiendometrial antibodies and diagnosis of endometriosis. *Am J Reprod Immunol*. 2007;58:374-82. doi: 10.1111/j.1600-0897.2007.00523.x
12. Maeda N, Izumiya C, Kusum T, Masumoto T, Yamashita C, Yamamoto Y, et al. Killer inhibitory receptor CD158a overexpression among natural killer cells in women with endometriosis is undiminished by laparoscopic

- surgery and gonadotropin releasing hormone agonist treatment. *Am J Reprod Immunol.* 2004;51:364–72. doi: 10.1111/j.1600-0897.2004.00170.x.
13. Luisi S, Galleri L, Marini F, Ambrosini G, Brandi ML, Petraglia F. Estrogen receptor gene polymorphisms are associated with recurrence of endometriosis. *Fertil Steril.* 2006;85:764–6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.08.038.
  14. Sebastiano Campo I, Vincenzo Campo, Pietro Gambadauro. Is a positive family history of endometriosis a risk factor for endometrioma recurrence after laparoscopic surgery? *Reprod Sci.* 2014 Apr;21(4):526–31. doi: 10.1177/1933719113503413. Epub 2013 Sep 11.
  15. Parpex G, Marcellin L, Santulli P, Bourdon M, Maitrot-Mantelet L, Maignien C, Borghese B, Chapron C. Women operated for recurrent endometrioma exhibit more multiple deep infiltrating endometriosis lesions. *Journal of Endometriosis and Uterine Disorders* 4 (2023) 100050.
  16. Maul LV, Morrision JE, Schollmeyer T, Alkatout I, Mettler L. Surgical therapy of ovarian **endometrioma: recurrence** and pregnancy rates. *JLS.* 2014 Jul-Sep;18(3):e2014.00223. doi: 10.4293/JLS.2014.00223.
  17. Jiang D, Zhang X, Shi J, Tao D, Nie X. Risk factors for ovarian endometrioma recurrence following surgical excision: A systematic review and metaanalysis. *Archives of Gynecology and Obstetrics.* 2021;304:589–98. doi: 10.1007/s00404-021-06129-0.
  18. Niu C, Bai X, Gui X, Liang Y, Zhang L. Ovarian endometrioma recurrence after laparoscopic surgery: First assessment of ACSAP predicting score. *Journal of Minimal Access Surgery.* 2025 Jan 1;21(1):39–45. doi: 10.4103/jmas.jmas\_350\_23. Epub 2024 Jul 30.
  19. Jones KD, Sutton CJ. Recurrence of chocolate cysts after laparoscopic ablation. *Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists.* 2002;9:315–20. doi: 10.1016/S1074-3804(05)60410-0.
  20. Sun M, Xu P, Zou G, Wang J, Zhu L, Zhang X. *Frontiers in Medicine.* 2022 Jan 12;8:815628. doi: 10.3389/fmed.2021.815628. eCollection 2021.
  21. **Ceccaroni M**, Bounous VE, Clarizia R, Mautone D, Mabrouk M. Recurrent endometriosis: a battle against an unknown enemy. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care.* 2019 Dec;24(6):464–474. doi: 10.1080/13625187.2019.1662391. Epub 2019 Sep 25.
  22. Leng J.H., Shi J.H. Risk factors and prevention strategies for recurrence of endometriosis. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2018;53(9):640–643.
  23. **Koga K**, Takamura M, Fujii T, Osuga Y. Prevention of the recurrence of symptom and lesions after conservative surgery for endometriosis. *Fertility and Sterility.* 2015 Oct;104(4):793–801. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.08.026.
  24. **Choi SH**, Kim S, Lee SW, Won S, Shim SH, Lee N, Kim MK, Jung YW, Seong SJ, Kim ML. Recurrence, Reoperation, Pregnancy Rates, and Risk Factors for Recurrence after Ovarian Endometrioma Surgery: Long-Term Follow-Up of 756 Women. *Yonsei Medical Journal.* 2023 Mar;64(3):204–212. doi: 10.3349/ymj.2022.0278.
  25. Namnoum AB, Hickman TN, Goodman SB, Gehlbach DL, Rock JA. *Fertility and Sterility.* 1995 Nov;64(5):898–902. doi: 10.1016/s0015-0282(16)57899-6.
  26. Bozdogan G. Recurrence of endometriosis: risk factors, mechanisms and biomarkers *Womens Health.* (2015) 11(5), 693–699.
  27. International Working Group of AAGL, ESGE, ESHRE and WES; Tomassetti C, Johnson NP, Petrozza J, Abrao MS, Einarsson JJ, Horne AW, Lee TTM, Missmer S, Vermeulen N, Zondervan KT, Grimbizis G, De Wilde RL. An **International** Terminology for Endometriosis, 2021. *Facts, Views & Vision in ObGyn.* 2021 Dec;13(4):295–304. doi: 10.52054/FVVO.13.4.036.
  28. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, King K, Kvaskoff M, Nap A, Petersen K, Saridogan E, Tomassetti C, van Hanegem N, Vulliamoz N, Vermeulen N; ESHRE Endometriosis Guideline Group. ESHRE guideline: endometriosis. *Human Reproduction Open.* 2022 Feb 26;2022(2):hoac009. doi: 10.1093/hropen/hoac009. eCollection 2022.
  29. Raffi F, Metwally M, Amer S. “The impact of excision of ovarian endometrioma on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis.” *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2012.
  30. Somigliana E, et al. “Surgical removal of endometriomas and ovarian reserve: a systematic review on serum anti-Müllerian hormone level modifications.” *Fertility and Sterility.* 2012.
  31. National Guideline Alliance (UK). Endometriosis: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2017 Sep.
  32. Qi Q, Li Y, Chen Z, Luo Z, Zhou T, Zhou J, Zhang Y, Chen S, Wang L. *Frontiers in Endocrinology.* 2025 Mar 10;16:1558271. doi: 10.3389/fendo.2025.1558271. eCollection 2025.
  33. Dongye H, Tian Y, Qi D, Du Y, Yan L. The Impact of Endometrioma on Embryo Quality in In Vitro Fertilization: A Retrospective Cohort Study. *Journal of Clinical Medicine.* 2023 Mar 21;12(6):2416. doi: 10.3390/jcm12062416.
  34. Berlanda N, Vercellini P, Fedele L. The outcomes of repeat surgery for recurrent symptomatic endometriosis. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology.* 2010 Aug;22(4):320–5. doi: 10.1097/GCO.0b013e-32833bea15.
  35. Endometriosis and infertility: a committee opinion. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Fertility and Sterility.* 2012.
  36. Lessey BA, Gordts S, Donnez O, Somigliana E, Chapron C, Garcia-Velasco JA, Donnez J. Ovarian endometriosis and infertility: in vitro fertilization (IVF) or surgery as the first approach? *Fertility and Sterility* 2018;110:1218–1226.
  37. La Marca A, Semprini M, Mastellari E, Donno V, Capuzzo M, Alboni C, Giulini S. *Human Reproduction Open.* 2025 Feb 28;2025(2):hoaf012. doi: 10.1093/hropen/hoaf012.

38. Brizek CL, Schlaff S, Pellegrini VA, Frank JB, Worrilow KC. Increased incidence of aberrant morphological phenotypes in human embryogenesis—an association with endometriosis. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 1995;12:106–112.
39. Donnez J, Nisolle M, Gillerot S, Anaf V, Clerckx-Braun F, Casanas-Roux F. Ovarian endometrial cysts: the role of gonadotropin-releasing hormone agonist and/or drainage. *Fertility and Sterility*. 1994;62(1): 63–6.
40. Muzii L, Achilli C, Lecce F, Bianchi A, Franceschetti S, Marchetti C, Perniola G, Panici PB. *Fertility and Sterility*. 2015 Mar;103(3):738-43. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.12.101.
41. J.D. Fisch, G. Sher. Sclerotherapy with 5% tetracycline is a simple alternative to potentially complex surgical treatment of ovarian endometriomas before in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*. 82 (2004), pp. 437-441
42. Rabattu A, Swierkowski-Blanchard N, Paillusson B, Driouche H, Fauconnier A, Fathallah K. *J Gynecol Obstet Human Reproduction*. 2024 Dec;53(10):102835. doi: 10.1016/j.jogoh.2024.102835.
43. Guo YH, Lu N, Zhang Y, Su YC, Wang Y, Zhang YL, Sun YP. *Contemporary Clinical Trials*. 2012 Nov;33(6):1206-10. doi: 10.1016/j.cct.2012.07.009.
44. Lee D, Kim SK, Lee JR, Jee BC. *Clinical and Experimental Reproductive*. 2020 Mar;47(1):1-11. doi: 10.5653/cerm.2019.02971.
45. Younis JS, Taylor HS. *Frontiers in Endocrinology* .2024 May 10;15:1397279. doi: 10.3389/fendo.2024.1397279.
46. Ronsini C, Iavarone I, Braca E, Vastarella MG, De Francis P, Torella M. *Medicina (Kaunas)*. 2023 Sep 11;59(9):1643. doi: 10.3390/medicina59091643
47. Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O. Continuous use of an oral contraceptive for endometriosis-associated recurrent dysmenorrhea that does not respond to a cyclic pill regimen. *Fertility and Sterility*. 2003; 80:560-563
48. Seracchioli R, Mabrouk M, Frasca C. Long-term oral contraceptive pills and postoperative pain management after laparoscopic excision of ovarian endometrioma: a randomized controlled trial. *Fertility and Sterility*. 2010; 94:464-471
49. Tanmahasamut P, Rattanachaiyanont M, Angsuwathana S. Postoperative levonorgestrel-releasing intrauterine system for pelvic endometriosis-related pain: a randomized controlled trial. *Obstetrics and Gynecology*. 2012; 119:519-526
50. Wong AY, Tang LC, Chin RK. Levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena) and Depot medroxyprogesterone acetate (Depoprovera) as long-term maintenance therapy for patients with moderate and severe endometriosis: a randomised controlled trial. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2010; 50:273-279
51. Vlahos N, Vlachos A, Triantafyllidou O. Continuous versus cyclic use of oral contraceptives after surgery for symptomatic endometriosis: a prospective cohort study. *Fertility and Sterility*. 2013; 100:1337-1342
52. **Chen I**, Veth VB, Choudhry AJ, Murji A, Zakhari A, Black AY, Agarpao C, Maas JW. Pre- and post-surgical medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane Database Systemic Review*. 2020 Nov 18;11(11):CD003678. doi: 10.1002/14651858.CD003678.pub3.
53. Zorbas KA, Economopoulos KP, Vlahos NF. Continuous versus cyclic oral contraceptives for the treatment of endometriosis: a systematic review. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2015; 292:37-43
54. Cucinella G, Granese R, Calagna G. Oral contraceptives in the prevention of endometrioma recurrence: does the different progestins used make a difference? *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2013; 288:821-827
55. Ota Y, Andou M, Yanai S. Long-term administration of dienogest reduces recurrence after excision of endometrioma. *J Endomet Pelv Pain Disord*. 2015; 7:63-67
56. Seo JW, Lee DY, Yoon BK, Choi D. The Efficacy of Postoperative Cyclic Oral Contraceptives after Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Therapy to Prevent Endometrioma Recurrence in Adolescents. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. 2017 Apr;30(2):223-227. doi: 10.1016/j.jpjag.2016.10.004. Epub 2016 Oct 12.
57. Ferrero S, Scala C, Racca A, Calanni L, Remorgida V, Venturini PL, Leone Roberti Maggiore U. *Fertility and Sterility*. 2015 May;103(5):1236-43. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.01.032.
58. Ronsini C, Iavarone I, Braca E, Vastarella MG, De Francis P, Torella M. *Medicina (Kaunas)*. 2023 Sep 11;59(9):1643. doi: 10.3390/medicina59091643.
59. Sampson, J.A. Endometrial carcinoma of the ovary, arising in endometrial tissue in that organ. *Archives of Surgery*. 1925; 10:1-72.
60. Haraguchi H, Koga K, Takamura M, Makabe T, Sue F, Miyashita M, Urata Y, Izumi G, Harada M, Hirata T, Hirota Y, Wada-Hiraike O, Oda K, Kawana K, Fujii T, Osuga Y. *Fertility and Sterility*. 2016 Nov;106(6):1432-1437.e2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.07.1077.

*Mustafa KAPLANOĞLU<sup>1</sup>*

## GİRİŞ

Endometriozis, endometriyal dokunun uterus kavitesi dışında ektopik olarak yerleşmesiyle karakterize, kronik seyirli ve östrojen bağımlı bir hastalıktır. Tüm yaş gruplarını etkileyebilen bu hastalık, yaşam kalitesini azaltan semptomlara yol açmakta; özellikle erişkin bireylerde dismenore ve pelvik ağrı en yaygın klinik bulgular arasında yer almaktadır. Her ne kadar endometriozisin etiopatogenezi tam olarak açıklığa kavuşmamış olsa da; retrograd menstruasyon, immün disfonksiyon, hormonal dengesizlikler, genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin hastalığın gelişiminde ve progresyonunda rol oynadığı düşünülmektedir. Kesin tanı yalnızca histopatolojik inceleme ile konulabilmekte olup, özellikle adolesan olgularda cerrahi girişimlere yönelik tereddütler tanının gecikmesine neden olabilmektedir. Günümüzde adolesan endometriozis olgularının tanı ve tedavi yaklaşımları büyük ölçüde erişkin popülasyondan elde edilen veriler doğrultusunda belirlenmektedir. Adolesan dönemde endometriozis sıklıkla infertilite ile ilişkilendirilmemekle birlikte, hastalığın ilerleyen yıllarda fertilite üzerindeki potansiyel olumsuz etkileri göz önünde bulundularak, erken tanı ve uygun tedavi stratejilerinin hayata geçirilmesi, üreme sağlığının korunması açısından hayati öneme sahiptir.

## PREVALANS VE EPİDEMİYOLOJİ

Endometriozisin tanısı yalnızca histopatolojik inceleme ile kesinleştirilebildiğinden, adolesanlar dâhil tüm yaş gruplarında hastalığın gerçek prevalansını saptamak zorluk arz etmektedir. Bu nedenle mevcut prevalans verileri, çoğunlukla çeşitli semptomlar nedeniyle cerrahi müdahale uygulanan hastalardan elde edilen bulgulara dayanmaktadır. Özellikle nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve düşük doz kombine oral kontraseptiflere (KOK) rağmen devam eden kronik pelvik ağrı ve dismenore şikâyeti olan adolesan bireylerde yapılan laparoskopik incelemelerde, endometriozisin görülme sıklığının %47 ila %70 arasında değiştiği bildirilmektedir (1-3). Bununla birlikte, cerrahi müdahale kararı genellikle belirli endikasyonlara dayandığı için, endometriozisin gerçek yaygınlığı bu kriterlere bağlı olarak farklılık gösterebilir. Bu durumu ortaya koyan bir sistematik derlemede; cerrahiye alınan olgularda, kronik pelvik ağrı nedeniyle %62, dismenore sebebiyle %70 ve medikal tedaviye dirençli kronik pelvik ağrı nedeniyle ise %75 oranında endometriozis saptandığı belirtilmiştir (4). Ayrıca yaklaşık 900 hastayı kapsayan çok merkezli bir çalışmada, endometriozis tanısı alan bireylerin %6,1'inin 13-21 yaş grubunda olduğu rapor edilmiştir (5).

<sup>1</sup> Doç. Dr., Medicalpark Adana Hastanesi, Prof.Dr.M.Turan Çetin Kadın Kadın Sağlığı ve Tüp Bebek Merkezi, mustafakaplanoglu@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-4658-1336

(ASRM) ve Avrupa İnsan Üremesi ve Embriyoloji Derneği (ESHRE) endometriozis tanı ve yönetim yönergelerinde ele alınmıştır.

En yaygın cerrahi sonrası kullanılan medikal tedavi seçenekleri, GnRH analogları ve KOK olarak belirlenmiştir. Seo ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği bir çalışmada, 34 adolesanın konserve cerrahisi sonrasında  $5,4 \pm 1,2$  ay boyunca GnRH agonistleri ile tedavi edilip, ardından  $47,9 \pm 29,3$  ay süreyle KOK tedavisi uygulanan vakalarda, endometrioma nüksü 6-159 aylık takip süresi sonunda %5,8 olarak rapor edilmiştir.(59) Ayrıca, endometriozis evresinin cerrahi tedavi sonrası medikal tedavi ile değişimini değerlendiren bir çalışmada, ağrı nedeniyle gerçekleştirilen ikinci cerrahilerde, hastaların %70'inde aynı rASRM evresi gözlemlenirken, %17'sinde rASRM evresinde bir aşama iyileşme, %10'unda ise rASRM evresinde bir derece ilerleme kaydedilmiştir. Ancak verilerin değerlendirilmesinde dikkat edilmesi gereken nokta cerrahilerin sadece şikayeti tekrarlayan hastalarda yapılmış olmasıdır.(60) Adolesanlarda cerrahi sonrası medikal tedavinin değerlendirilmesinde bu iki çalışma temel kaynaktır. Adolesanların önünde potansiyel uzun yaşam nedeni ile erişkinlerden elde edilen verilere göre cerrahi sonrası medikal tedavi hem hastalığın nüksünü önlemede hem de gelecek fertilitenin korunması için önerilen bir uygulamadır.

## SONUÇ

Adolesan endometriozis günümüzde beklenenden daha yüksek insidansda gözlenmektedir. Dismenore şikayeti ile gelen hastalarda erken tanı amacı ile endometriozise yönelik değerlendirme önemlidir. Günümüzde özellikle ultrasonografide endometriozis tanı kriterleri daha net ortaya konmuştur. Yetersiz kaldığı noktada MR yararlıdır. Bu şekilde hem tanı gecikmeyecek hem de özellikle gelecek fertilitesi korunabilecektir. Her geçen gün daha az yan etkisi olan ve etkin medikal tedavi seçenekleri öne çıkmakta-

dır. Cerrahi gereken vakalarda cerrahın adolesana özgü anatomik özellikleri ve endometriozis lezyon görünümünü bilmesi gerekir. Cerrahi sonrası medikal tedavi seçenekleri sıklıkla erişkinlerden gelen verilere dayanmaktadır ve adolesanlarda hangi yöntemin daha etkin olduğu hala netlik kazanmamıştır.

## KAYNAKLAR

1. Laufer MR, Goitein L, Bush M, et al. Prevalence of endometriosis in adolescent girls with chronic pelvic pain not responding to conventional therapy. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 1997;10:199–202
2. Goldstein DP, De Cholnoky C, Emans SJ. Adolescent endometriosis. *J Adolesc Health Care.* 1980;1:37–41
3. Benagiano G, Guo SW, Puttemans P, et al. Progress in the diagnosis and management of adolescent endometriosis: an opinion. *Reprod Biomed Online.* 2018;36:102–114
4. Janssen E, Rijkers AC, Hoppenbrouwers K, et al. Prevalence of endometriosis diagnosed by laparoscopy in adolescents with dysmenorrhea or chronic pelvic pain: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2013;19:570–582
5. Matalliotakis M, Goulielmos GN, Matalliotaki C, et al. Endometriosis in adolescent and young girls: report on a series of 55 cases. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2017;30:568–570
6. Dun EC, Kho KA, Morozov VV, et al. Endometriosis in adolescents. *JSLs.* 2015;19:e2015.00019
7. Martire FG, Lazzeri L, Conway F, et al. Early noninvasive diagnosis of endometriosis: dysmenorrhea and specific ultrasound findings are important indicators in young women. *Fertil Steril.* 2023;119:455–464
8. Fallon J. Endometriosis in youth. *JAMA.* 1946;131:1405–6
9. Clark AH. Endometriosis in a young girl. *J Am Med Assoc.* 1948;136(10):690
10. Lévy JM, Rosenthal R, Dellenbach P, et al. [Genital crisis in the newborn. repercussion of certain maternal or pregnancy factors on the frequency of neonatal metrorrhagia]. *Arch Fr Pediatr.* 1964;21:819–27
11. Bryant AE, Laufer MR. Fetal ovarian cysts: incidence, diagnosis and management. *J Reprod Med.* 2004;49:329–37
12. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, et al. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open.* 2022;2022(2):hoac009
13. Nnoaham KE, Webster P, Kumbang J, et al. Is early age at menarche a risk factor for endometriosis? A systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Fertil Steril.* 2012;98:702–712.e6
14. Treloar SA, Bell TA, Nagle CM, et al. Early menstrual characteristics associated with subsequent diagnosis of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202:534.e1–534.e6

15. Steinmacher S, Bösmüller H, Granai M, et al. Endometriosis in patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrome-histological evaluation of uterus remnants and peritoneal lesions. *J Clin Med.* 2022;11:6458
16. Asaturova AV, Faizullina NM, Bobkova MV, et al. Morphological features and the functional state of connective tissue of the uterine rudiments in reproductive age patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Clin Experimental Morphology.* 2020;9(4):24–30
17. Boujenah J, Salakos E, Pinto M, et al. Endometriosis and uterine malformations: infertility may increase severity of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;96:702–706
18. Brosens I, Gargett CE, Guo SW, et al. Origins and progression of adolescent endometriosis. *Reprod Sci.* 2016;23:1282–1288
19. Malinak LR, Buttram VC Jr., Elias S, et al. Heritage aspects of endometriosis. II. Clinical characteristics of familial endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1980;137:332–337
20. Yang Y, Wang Y, Yang J, et al. Adolescent endometriosis in China: a retrospective analysis of 63 cases. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2012;25:295–299
21. DiVasta AD, Vitonis AF, Laufer MR, Missmer SA. Spectrum of symptoms in women diagnosed with endometriosis during adolescence vs adulthood. *Am J Obstet Gynecol.* 2018 Mar;218(3):324.e1–324.e11. doi: 10.1016/j.ajog.2017.12.007.
22. Greene R, Stratton P, Cleary SD, et al. Diagnostic experience among 4,334 women reporting surgically diagnosed endometriosis. *Fertil Steril.* 2009;91:32–39
23. Kaplanoglu M, Cetin C, Kaplanoglu D, et al. Adölesan Endometriozis. *Turkish Journal of Reproductive Medicine and Surgery.* 2020;4(1):29–38
24. ACOG Committee Opinion No. 760. Dysmenorrhea and endometriosis in the adolescent. *Obstet Gynecol.* 2018;132:e249–58
25. Martire FG, Lazzeri L, Conway F, et al. Adolescence and endometriosis: symptoms, ultrasound signs and early diagnosis. *Fertil Steril.* 2020;114:1049–1057
26. Seckin B, Ates MC, Kirbas A, et al. Usefulness of hematological parameters for differential diagnosis of endometriomas in adolescents/young adults and older women. *Int J Adolesc Med Health.* 2018 Sep 26;33(2). doi: 10.1515/ijamh-2018-0078.
27. Albee RB Jr, Sinervo K, Fisher DT. Laparoscopic excision of lesions suggestive of endometriosis or otherwise atypical in appearance. *J Minim Invasive Gynecol.* 2008;15(1):32–7
28. Özyer S, Uzunlar Ö, Özcan N, et al. Endometriomas in adolescents and young women. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2013;26(3):176–9
29. Suvitie PA, Hallamaa MK, Matomäki JM, et al. Prevalence of pain symptoms suggestive of endometriosis among Finnish adolescent girls (TEENMAPS study). *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2016;29:97–103
30. Zannoni L, Giorgi M, Spagnolo E, et al. Dysmenorrhea, absenteeism from school, and symptoms suspicious for endometriosis in adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2014;27:258–265
31. Söderman L, Edlund M, Marions L. Prevalence and impact of dysmenorrhea in Swedish adolescents. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019;98:215–221
32. Smorgick N, Marsh CA, As-Sanie S, et al. Prevalence of pain syndromes, mood conditions, and asthma in adolescents and young women with endometriosis. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2013;26:171–175
33. Ventolini G, Horowitz GM, Long R. Endometriosis in adolescence: a long-term follow-up fecundability assessment. *Reprod Biol Endocrinol.* 2005;3:14
34. Audebert A, Lecointre L, Afors K, et al. Adolescent endometriosis: report of a series of 55 cases with a focus on clinical presentation and long-term issues. *J Minim Invasive Gynecol.* 2015;22:834–840
35. Chapron C, Lafay-Pillet MC, Monceau E, et al. Questioning patients about their adolescent history can identify markers associated with deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril.* 2011;95:877–88
36. Galinkin J, Koh JL. Recognition and management of iatrogenically induced opioid dependence and withdrawal in children. *Pediatrics.* 2014;133:152–5
37. Allen C, Hopewell S, Prentice A, Gregory D. Nonsteroidal antiinflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *Cochrane Data-base of Systematic Reviews* 2009, Issue 2
38. Marjoribanks J, Ayeleke RO, Farquhar C, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(7):CD001751
39. Proctor M, Farquhar C. Diagnosis and management of dysmenorrhoea. *BMJ.* 2006;332(7550):1134–8
40. Brown J, Crawford TJ, Datta S, et al. Oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;5:CD001019
41. Harada T, Momoeda M, Taketani Y, et al. Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis. *Fertil Steril.* 2008;90:1583–1588
42. Zorbas KA, Economopoulos KP, Vlahos NF. Continuous versus cyclic oral contraceptives for the treatment of endometriosis. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;292:37–43
43. Olive DL. Medical therapy of endometriosis. *Semin Reprod Med.* 2003;21(2):167–78
44. Practice bulletin no. 114: management of endometriosis. *Obstet Gynecol.* 2010;116:223–236
45. Brown J, Kives S, Akhtar M. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;CD002122
46. Flores VA, Vanhie A, Dang T, et al. Progesterone receptor status predicts response to progestin therapy in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103:4561–4568
47. Chronic Pelvic Pain: ACOG Practice Bulletin, Number 218. *Obstet Gynecol.* 2020;135(3):e98–e109
48. Gallagher JS, Missmer SA, Hornstein MD, et al. Long-term effects of gonadotropin-releasing hormone agonists and add-back in adolescent endometriosis. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2018;31:376–381
49. Sadler Gallagher J, Feldman HA, Stokes NA, et al. The effects of gonadotropin-releasing hormone agonist combined with add-back therapy on quality of life for

- adolescents with endometriosis. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2017;30:215–222
50. DiVasta AD, Feldman HA, Sadler Gallagher J, et al. Hormonal add-back therapy for females treated with gonadotropin-releasing hormone agonist for endometriosis. *Obstet Gynecol.* 2015;126:617–627
  51. Ashfaq S, Pellegrini MV, Can AS. Danazol. In: StatPearls [Internet]. 2024
  52. Laufer MR, Sanfilippo J, Rose G. Adolescent endometriosis: diagnosis and treatment approaches. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2003;16(suppl 3):S3–S11
  53. Shi J, Tan X, Feng G, et al. Research advances in drug therapy of endometriosis. *Front Pharmacol.* 2023;14:1199010
  54. Chwalisz K. Clinical development of the oral gonadotropin-releasing hormone antagonist elagolix. *F S Rep.* 2023;4(2 Suppl):65–72
  55. Nothnick WB. The emerging use of aromatase inhibitors for endometriosis treatment. *Reprod Biol Endocrinol.* 2011;9:87
  56. Abbott J, Hawe J, Hunter D, et al. Laparoscopic excision of endometriosis: a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril.* 2004;82:878–884
  57. Tandoi I, Somigliana E, Riparini J, et al. High rate of endometriosis recurrence in young women. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2011;24:376–379
  58. Berlanda N, Vercellini P, Fedele L. The outcomes of repeat surgery for recurrent symptomatic endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2010;22(4):320–5
  59. Seo JW, Lee DY, Yoon BK, et al. The efficacy of postoperative cyclic oral contraceptives after gonadotropin-releasing hormone agonist therapy to prevent endometrioma recurrence in adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2017;30:223–227
  60. Doyle JO, Missmer SA, Laufer MR. The effect of combined surgical-medical intervention on the progression of endometriosis in an adolescent and young adult population. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2009;22:257–263

Havva Sevde TAHA<sup>1</sup>  
Çağlar ÇETİN<sup>2</sup>

## GİRİŞ

Over kistleri, jinekolojik pratiğin en sık karşılaşılan lezyonları arasında yer almaktadır. Ovaryan kitleler; basit fonksiyonel kistlerden malign tümörlere kadar geniş bir yelpazede farklı morfolojik yapılarda görülebilir. Kadınların yaklaşık %8-18 'i yaşamları boyunca en az bir kez over kisti tanısı almaktadır (1). Her yaş grubunda izlenebilmekle birlikte, over kistleri en sık üreme çağındaki kadınlarda tespit edilir. Morfolojik yapısına bağlı olarak semptom verebilirler ama over kistlerinin büyük bir kısmı rastlantısal olarak saptanır. Bununla birlikte, bazı durumlarda acil jinekolojik müdahale gerektiren klinik tablolar ortaya çıkabilir. Hızlı müdahale gerektiren başlıca komplikasyonlar; **hemorajik kistler, ovaryan torsiyon ve kist rüptürüdür.**

Ovaryan lezyonlar, temel olarak **benign ve malign** özellik gösteren kitleler olarak iki ana gruba ayrılır. Üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen benign over kistik lezyonu, **fonksiyonel kistlerdir** (2). Çoğu zaman asemptomatik seyreden bu lezyonların yönetimi; hastanın yaşı, tümör belirteç düzeyleri ve kist büyüklüğüne göre bireyselleştirilir.

Dermoid kistler, diğer adıyla **matür kistik teratomlar**, tüm over neoplazilerinin arasında yaklaşık %20 oranında izlenir (3). En sık tanısı 20 ile 40 yaş döneminde almaktadır (4). Dermoid kistler, germ hücrelerinin her üç tabakasından (**ektoderm, mezoderm, endoderm**) köken alan kompleks yapılar içerirler. Her ne kadar çoğunlukla benign seyretse de, dermoid kistlerin yaklaşık %1 'inde malign transformasyon riski bulunmaktadır (5).

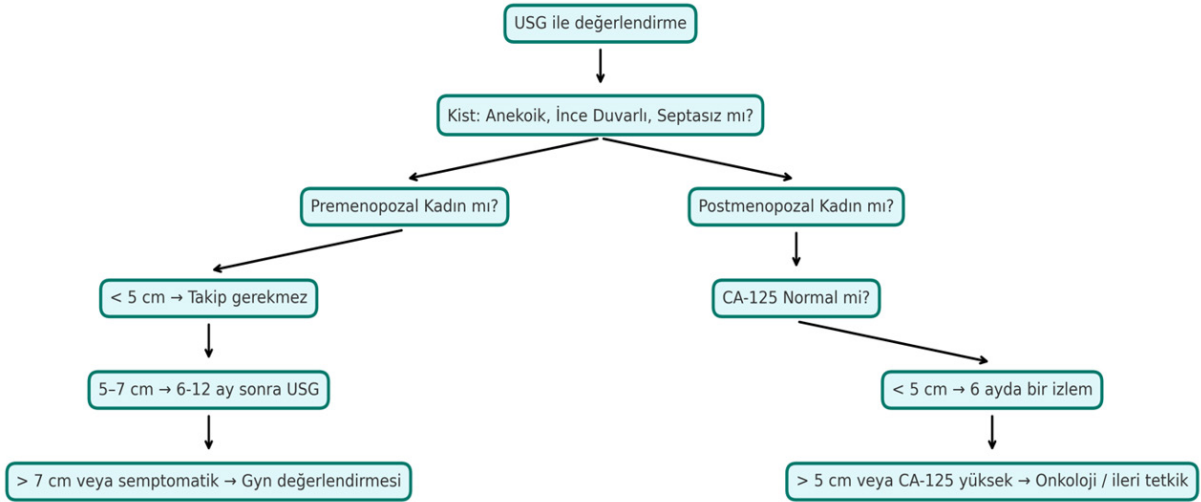
Tüm ovaryan kitlelerin tanısında ilk basamak görüntüleme yöntemi **ultrasonografidir**. Ultrasonografide elde edilen bulgular doğrultusunda, ihtiyaç duyulması halinde **bilgisayarlı tomografi (BT)** veya **manyetik rezonans görüntüleme (MRG)** gibi ileri görüntüleme yöntemleri kullanılabilir (6). Ovaryan kistlerin klinik yönetimi ve tedavisi; kistin boyutu, görüntüleme bulguları ve hastanın klinik özellikleri dikkate alınarak belirlenir.

## MATUR KİSTİK TERATOM (DERMOİD KİST)

Teratomlar, germ hücrelerinden köken alan benign kistik tümörlerdir. Over teratomları histolojik olarak üç gruba ayrılır: **monodermal teratomlar, immatur teratomlar ve matür kistik**

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, hsevdeislek@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-9998-4948

<sup>2</sup> Doç. Dr., LİV Hospital Vadistanbul, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, drcağlarcetin@outlook.com, ORCID iD: 0000-0001-6733-592X



Görsel 3: Hemorajik kist ve Basit kist

Tedavi seçenekleri değerlendirilirken en önemli parametre hasta yaşı ve kistin büyüklüğüdür.

Kadın yaşı over kistleri için bağımsız bir risk faktörüdür bu sebeple postmenopozal kadınlarda malignite riskinin yüksek olduğu unutulmamalıdır (26).

Basit over kistleri üreme çağı döneminde ki kadınlarda eğer 10 cm ve altında ve asemptomatikse konservatif tedavi uygulanır. Aralıklı USG takipleri ile kistlerin spontan regresyonu takip edilir. Bazı görüşler oral kontraseptif tedavinin kist üzerinde gonadotropinleri baskılayarak kistin büyümesini engellediği ve rezolusyonu sağladığını savunur. Torsiyon ya da hemorajik kist rüptürü gibi akut komplikasyonun olduğu durumlarda acil cerrahi tedavi yapılır. Cerrahi yöneme hastanın kliniğine ve hemodinamisine göre karar verilir.

## KAYNAKLAR

- Greenlee RT, Kessel B, Williams CR, et al. Prevalence, incidence, and natural history of simple ovarian cysts among women >55 years old in a large cancer screening trial. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202:373.e1-e9.
- Grimes DA, Jones LB, Lopez LM, Schulz KF. Oral contraceptives for functional ovarian cysts. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (4):CD006134. doi: 10.1002/14651858.CD006134.pub5
- Stany MP, Hamilton CA. Benign disorders of the ovary. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2008 Jun;35(2):271-84, ix. doi: 10.1016/j.ogc.2008.03.004. PMID: 18486841.
- Deguchy Q, Fananapazir G, Corwin M, Lamba R, Gerscovich E & McGahan J . Benign rapidly growing ovarian dermoid cysts. *J Diagn Med Sonogr.* 33(1) 71 - 74 2017. DOI: 10.1177/8756479316664313
- Moraru L, Mitranovici MI, Chiorean DM, Coroş M, Moraru R, Oală IE & Turdean SG . Immature teratoma: Diagnosis and management-a review of the literature. *Diagnostics (Basel).* 13(9) 1516 2023. DOI: 10.3390/diagnostics13091516
- Ross EK, Kebria M. Incidental ovarian cysts: when to reassure, when to reassess, when to refer. *Cleve Clin J Med* 2013; 80:503-514.
- Rha SE, Byun JY, Jung SE, Kim HL, Oh SN, Kim H et al (2004) Atypical CT and MRI manifestations of mature ovarian cystic teratomas. *AJR* 183:743-750
- Westhoff C, Pike M, Vessey M. Benign ovarian teratomas: a population-based case-control study. *Br J Cancer.* 1988;58(1):93-98. doi:10.1038/bjc.1988.171
- Ismail SR (2005) An evaluation of the incidence of right-sided ovarian cystic teratomas visualized on sonograms. *JDMS* 21:336-342
- Park SB, Kim JK, Kim K, Cho K (2008) Imaging findings of complications and unusual manifestations of ovarian neoplasms. *RadioGraphics* 28:969-983
- Linder D, McCaw BK, Hecht F. Parthenogenic origin of benign ovarian teratomas. *N Engl J Med.* 1975 Jan 09;292(2):63-6. [PubMed]
- Outwater EK, Siegelman ES, Hunt JL. Ovarian teratomas: tumor types and imaging characteristics. *Radiographics.* 2001 Mar-Apr;21(2):475-90
- Chen VW, Ruiz B, Killeen JL, Cote TR, Wu XC, Correa CN (2003) Pathology and classification of ovarian tumors. *Cancer Suppl* 97: 2631-2642
- Ayhan A, Bukulmez O, Genc C, Karamursel BS, Ayhan A. Mature cystic teratomas of the ovary: case series

- from one institution over 34 years. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000 Feb;88(2):153-7
15. Srisajjakul S, Prapaisilp P, Bangchokdee S. Imaging features of unusual lesions and complications associated with ovarian mature cystic teratoma. *Clin Imaging.* 2019 Sep-Oct;57:115-123.
  16. Rim SY, Kim SM, Choi HS. Malignant transformation of ovarian mature cystic teratoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2006 Jan-Feb;16(1):140-4
  17. Gadducci A, Giuliani D, Cosio S, Lissoni A, Ferrero AM, Landoni F. Clinical Outcome of Patients With Malignant Tumors Associated With Mature Cystic Teratomas of the Ovary: A Retrospective Multicenter Italian Study. *Anticancer Res.* 2019 May;39(5):2513-2517.
  18. Caspi B, Appelman Z, Rabinerson D, Zalel Y, Tulandi T, Shoham Z. The growth pattern of ovarian dermoid cysts: a prospective study in premenopausal and postmenopausal women. *Fertil Steril.* 1997 Sep;68(3):501-5. doi: 10.1016/s0015-0282(97)00228-8. PMID: 9314922.
  19. Terzic M, Aimagambetova G, Norton M, Della Corte L, Marín-Buck A, Lisón JF, Amer-Cuenca JJ, Zito G, Garzon S, Caruso S, Rapisarda AMC, Cianci A. Scoring systems for the evaluation of adnexal masses nature: current knowledge and clinical applications. *J Obstet Gynaecol.* 2021 Apr;41(3):340-347.
  20. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Gynecology. Practice Bulletin No. 174: Evaluation and Management of Adnexal Masses. *Obstet Gynecol.* 2016 Nov;128(5):e210-e226
  21. Levine D, Brown DL, Andreotti RF, Benacerraf B, Benson CB, Brewster WR, Coleman B, Depriest P, Doubilet PM, Goldstein SR, Hamper UM, Hecht JL, Horrow M, Hur HC, Marnach M, Patel MD, Platt LD, Puscheck E, Smith-Bindman R. Management of asymptomatic ovarian and other adnexal cysts imaged at US: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement. *Radiology.* 2010 Sep;256(3):943-54. doi: 10.1148/radiol.10100213. Epub 2010 May 26. PMID: 20505067; PMCID: PMC6939954.
  22. Özçelik B, Yilmazer M, Kaya C, Karali B, Ortaç F. Over Kistlerinde Cerrahi;Ama Ne Zaman-Nasil?. *J Clin Obstet Gynecol.* 2001;11(1):52-58.
  23. Bozdog, G., et al., The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2016. 31(12): p. 2841-2855
  24. Strachowski LM, Jha P, Phillips CH, Blanchette Porter MM, Froyman W, Glanc P, Guo Y, Patel MD, Reinhold C, Suh-Burgmann EJ, Timmerman D, Andreotti RF. O-RADS US v2022: An Update from the American College of Radiology's Ovarian-Adnexal Reporting and Data System US Committee. *Radiology.* 2023 Sep;308(3):e230685. doi: 10.1148/radiol.230685. PMID: 37698472.
  25. Bottomley C, Bourne T. Diagnosis and management of ovarian cyst accidents. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2009 Oct;23(5):711-24
  26. Mobeen S, Apostol R. Ovarian Cyst. [Updated 2023 Jun 5]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560541/>

# Borderline ve Malign Over Tümörlü İnfertil Hastaların Yönetimi

Ahmet Barış GÜZEL<sup>1</sup>

## GİRİŞ

Borderline over tümörlerinin(BOT) üçte birinden fazlası ve malign epitelyal tümörlerin yaklaşık %6'sı 40 yaş altı kadınlarda görülmektedir. BOT tanısı vakaların %78–82'sinde ve malign over tümörlerinin yaklaşık % 17'sinde evre I'de tanı konulmaktadır. Özellikle bu kohortta fertilitate, uygun olgularda korunmalıdır. (1,2). Fertilitate arzusu bulunan bir jinekolojik hastada tedavide standart tedavinin ne olduğu gözden geçirilmelidir. Hastalığın evresi, potansiyel ve prognostik risk faktörleri gözönüne alınmalıdır. Hastaya mutlak bir şekilde fertilitate koruyucu yaklaşımların standart bir yaklaşım olmadığı ve olası riskler için bilgilendirme yapılmalı ve tedavi için onamları alınmalıdır. Düşük risk özellikleri taşıyan hastalarda en azından bir over (veya bir kısmı) ile uterus bırakılmalıdır. Major jinekolojik cerrahi geçiren hastalardan ortaya çıkan intraabdominal yapışıklıklar süreçte tubal faktöre bağlı infertilite nedeni olabilmektedir. Borderline over tümörleri ve malign over tümörleri de uygun olgularda serviks ve endometrium kanserinde olduğu gibi fertilitate koruyucu yaklaşımların uygulanabildiği alanlardır.

## BORDERLINE OVER TÜMÖRÜNDE FERTİLİTENİN KORUNMASI

*Borderline over* tümörleri (BOT'lar), ilk kez 1929 yılında Taylor (1) tarafından “yarı malign hastalık” (semimalign hastalık) olarak tanımlanan bir grup over neoplazisidir. Borderline over tümörleri (BOT), epitelyal over tümörlerinin ayrı bir tanı kategorisi olarak kabul edilmiştir (3,4). Histolojik tipler arasında en yaygın olan **seröz tümörler** yer alır; bunun yanı sıra **müsinöz, endometrioid, berrak hücreli ve transizyonel hücreli (veya Brenner)** tümörler de bulunur. Son üç histolojik tip oldukça **nadir** görülmektedir. Bu tümörler, hücrel proliferasyon, papillaların epitel tabakasında tabakalaşma, nükleer atipi ve mitotik aktivite gibi malign tümör özelliklerini taşırlar; ancak stromal invazyon göstermezler (5). Borderline over tümörleri, tüm over epitelyal tümörlerinin yaklaşık %10–20'sini oluşturur Her yıl 100.000 kadından yaklaşık 2.5 ila 5.5'ine borderline over tümörü (BOT) tanısı konulmaktadır (6, 7). Amerika'da yaklaşık **3000 kadına borderline over tümörü** tanısı konmaktadır(8).

Benign ve borderline over tümörleri olan hastalarda fertilitenin korunması dikkate alınmalıdır, çünkü bu tümörler over kanserlerinden daha genç yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Günümüzde, annelik arzusu giderek daha ileri yaşlara ertelen-

<sup>1</sup> Prof. Dr., Özel Muayenehane, ORCID iD: 0000-0002-9498-7592  
DOI: 10.37609/akya.3886. c5056

Kanser hastalarında fertilité koruma seçenekleri arasında, yerleşik yöntemler olarak **oosit**, **embriyo** ve **over dokusu dondurulması** ile deneysel bir yöntem olarak **oositlerin in vitro matürasyonu**(IVM) yer almaktadır. Oosit ve embriyo dondurma, üreme çağındaki kanser tanılı kadınlarda doğurganlığın korunmasına yönelik başlıca stratejiler arasında yer almaktadır; zira bu yöntemler, gonadotoksik kemoterapiye başlanmadan ya da overin cerrahi olarak çıkarılmasından önce sağlıklı oositlerin elde edilmesine olanak tanıyabilmektedir.

Embriyo dondurma, işlem için gereken süre göz önünde bulundurulduğunda, terapötik aciliyetin olmadığı durumlarda tercih edilebilecek bir alternatif yöntemdir. Ancak, yetersiz over yanıtları nedeniyle kemoterapi sonrasında overlerin uyarılması ya da bu işlemin uygulanması önerilmemektedir (35).

Oosit dondurma, kanser hastalarında fertilitenin korunmasına yönelik ilk önerilen yöntemdir ve yalnızca kanser tedavisini 2-3 hafta erteleyebilecek durumda olan ve/veya over stimülasyonuna kontrendikasyonu bulunmayan hastalar için endikedir. Erkek partneri olmayan, sperm donasyonunu kabul etmeyen ya da embriyo dondurma konusunda itirazları olan postpubertal kadınlar için geçerli bir seçenektir. Ancak, over stimülasyonu gerektirdiğinden, oosit dondurma prepubertal kız çocukları için uygun bir yöntem değildir(36).

Oosit dondurma, tedavisini erteleyemeyen kadınlar, östrojene duyarlı tümörü olan hastalar, prepubertal kız çocukları ve oosit toplanması sırasında enfeksiyon, kanama ya da kanser hücrelerinin yayılması açısından yüksek risk taşıyan hastalar için endike değildir (37,38).

Sonuç olarak over kanserde fertilité koruyucu cerrahi (FSS), mümkünse uterusun ve karşı (sağlıklı) overin korunması yoluyla hastaların üreme seçeneklerini sürdürmeyi amaçlar ancak bu karar, olası riskler konusunda hasta ile ayrıntılı bir şekilde görüşüldükten sonra verilmelidir. Avrupa Jinekolojik Onkoloji Derneği (ESGO) ve

Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği (ESMO) kılavuzlarına göre, bu konservatif yaklaşım çoğunlukla hastalığın tek overle sınırlı olduğu hastalarla sınırlıdır; en uygun adaylar ise en iyi prognoza sahip olan hastalardır (39,40). Evre IA histotipe sahip hastalar ile unilateral over tutulumu ve uygun histopatolojik özellikler (örneğin düşük dereceli tümörler) gösteren evre IC1-2 olgularında, diğer önerilen cerrahi evreleme işlemleriyle birlikte karşı overin ve uterusun korunması mümkün olabilmektedir(41). Erken evre over kanseri olan kadınlarda doğurganlığı koruyucu cerrahi, %9 ile %29 arasında nüks oranları, %83 ile %100 arasında 5 yıllık sağkalım oranları ve karşı overde %5 oranında nüks ile ilişkilidir(42). Eğer unilateral (tek taraflı) bir lezyon saptanır ve karşı over tamamen normal görünüyorsa, gizli malignite riski %3'ün altındadır; bu nedenle bu overden biyopsi alınmasından kaçınılmalıdır, çünkü bu durum yapışıklık oluşumu veya azalan over rezervi nedeniyle doğurganlığın azalmasına yol açabilir(42,43).

## KAYNAKLAR

1. Trillsch F, Mahner S, and Ruetzel J, *et al* (2010) Clinical management of borderline ovarian tumors *Expert Rev Anticancer Ther* 10(7)n 1115-1124 <https://doi.org/10.1586/era.10.90> PMID: 20645700
2. du Bois A, Ewald-Riegler N, and de Gregorio N, *et al* (2013) Borderline tumours of the ovary: a cohort study of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Study Group *Eur J Cancer* 49(8) 1905-1914 <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.01.035> PMID: 23490647
3. Taylor HC. Malignant and semi malignant tumours of the ovary. *Surg Gynecol Obstet* 1929;48:240-338.
4. Scully RE. World Health Organization classification and nomenclature of ovarian cancer. *Natl Cancer Inst Monogr* 1975;42:5-7.
5. Asc G. Serous and mucinous borderline (low malignant potential) tumours of the ovary. *Am J Clin Pathol* 2005;123:S13-57.
6. Skirnisdottir I, Garmo H, Wilander E, Holmberg L. Borderline ovarian tumors in Sweden 1960-2005: trends in incidence and age at diagnosis compared to ovarian cancer. *Int J Cancer*. 2008;123(8):1897-901. <https://doi.org/10.1002/ijc.23724>.
7. Trope CG, Kaern J, Davidson B. Borderline ovarian tumours. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2012;26(3):325-36. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2011.12.006>.

8. Harter P, Gershenson D, Lhomme C et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for ovarian tumors of low malignant potential (borderline ovarian tumors). *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:S5–8.
9. Lesieur B, Kane A, Duvillard P et al. Prognostic value of lymph node involvement in ovarian serous borderline tumors. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:438.e1–7.
10. Gershenson DM, Silva EG, Tortolero-Luna G, et al. Serous borderline tumours of the ovary with noninvasive peritoneal implants. *Cancer* 1998;83(10):2157e63.
11. Fotopoulou C, Schumacher G, Schefold JC, et al. Systematic evaluation of the intraoperative tumour pattern in patients with borderline tumour of the ovary. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19(9):1550e5.
12. Winter WE, Kucera PR, Rodgers W, et al. Surgical staging in patients with ovarian tumours of low malignant potential. *Obstet Gynecol* 2002;100(4):671e6.
13. Guvenal T, Dursun P, Hasdemir PS, et al. Effect of surgical staging on 539 patients with borderline ovarian tumours: a Turkish Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2013;131(3):546e50.
14. Rao GG, Skinner E, Gehrig PA, et al. Surgical staging of ovarian low malignant potential tumours. *Obstet Gynecol* 2004;104(2):261e6.
15. National Comprehensive Cancer Network NCCN. Guidelines version 2.2011 epithelial ovarian cancer fallopian tube cancer primary peritoneal cancer 12, 2011.
16. Weinstein D, Polishuk WZ. The role of wedge resection of the ovary as a cause for mechanical sterility. *Surg Gynecol Obstet* 1975;141:417–8.
17. Morice P, Camatte S, El Hassan J, Pautier P, Duvillard P, Castaigne D. Clinical outcomes and fertility after conservative treatment of ovarian borderline tumors. *Fertil Steril* 2001;75:92–6.
18. Fang et al. The impact of clinicopathologic and surgical factors on relapse and pregnancy in young patients (≤40 years old) with borderline ovarian tumors *BMC Cancer* (2018) 18:1147 <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4932-2>
19. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209–249.
20. Yi M, Li T, Niu M, et al. Epidemiological trends of women's cancers from 1990 to 2019 at the global, regional, and national levels: a population-based study. *Biomarker research*. 2021;9(1):55–55.
21. American Cancer Society. Ovarian cancer. <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8773.00.pdf>.
22. Kim S-Y, Lee JR. Fertility preservation option in young women with ovarian cancer. *Future Oncol*. 2016;12(14):1695–1698.
23. Zapardiel I, Diestro MD, Aletti G. Conservative treatment of early stage ovarian cancer: oncological and fertility outcomes. *Eur J Surg Oncol* 2014;40:387–393.
24. Kajiyama H, Suzuki S, Niimi K, et al. Oncologic and reproductive outcomes of cystectomy as a fertility-sparing treatment for early-stage epithelial ovarian cancer. *Int J Clin Oncol* 2019;24:857–862.
25. Ohara T, Kuji S, Takenaga T, et al. Current state of fertility preservation for adolescent and young adult patients with gynecological cancer. *Int J Clin Oncol* 2022;27:25–34.
26. Gouy S, Saidani M, Maulard A, et al. Staging surgery in early-stage ovarian mucinous tumors according to expansile and infiltrative types. *Gynecol Oncol Rep* 2017;22:21–25.
27. Li T, Liu Y, Xie S, Wang H. Systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy during fertility-sparing surgery in patients with early-stage epithelial ovarian cancer: a retrospective study. *Front Oncol* 2022;12:913103.
28. Minig L, Heitz F, Cibula D, et al. Patterns of lymph node metastases in apparent stage I low-grade epithelial ovarian cancer: a multicenter study. *Ann Surg Oncol* 2017;24:2720–2726.
29. Stewart K, Campbell S, Frumovitz M, et al. Fertility considerations prior to conservative management of gynecologic cancers. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31:339–344.
30. Ray-Coquard I, Morice P, Lorusso D, et al. Non-epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018;29:iv1–iv18.
31. Mahdi H, Swensen RE, Hanna R, et al. Prognostic impact of lymphadenectomy in clinically early stage malignant germ cell tumour of the ovary. *Br J Cancer* 2011;105:493–497.
32. Bergamini A, Luisa FM, Dellino M, et al. Fertility sparing surgery in sex-cord stromal tumors: oncological and reproductive outcomes. *Int J Gynecol Cancer* 2022;32:1063–1070.
33. Karalok A, Turan T, Ureyen I, et al. Prognostic factors in adult granulosa cell tumor: a long follow-up at a single center. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26:619–625.
34. Nasioudis D, Kanninen TT, Holcomb K, et al. Prevalence of lymph node metastasis and prognostic significance of lymphadenectomy in apparent early-stage malignant ovarian sex cord-stromal tumors. *Gynecol Oncol* 2017;145:243–247.
35. Whyte JS, Hawkins E, Rausch M, et al. In vivo oocyte retrieval in a young woman with ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2014;124:484–6.
36. Lambertini M, Del Mastro L, Pescio MC, et al. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. *BMC Med* 2016;14:1.
37. Mahajan N. Fertility preservation in female cancer patients: an overview. *J Hum Reprod Sci*. 2015;8(1):3–13.
38. Dolmans MM. Recent advances in fertility preservation and counseling for female cancer patients. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018;18(2):115–120.
39. Morice P, Camatte S, El Hassan J, et al. Clinical outcomes and fertility after conservative treatment of ovarian borderline tumors. *Fertil Steril* 2001;75:92–96.
40. Ditto A, Martinelli F, Lorusso D, et al. Fertility sparing surgery in early stage epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol* 2014;25:320–327.
41. Fruscio R, Corso S, Ceppi L, et al. Conservative management of early-stage epithelial ovarian cancer:

- results of a large retrospective series. *Ann Oncol*. 2013;24(1):138-144.
42. Lambertini M, Ginsburg ES, Partridge AH. Update on fertility preservation in young women undergoing breast cancer and ovarian cancer therapy. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2015;27(1):98-107.
43. McKenzie ND, Kennard JA, Ahmad S. Fertility preserving options for gynecologic malignancies: a review of current understanding and future directions. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;132:116-124.

*Batuhan ASLAN*<sup>1</sup>  
*Meltem SÖNMEZER*<sup>2</sup>  
*Murat SÖNMEZER*<sup>3</sup>

## GİRİŞ

Fertilite koruyucu yöntemler, üreme yeteneği riski altında olan bireylerin gelecekte çocuk sahibi olabilmelerini sağlamak amacıyla giderek artan önemde multidisipliner bir alan haline gelmiştir. Kanser, metabolik, hematolojik ve genetik hastalıkları da içeren bazı sistemik hastalıklar ve üreme potansiyelinin yaşa bağlı azalması gibi durumlarda fertilite prezervasyonu kritik bir rol oynamaktadır. Bu kitap bölümü, ilişkili uzmanlara fertilite koruma yöntemlerinin avantaj, dezavantaj ve uygulanabilirliğini güncel literatür doğrultusunda kapsamlı şekilde sunmayı hedeflemektedir.

## OOSİT KRİYOPREZERVASYONU

Oosit kriyoprezervasyonu, fertilite koruma amacıyla en sık tercih edilen yöntemlerden biri haline gelmiştir. Yaygın kullanımı, vitrifikasyon tekniğinin tanımlanması ve ilk sağlıklı doğumun 1999 yılında gerçekleşmesiyle başlamıştır. 2013 yılında Amerikan Üreme Tıbbı Derneği (ASRM) bu yöntemi “deneysel” sınıflandırmasından çı-

karmış ve oosit dondurma dünya çapında yaygın kullanılan bir yöntem haline gelmiştir (1). Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü ülkelerinde doğum yaşı giderek artmakta ve çoğu ülkede 30 yaşın üzerine çıkmaktadır (2). Partner eksikliği, planlanmış oosit kriyoprezervasyonunun en yaygın nedenlerinden biridir (3). Oosit kriyoprezervasyonu, etik ve yasal sorunları en alt düzeye indirmesi, partner onayına gereksinim duymaması ve üreme yeteneğini güvence altına alması gibi avantajları nedeniyle embriyo kriyoprezervasyonuna göre tercih edilebilmektedir. Oosit kriyoprezervasyonunda ilk adım kontrollü overyan stimülasyondur (KOS). Foliküller geliştiğinde, oositler ultrason rehberliğinde aspirasyon ile toplanır. Oositler kısa sürede kümülüs hücrelerinden arındırılır ve kriyoprezervasyona tabi tutulur. Yavaş soğutma ve vitrifikasyon olmak üzere iki temel kriyoprezervasyon yöntemi vardır (4). Günümüzde vitrifikasyon yaygın olarak kullanılmakta olup, daha yüksek sağkalım ve canlı doğum oranları, daha düşük buz kristali oluşumu riski ve işlem hızının yüksekliği nedeniyle tercih edilmektedir (4). Günümüzde neredeyse tüm üreme merkezleri oosit kriyoprezervasyon-

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Ankara Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., drbatuhanaslan@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-0785-0919

<sup>2</sup> Doç. Dr., Lokman Hekim Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., meltemsonmezer@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-5363-474X

<sup>3</sup> Prof. Dr., Ankara Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., msonmezer@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-6101-1414

jinekoloji ve psikolojik destek bir arada sunulmalıdır. Danışmanlık eksikliği, ilerleyen yaşlarda hastalarda daha yüksek pişmanlık duygusuna yol açabilmektedir

## ERKEKLERDE FERTİLİTE PREZERVASYONU

Sperm kriyoprezervasyonu 1950'lerden bu yana başarıyla uygulanmakta olup, dondurulmuş sperm kullanımı taze spermle karşılaştırıldığında benzer canlı doğum oranları sağlamaktadır (60) (61). Malignite tedavisi öncesinde tüm erkek hastalara fertilitte kaybı riski ve doğurganlık koruma seçenekleri hakkında danışmanlık sunulması önerilir ve bu danışmanlığın bir fertilitte uzmanı ürolog tarafından verilmesi uygundur (14). Postpubertal erkeklerde sperm kriyoprezervasyonu standart fertilitte koruma yöntemidir. Çoğu postpubertal erkek hastada ejakülasyon ile semen toplama başarılı şekilde gerçekleştirilebilir ve bu işlem gonadotoksik tedavi başlamadan önce yapılmalıdır. İdeal olarak, yeterli sayıda sperm sağlamak amacıyla iki ya da üç örnek alınması önerilir. Sperm kriyoprezervasyonu yapan hastalara örnek kalitesi ve gelecekte kullanım potansiyeli hakkında bilgilendirme yapılmalıdır. Ayrıca kanserli erkeklerde tedavi öncesi dönemde bile semen parametrelerinde bozulmalar görülebileceği ve bunun hipotalamo-hipofizer-gonadal aks bozukluğu, immün yanıtlar, ateş ve yetersiz beslenmeye bağlı gelişebileceği unutulmamalıdır (62). Prepubertal dönemde testiküler doku dondurulması standardize edilmemiş deneysel olarak kabul edilen bir yöntemdir.

## KAYNAKLAR

1. OOCYTE M. Mature oocyte cryopreservation: a guideline. *Fertility and sterility*. 2013;99(1):37-43.
2. Cascante SD, Berkeley AS, Licciardi F, McCaffrey C, Grifo JA. Planned oocyte cryopreservation: the state of the ART. *Reproductive BioMedicine Online*. 2023;47(6):103367.
3. Tsafirir A, Holzer H, Miron-Shatz T, Eldar-Geva T, Gal M, Ben-Ami I, et al. 'Why have women not returned to use their frozen oocytes?': a 5-year follow-up of women

- after planned oocyte cryopreservation. *Reproductive BioMedicine Online*. 2021;43(6):1137-45.
4. Rienzi L, Gracia C, Maggiulli R, LaBarbera AR, Kaser DJ, Ubaldi FM, et al. Oocyte, embryo and blastocyst cryopreservation in ART: systematic review and meta-analysis comparing slow-freezing versus vitrification to produce evidence for the development of global guidance. *Human reproduction update*. 2017;23(2):139-55.
5. Chamayou S, Sicali M, Alecci C, Ragolia C, Liprino A, Nibali D, et al. The accumulation of vitrified oocytes is a strategy to increase the number of euploid available blastocysts for transfer after preimplantation genetic testing. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2017;34:479-86.
6. Forman EJ, Li X, Ferry KM, Scott K, Treff NR, Scott Jr RT. Oocyte vitrification does not increase the risk of embryonic aneuploidy or diminish the implantation potential of blastocysts created after intracytoplasmic sperm injection: a novel, paired randomized controlled trial using DNA fingerprinting. *Fertility and sterility*. 2012;98(3):644-9.
7. Goldman R, Racowsky C, Farland L, Munné S, Ribustello L, Fox J. Predicting the likelihood of live birth for elective oocyte cryopreservation: a counseling tool for physicians and patients. *Human reproduction*. 2017;32(4):853-9.
8. Wnuk K, Świtalski J, Miazga W, Tatara T, Religioni U, Olszewski P, et al. The Usage of Cryopreserved Reproductive Material in Cancer Patients Undergoing Fertility Preservation Procedures. *Cancers (Basel)*. 2023;15(22).
9. Ter Welle-Butalid ME, Derhaag JG, van Bree BE, Vriens IJH, Goddijn M, Balkenende EME, et al. Outcomes of female fertility preservation with cryopreservation of oocytes or embryos in the Netherlands: a population-based study. *Hum Reprod*. 2024;39(12):2693-701.
10. Rienzi L, Gracia C, Maggiulli R, LaBarbera AR, Kaser DJ, Ubaldi FM, et al. Oocyte, embryo and blastocyst cryopreservation in ART: systematic review and meta-analysis comparing slow-freezing versus vitrification to produce evidence for the development of global guidance. *Hum Reprod Update*. 2017;23(2):139-55.
11. Azambuja R, Badalotti M, Okada L, Cortes LS, Hentschke MR, Petracco A. Fertility preservation: a case report of a newborn following 13 years of oocyte cryopreservation. *JBRA Assist Reprod*. 2023;27(2):328-31.
12. Maheshwari A, Pandey S, Amalraj Raja E, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S. Is frozen embryo transfer better for mothers and babies? Can cumulative meta-analysis provide a definitive answer? *Human reproduction update*. 2018;24(1):35-58.
13. Zaat TR, Kostova EB, Korsen P, Showell MG, Mol F, van Wely M. Obstetric and neonatal outcomes after natural versus artificial cycle frozen embryo transfer and the role of luteal phase support: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2023;29(5):634-54.
14. Medicine PCotASfR. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. *Fertility and Sterility*. 2019;112(6):1022-33.
15. Fraison E, Huberlant S, Labrune E, Cavalieri M, Montagut M, Brugnol F, et al. Live birth rate after female fertility preservation for cancer or haematopoietic

- stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis of the three main techniques; embryo, oocyte and ovarian tissue cryopreservation. *Hum Reprod.* 2023;38(3):489-502.
16. Oktay K, Buyuk E, Libertella N, Akar M, Rosenwaks Z. Fertility preservation in breast cancer patients: a prospective controlled comparison of ovarian stimulation with tamoxifen and letrozole for embryo cryopreservation. *J Clin Oncol.* 2005;23(19):4347-53.
  17. Sönmezer M, Şükür YE, Ateş C, Saçınıt KG, Sönmezer M, Aslan B, et al. Random start ovarian stimulation before gonadotoxic therapies in women with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive BioMedicine Online.* 2023;47(6):103337.
  18. Oktay K, Karlikaya G. Ovarian function after transplantation of frozen, banked autologous ovarian tissue. *New England Journal of Medicine.* 2000;342(25):1919.
  19. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2019;112(6):1022-33.
  20. Sonmezer M, Ozkavukcu S, Sukur YE, Kankaya D, Arslan O. First pregnancy and live birth in Turkey following frozen-thawed ovarian tissue transplantation in a patient with acute lymphoblastic leukemia who underwent cord blood transplantation. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics.* 2020;37(8):2033-43.
  21. Donnez J, Dolmans M-M. Transplantation of ovarian tissue. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology.* 2014;28(8):1188-97.
  22. Oktay KH, Marin L. Comparison of orthotopic and heterotopic autologous ovarian tissue transplantation outcomes. *Fertil Steril.* 2024;121(1):72-9.
  23. Colmorn LB, Pedersen AT, Larsen EC, Hansen AS, Rosendahl M, Andersen CY, et al. Reproductive and Endocrine Outcomes in a Cohort of Danish Women following Auto-Transplantation of Frozen/Thawed Ovarian Tissue from a Single Center. *Cancers (Basel).* 2022;14(23).
  24. Oktay K, Marin L, Bedoschi G, Pacheco F, Sugishita Y, Kawahara T, et al. Ovarian transplantation with robotic surgery and a neovascularizing human extracellular matrix scaffold: a case series in comparison to meta-analytic data. *Fertil Steril.* 2022;117(1):181-92.
  25. Oktay K. Evidence for Limiting Ovarian Tissue Harvesting for the Purpose of Transplantation to Women Younger than 40 Years of Age. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2002;87(4):1907-8.
  26. Fadini R, Dal Canto M, Mignini Renzini M, Milani R, Fruscio R, Cantù MG, et al. Embryo transfer following in vitro maturation and cryopreservation of oocytes recovered from antral follicles during conservative surgery for ovarian cancer. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics.* 2012;29(8):779-81.
  27. Fadini R, Dal Canto MB, Renzini MM, Brambillasca F, Comi R, Fumagalli D, et al. Effect of different gonadotrophin priming on IVM of oocytes from women with normal ovaries: a prospective randomized study. *Reproductive BioMedicine Online.* 2009;19(3):343-51.
  28. Dolmans MM, von Wolff M, Poirot C, Diaz-Garcia C, Cacciottola L, Boissel N, et al. Transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a series of 285 women: a review of five leading European centers. *Fertil Steril.* 2021;115(5):1102-15.
  29. Xie B, Li J, Huang Y, Hang F, Hu Q, Yu J, et al. Assessing the impact of transplant site on ovarian tissue transplantation: a single-arm meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2023;21(1):120.
  30. Erden M, Uyanik E, Demeestere I, Oktay KH. Perinatal outcomes of pregnancies following autologous cryopreserved ovarian tissue transplantation: a systematic review with pooled analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2024;231(5):480-9.
  31. Jadoul P, Guilmain A, Squifflet J, Luyckx M, Votino R, Wyns C, et al. Efficacy of ovarian tissue cryopreservation for fertility preservation: lessons learned from 545 cases. *Hum Reprod.* 2017;32(5):1046-54.
  32. Hoekman EJ, Louwe LA, Rooijers M, van der Westerkamp LAJ, Klijn NF, Pilgram GSK, et al. Ovarian tissue cryopreservation: Low usage rates and high live-birth rate after transplantation. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99(2):213-21.
  33. Dolmans MM, Marinescu C, Saussoy P, Van Langendonck A, Amorim C, Donnez J. Reimplantation of cryopreserved ovarian tissue from patients with acute lymphoblastic leukemia is potentially unsafe. *Blood.* 2010;116(16):2908-14.
  34. Greve T, Clasen-Linde E, Andersen MT, Andersen MK, Sørensen SD, Rosendahl M, et al. Cryopreserved ovarian cortex from patients with leukemia in complete remission contains no apparent viable malignant cells. *Blood.* 2012;120(22):4311-6.
  35. Jahnukainen K, Tinkanen H, Wikström A, Dunkel L, Saarinen-Pihkala UM, Mäkinen S, et al. Bone marrow remission status predicts leukemia contamination in ovarian biopsies collected for fertility preservation. *Leukemia.* 2013;27(5):1183-5.
  36. Sönmezer M, Şükür YE, Saçınıt KG, Özkavukçu S, Kankaya D, Atabekoğlu CS, et al. Safety of ovarian cryopreservation and transplantation in patients with acute leukemia: a case series. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2024;230(1):79. e1-. e10.
  37. Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, Quinn GP, Reinecke J, Taylor HS, et al. Fertility preservation in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *Journal of Clinical Oncology.* 2018;36(19):1994-2001.
  38. Leonard RCF, Adamson DJA, Bertelli G, Mansi J, Yellowlees A, Dunlop J, et al. GnRH agonist for protection against ovarian toxicity during chemotherapy for early breast cancer: the Anglo Celtic Group OPTION trial. *Ann Oncol.* 2017;28(8):1811-6.
  39. Turan V, Bedoschi G, Rodriguez-Wallberg K, Sonmezer M, Pacheco FS, Oktem O, et al. Utility of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists for Fertility Preservation: Lack of Biologic Basis and the Need to Prioritize Proven Methods. *J Clin Oncol.* 2019;37(1):84-6.
  40. Demeestere I, Brice P, Peccatori FA, Kentos A, Dupuis J, Zachee P, et al. No Evidence for the Benefit of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist in Preserving Ovarian Function and Fertility in Lymphoma Survivors Treated With Chemotherapy: Final Long-Term Report of a Prospective Randomized Trial. *J Clin Oncol.* 2016;34(22):2568-74.

41. Lambertini M, Moore HCF, Leonard RCF, Loibl S, Munster P, Bruzzone M, et al. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists During Chemotherapy for Preservation of Ovarian Function and Fertility in Premenopausal Patients With Early Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient-Level Data. *J Clin Oncol*. 2018;36(19):1981-90.
42. Preservation TEGGoFF, Anderson RA, Amant F, Braat D, D'Angelo A, Chuva de Sousa Lopes SM, et al. ESHRE guideline: female fertility preservation†. *Human Reproduction Open*. 2020;2020(4).
43. Oktay K, Oktem O. Ovarian cryopreservation and transplantation for fertility preservation for medical indications: report of an ongoing experience. *Fertility and sterility*. 2010;93(3):762-8.
44. Sonmezer M, Oktay K. Fertility preservation in female patients. *Human Reproduction Update*. 2004;10(3):251-66.
45. Wallace WHB, Thomson AB, Saran F, Kelsey TW. Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*. 2005;62(3):738-44.
46. Gubbala K, Laios A, Gallos I, Pathiraja P, Haldar K, Ind T. Outcomes of ovarian transposition in gynaecological cancers; a systematic review and meta-analysis. *Journal of ovarian research*. 2014;7:1-10.
47. Tessier L, McKechnie T, Lee Y, Park LJ, Gangam N, Eskicioglu C. Laparoscopic ovarian transposition prior to pelvic radiation in young women with anorectal malignancies: a systematic review and meta-analysis of prevalence. *Colorectal Dis*. 2023;25(7):1336-48.
48. Gabriel DA, Bernard SA, Lambert J, Croom RD. Oophorectomy and the management of Hodgkin's disease: A reevaluation of the risks and benefits. *Archives of Surgery*. 1986;121(9):1083-5.
49. Morice P, Juncker L, Rey A, El-Hassan J, Haie-Meder C, Castaigne D. Ovarian transposition for patients with cervical carcinoma treated by radiosurgical combination. *Fertility and sterility*. 2000;74(4):743-8.
50. Genovese F, Zambrotta E, Incognito GG, Gulino FA, Di Guardo F, Genovese D, et al. Techniques and endocrine-reproductive outcomes of ovarian transposition prior to pelvic radiotherapy in both gynecologic and non-gynecologic cancers: A systematic review and meta-analysis. *Int J Gynaecol Obstet*. 2024;165(3):948-58.
51. Huber D, Simonson C, Fournier I, Dischl-Antonioni I, Pena Rios FJ, Francey I, et al. Utero-ovarian transposition before pelvic radiation in a patient with rectal cancer: a case report and systemic literature review. *Front Surg*. 2024;11:1336047.
52. Gilchrist RB, Ho TM, De Vos M, Sanchez F, Romero S, Ledger WL, et al. A fresh start for IVM: capacitating the oocyte for development using pre-IVM. *Human Reproduction Update*. 2024;30(1):3-25.
53. Isachenko E, Rahimi G, Isachenko V, Nawroth F. In-vitro maturation of germinal-vesicle oocytes and cryopreservation in metaphase I/II: a possible additional option to preserve fertility during ovarian tissue cryopreservation. *Reproductive BioMedicine Online*. 2004;8(5):553-7.
54. Sermondade N, Sonigo C, Sifer C, Valtat S, Ziol M, Eustache F, et al. Serum antimüllerian hormone is associated with the number of oocytes matured in vitro and with primordial follicle density in candidates for fertility preservation. *Fertility and sterility*. 2019;111(2):357-62.
55. Sauerbrun-Cutler M-T, Vega M, Keltz M, McGovern PG. In vitro maturation and its role in clinical assisted reproductive technology. *Obstetrical & gynecological survey*. 2015;70(1):45-57.
56. Creux H, Monnier P, Son W-Y, Buckett W. Thirteen years' experience in fertility preservation for cancer patients after in vitro fertilization and in vitro maturation treatments. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2018;35:583-92.
57. Bourg M, Moreau J, Carles M, Cadoret F, Lesourd F, Tournier A, et al. Is in vitro maturation of oocytes retrieved ex vivo from ovarian tissue an effective fertility preservation technique in the presence of organic ovarian cysts? *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2023;281:87-91.
58. Meltem S, Ali G, Şükür YE, Hande T, Ebru A, Betül A, et al. Safety and effectiveness of controlled ovarian stimulation and oocyte retrieval during prepubertal and peripubertal period. *J Assist Reprod Genet*. 2024;41(10):2823-30.
59. Sönmezer M, Saçınıtı KG, Gülümser Ç, Özkavukçu S, Atabekoğlu C, Şükür YE, et al. Transabdominal ultrasound-guided oocyte retrieval for oocyte cryopreservation using a vaginal probe: a comparison of applicability, effectiveness, and safety with conventional transvaginal approach. *J Assist Reprod Genet*. 2023;40(2):399-405.
60. Ombelet W, Van Robays J. Artificial insemination history: hurdles and milestones. *Facts, views & vision in ObGyn*. 2015;7(2):137.
61. Miller CM, Duong S, Weaver AL, Zhao Y, Shenoy CC. Outcomes of frozen oocyte donor in vitro fertilization (IVF) cycles using fresh versus frozen sperm. *Reproductive Sciences*. 2022;29(4):1226-31.
62. Hallak J, Kolettis PN, Sekhon VS, Thomas AJ, Agarwal A. Sperm cryopreservation in patients with testicular cancer. *Urology*. 1999;54(5):894-9.
63. Asseler JD, de Nie I, van Rooij FB, Steensma TD, Mosterd D, Verhoeven MO, et al. Transgender persons' view on previous fertility decision-making and current infertility: a qualitative study. *Hum Reprod*. 2024;39(9):2032-42.
64. Riggs DW, Bartholomaeus C. Fertility preservation decision making amongst Australian transgender and non-binary adults. *Reprod Health*. 2018;15(1):181.
65. De Roo C, Lierman S, Tillemans K, Peynshaert K, Braeckmans K, Caanen M, et al. Ovarian tissue cryopreservation in female-to-male transgender people: insights into ovarian histology and physiology after prolonged androgen treatment. *Reprod Biomed Online*. 2017;34(6):557-66.
66. Ghofranian A, Estevez SL, Gellman C, Gounko D, Lee JA, Thornton K, et al. Fertility treatment outcomes in transgender men with a history of testosterone therapy. *F S Rep*. 2023;4(4):367-74.
67. Mattelin E, Strandell A, Bryman I. Fertility preservation and fertility treatment in transgender adolescents and adults in a Swedish region, 2013–2018. *Human reproduction open*. 2022;2022(2):hoac008.

## Uterin Malformasyonların Klasifikasyonu

*Müzeyyen Gülnur ÖZAKŞİT<sup>1</sup>*  
*Eda ÜREYEN ÖZDEMİR<sup>2</sup>*

### TANIM

Uterin malformasyonlar, poligenik ve multifaktöriyel nedenlerle paramezonefrik kanalların ve ürogenital sinüsün anormal gelişimi ve orta hattaki füzyonunda başarısızlıklar nedeniyle ortaya çıkan anomalilerdir. Paramezonefrik kanalların gelişimi ve füzyonu sonucu uterus ve vajinanın 2/3 üst kısmı meydana gelir. Müllerian yapılar ile ürogenital sinüsün füzyonu sonrasında vajinanın gelişimi tamamlanır.

Uterin malformasyonların gerçek insidansı sınıflandırılmasında farklı sistemlerin kullanılması ve hastaların çoğunun asemptomatik olması nedeniyle net olarak bilinmemektedir. Konjenital uterin malformasyonların insidansı çalışmalara göre değişmekle birlikte Chan YY ve ark. yaptıkları sistematik araştırmada genel popülasyonda ve infertilitesi olan hastalarda sırasıyla %5,5 ve %8 olarak benzer saptanmış, ancak gebelik kaybı öyküsü olanlarda %12,3 ve infertilite öyküsü olanlarda %24,5 olarak saptanmıştır (1). Benzer şekilde Saravelos ve ark.'nın yaptıkları araştırmada, konjenital uterin malformasyonların insidansı genel popülasyonda %6,7, infertil hastalarda %7,3 ve tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü olan hastalarda %16,7 olduğu bulunmuştur (2).

Çoğu hasta asemptomatiktir, tanı genellikle rutin muayene sırasında konur. Obstrüktif bir anomali varlığında obstrüksiyon yerine ve tipine göre amenore, hipomenore, kronik pelvik ağrı, hematometra, hematokolpos, endometriozis, kötü kokulu akıntı, sepsis gibi semptomlar olabilir. Gebe hastalarda abortus, preterm doğum, intrauterin gelişme geriliği, antepartum ve postpartum kanama, plasental adezyon anomalileri, servikal yetmezlik, malprezentasyon, sezaryan doğum ve rudimenter horn rüptürü görülebilir (3, 4).

### TANI YÖNTEMLERİ

**Ultrasonografi (USG):** Yaygın kullanılan, noninvasiv, uygulaması hasta açısından kolay tolere edilebilir ve ucuz olduğu için ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Transvajinal, transabdominal veya translabial yolla yapılabilir. Özellikle uterin septum ve bikornuat uterus ayırıcı tanısı için 3D USG, 2D USG'den daha üstündür.

**Salin infüzyon sonohisterografi:** Uterin kavitenin endometriyal kısım patolojilerini daha iyi gösterir ve cerrahi işlem öncesi uterin septumun

<sup>1</sup> Prof. Dr., Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, gulnuozaksit@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0001-9117-9728

<sup>2</sup> Uzm. Dr., Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, eda.ureyen@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-9636-9336

## KAYNAKLAR

- Chan YY, Jayaprakasan K, Zamora J, et al. The prevalence of congenital uterine anomalies in unselected and high-risk populations: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2011;17(6):761-71.
- Saravelos SH, Cocksedge KA, Li TC. Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: a critical appraisal. *Hum Reprod Update*. 2008;14(5):415-29.
- Panagioutopoulos M, Tseke P, Michala L. Obstetric Complications in Women With Congenital Uterine Anomalies According to the 2013 European Society of Human Reproduction and Embryology and the European Society for Gynaecological Endoscopy Classification: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2022;139(1):138-48.
- Venetis CA, Papadopoulos SP, Campo R, et al. Clinical implications of congenital uterine anomalies: a meta-analysis of comparative studies. *Reprod Biomed Online*. 2014;29(6):665-83.
- Pellerito JS, McCarthy SM, Doyle MB, et al. Diagnosis of uterine anomalies: relative accuracy of MR imaging, endovaginal sonography, and hysterosalpingography. *Radiology*. 1992;183(3):795-800.
- Buttram VC, Jr., Gibbons WE. Müllerian anomalies: a proposed classification. (An analysis of 144 cases). *Fertil Steril*. 1979;32(1):40-6.
- The American Fertility Society classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, müllerian anomalies and intrauterine adhesions. *Fertil Steril*. 1988;49(6):944-55.
- Acien P, Acien M, Sánchez-Ferrer M. Complex malformations of the female genital tract. New types and revision of classification. *Hum Reprod*. 2004;19(10):2377-84.
- Acien P, Acien MI. The history of female genital tract malformation classifications and proposal of an updated system. *Hum Reprod Update*. 2011;17(5):693-705.
- Oppelt P, Renner SP, Brucker S, et al. The VCUAM (Vagina Cervix Uterus Adnex-associated Malformation) classification: a new classification for genital malformations. *Fertil Steril*. 2005;84(5):1493-7.
- Grimbizis GF, Gordts S, Di Spiezio Sardo A, et al. The ESHRE/ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. *Hum Reprod*. 2013;28(8):2032-44.
- Pfeifer SM, Attaran M, Goldstein J, et al. ASRM müllerian anomalies classification 2021. *Fertil Steril*. 2021;116(5):1238-52.
- Herlin M, Björn AM, Rasmussen M, et al. Prevalence and patient characteristics of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: a nationwide registry-based study. *Hum Reprod*. 2016;31(10):2384-90.
- Griffin JE, Edwards C, Madden JD, et al. Congenital absence of the vagina. The Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *Ann Intern Med*. 1976;85(2):224-36.
- Meiser RJ, Horton TS, Carrubba AR, et al. Cervical atresia and an obliterated upper vagina presenting as primary amenorrhea. *Am J Obstet Gynecol*. 2024;231(3):367-9.
- Chawla S, Bery K, Indra KJ. Abnormalities of urinary tract and skeleton associated with congenital absence of vagina. *Br Med J*. 1966;1(5500):1398-400.
- Letterie GS. Management of congenital uterine abnormalities. *Reprod Biomed Online*. 2011;23(1):40-52.
- Reichman D, Laufer MR, Robinson BK. Pregnancy outcomes in unicornuate uteri: a review. *Fertil Steril*. 2009;91(5):1886-94.
- Vercellini P, Daguati R, Somigliana E, et al. Asymmetric lateral distribution of obstructed hemivagina and renal agenesis in women with uterus didelphys: institutional case series and a systematic literature review. *Fertil Steril*. 2007;87(4):719-24.
- Lin PC, Bhatnagar KP, Nettleton GS, et al. Female genital anomalies affecting reproduction. *Fertil Steril*. 2002;78(5):899-915.
- Troiano RN, McCarthy SM. Müllerian duct anomalies: imaging and clinical issues. *Radiology*. 2004;233(1):19-34.
- Raga F, Bauset C, Remohi J, et al. Reproductive impact of congenital Müllerian anomalies. *Hum Reprod*. 1997;12(10):2277-81.
- Grimbizis GF, Camus M, Tarlatzis BC, et al. Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. *Hum Reprod Update*. 2001;7(2):161-74.
- Yassae F, Mostafae L. The role of cervical cerclage in pregnancy outcome in women with uterine anomaly. *J Reprod Infertil*. 2011;12(4):277-9.
- Uterine septum: a guideline. *Fertil Steril*. 2016;106(3):530-40.
- Grimbizis GF, Di Spiezio Sardo A, Saravelos SH, et al. The Thessaloniki ESHRE/ESGE consensus on diagnosis of female genital anomalies. *Gynecol Surg*. 2016;13:1-16.
- Ludwin A, Martins WP, Nastri CO, et al. Congenital Uterine Malformation by Experts (CUME): better criteria for distinguishing between normal/arcuate and septate uterus? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(1):101-9.
- Evidence-based diagnosis and treatment for uterine septum: a guideline. *Fertil Steril*. 2024;122(2):251-65.
- Valle RF, Ekpo GE. Hysteroscopic metroplasty for the septate uterus: review and meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2013;20(1):22-42.
- Ludwin A, Coelho Neto MA, Ludwin I, et al. Congenital Uterine Malformation by Experts (CUME): diagnostic criteria for T-shaped uterus. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;55(6):815-29.
- Louden ED, Awonuga AO, Gago LA, et al. Rare Müllerian Anomaly: Complete Septate Uterus with Simultaneous Longitudinal and Transverse Vaginal Septa. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2015;28(6):e189-91.
- Smith NA, Laufer MR. Obstructed hemivagina and ipsilateral renal anomaly (OHVIRA) syndrome: management and follow-up. *Fertil Steril*. 2007;87(4):918-22.
- Adair L, 2nd, Georgiades M, Osborne R, Ng T. Uterus didelphys with unilateral distal vaginal agenesis and ipsilateral renal agenesis: common presentation of an unusual variation. *J Radiol Case Rep*. 2011;5(1):1-8.
- Rock JA, Azziz R. Genital anomalies in childhood. *Clin Obstet Gynecol*. 1987;30(3):682-96.
- Williams CE, Nakhil RS, Hall-Craggs MA, et al. Transverse vaginal septae: management and long-term outcomes. *Bjog*. 2014;121(13):1653-8.

Özlem SEÇİLMİŞ<sup>1</sup>  
Seyit Temel CEYHAN<sup>2</sup>

## TANIM/ PREVALANS

Uterin septum, uterus kavitesini iki boşluğa bölünen bir septumla karakterize konjenital bir uterus anomalisidir (1-7). Mülleryen anomalilerin prevalansı genel popülasyonda %5,5 oranında, infertilitesi olan kadınlarda %8 oranında; düşük öyküsü olanlar kadınlarda ise daha yüksek oranda (%13,3-24,5) tespit edilmiştir (8). Uterin septum reproduktif yaş grubunda en sık görülen uterin anomalidir, mülleryen anomalilerin yaklaşık yarısını oluşturur, prevalansı genel popülasyonda %2-3 sıklığındadır (1-9).

## EMBRİYOLOJİ

Embriyonel yaşamın ilk 6 haftasında embriyoda, cinsiyetten bağımsız biçimde kadın uterusunun gelişim kaynağı olacak paramezonefrik (Mülleryen) kanallar ve erkek cinsiyette epididimler, ductus deferensler ve vezikula seminalislerin gelişim kaynağı olacak mezonefrik (Wolf) kanalları bir arada bulunur (1,2).

Bu dönemden sonra, Y kromozomu ve üzerindeki "SRY" geni yokluğunda; gonadlar overler gelişecek şekilde diferansiye olacaktır. AMH (antimülleryen hormon) ve testosteron salgısı

gerçekleşmeyecek ve Wolf kanalları regrese olmaya başlayacaktır ve takiben iç genital organlar (fallop tüpleri, uterus, üst vajina) kadın yönünde gelişim gösterecektir (3).

Gelişimin 8. haftasında Mülleryen kanallar lateralden ortaya doğru ilerler ve ortada vertikal planda kaudalden kraniale doğru vertikal füzyon gerçekleşerek "Y" şeklinde birleşir ve orta hatta bir septum oluşur. Füzyona uğramayan uç kranial bölümden fallop tüpleri, kranial kısmında füzyona uğramış orta kısımdan uterus, füzyona uğramış kaudal kısımdan üst vajina oluşacaktır. Kanalin ortasında füzyona uğramış mülleryen kanallardan oluşan septumun komplet rezorpsiyonu 20 hafta civarında tamamlanarak, kanalizasyon gerçekleşir. Rezorbsiyon olmaması durumunda septat uterus gelişir (3,4).

## ETYOLOJİ

Mülleryen anomalilerin spesifik nedeni bilinmemektedir. Birçok vaka sporadik olmakla birlikte, ailesel nüksler de tespit edilmektedir. Çeşitli aday genler ile ilişkili olduğu ifade edilmekle beraber nedensellik ilişkisi net olarak ortaya konulamamıştır, etiyojisi muhtemel poligenik ve multifaktöriyeldir (10,11).

<sup>1</sup> Prof. Dr., Özel Klinik, ozlemsecilmis@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0003-2208-8712

<sup>2</sup> Prof. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., emelceyhan@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0003-3111-250X

dımcı olmak için işlem olarak laparoskopi eşliğinde histeroskopi tercih edilebilir. Laparoskopi ışığı kısılarak, histeroskopik ışık batından takip edilir ve rezeksiyonu gerçekleştiren cerrah uterus serozal yüzeyine yaklaştığı konusunda uyarılabilir.

Uterin septumun kesilmesi makas, unipolar veya bipolar elektrotlar veya lazer kullanılarak yapılabilir. Başarı oranları benzerdir (42-44). Komplikasyon oranı nadirdir. Kalın veya komplet septumlarda ve eşlik eden vajinal veya servikal septumlarda tekrar prosedür planlaması gerekebilir. Septum rezeksiyonu sonrası cerrah fundusun iç yüzeyini görebilmeli ve tubal ostiumlar arasında kolayca görüntüleme sağlayabilmelidir (45-50).

Eşlik eden vajinal septum varlığında; ilk olarak vajinal septumun kesilmesi serviksın görünülmesini kolaylaştırabilir. Eksternal servikal açıklığa kadar uzanan komplet septumlarda, histeroskopik rezeksiyon sırasında servikal septumun da kesilmesinin cerrahi hızlandırdığı ve gelecekte servikal yetmezlik açısından risk oluşturmadığı ifade edilmektedir (27,51,52).

İşlem sonrasında yapışıklığı önlemek için kaviteye balon yerleştirilmesi, foley sonda uygulaması, hyaluronik asit enjeksiyonu, rahim içi araç yerleştirilmesi ve oral östrojen ve progesteron tedavisi ve kontrol histeroskopisi gibi çeşitli yöntemler denenmektedir. Bu yöntemlerin intra-uterin sineşileri engellemek açısından etkinlikleri ve birbirlerine üstünlükleri konusunda yeterli bilimsel kanıt bulunmamaktadır (27, 45-47). Çift serviksi olan vakalarda ise cerrahi sırasında, ileride iatrojenik servikal yetersizlik olasılığını önlemek için çift serviksi korumak amaçlanır. Bu vakalar renal anomaliler açısından da değerlendirilmelidirler. Çift serviksi olan uterin septumlu kadınlarda, septum cerrahisi teknik olarak daha zordur ve tecrübeli kişilerce gerçekleştirilmelidir (52).

Sonuçları değerlendirmek için ameliyattan iki ay sonra iki boyutlu (2D) veya üç boyutlu (3D)

ultrason veya histerosalpingografi yapılabilir. İdeal olarak, septumun yüzde 90'ından fazlası çıkarılmış olmalıdır; eğer <1 cm kalıntı septum varsa, septumun tekrar rezeksiyonu önerilmektedir. İşlemden 2 ay sonra hastalar gebe kalabilir veya infertilite tedavisi başlanabilir. Sezaryen doğum için standart obstetrik endikasyonların yokluğunda normal doğum gerçekleşebilir ancak ameliyat sırasında fundal perforasyon ve onarım hikayesi varlığı sorgulanmalıdır (27,48-50).

## KAYNAKLAR

1. Kobayashi A, Behringer RR. Developmental genetics of the female reproductive tract in mammals. *Nat Rev Genet.* 2003 Dec;4(12):969-980.
2. Witchie E. Embryology of the uterus: normal and experimental. *Ann N Y Acad Sci.* 1959 Jan 09; 75:412-435.
3. Robbins JB, Broadwell C, Chow LC, et al. Müllerian duct anomalies: embryological development, classification, and MRI assessment. *J Magn Reson Imaging.* 2015 Jan;41(1):1-12.
4. Guioli S, Sekido R, Lovell-Badge R. The origin of the Mullerian duct in chick and mouse. *Dev Biol.* 2007 Feb 15;302(2):389-398.
5. Rai R, Regan L. Recurrent miscarriage. *Lancet.* 2006; 368:601-611.
6. Grimbizis GF, Gordts S, Di Spiezio SA, et al. The ESHRE/ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. *Hum Reprod.* 2013; 28:2032-44.
7. Rikken Jfw, Leeuwis-Fedorovich NE, Letteboer S, et al. The pathophysiology of the septate uterus: a systematic review. *BJOG.* 2019 Sep;126(10):1192-1199.
8. Chan YY, Jayaprakasan K, Zamora J, et al. The prevalence of congenital uterine anomalies in unselected and high-risk populations: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2011;17(6):761-771.
9. Saravelos SH, Cocksedge KA, Li TC. Prevalance and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: a critical appraisal. *Hum Reprod Update.* 2008; 14:415-429.
10. Ludwin A, Tudorache S, Martins WP. ASRM Müllerian Anomalies Classification 2021: a critical review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022 Jul;60(1):7-21.
11. Jacquinet A, Millar D, Lehman A. Etiologies of uterine malformations. *Am J Med Genet A.* 2016 Aug;170(8):2141-72.
12. Fedele L, Bianchi S, Marchini M, et al. Ultrastructural aspects of endometrium in infertile women with septate uterus. *Fertil Steril.* 1996; 65:750-2.
13. Raga F, Casan EM, Bonilla-Musoles F. Expression of vascular endothelial growth factor receptors in the endometrium of septate uterus. *Fertil Steril.* 2009; 92:1085-1090.

14. Chan YY, Jayaprakasan K, Tan A, et al. Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies: a systematic review. *Ultrasound in Obstet Gynecol.* 2011; 38:371–82.
15. Abdel Moety GA, Gaafar HM, Shawki O, et al. Histological structure and vascularity of hysteroscopically removed uterine septa in patients with primary infertility and patients with recurrent pregnancy loss. *J Minim Invasive Gynecol.* 2016; 23:66–71.
16. Candiani GB, Fedele L, Zamberletti D, et al. Endometrial patterns in malformed uteri. *Acta Eur Fert.* 1983;14:311–318.
17. Fedele L, Bianchi S, Marchini M, et al. Ultrastructural aspects of endometrium in infertile women with septate uterus. *Fertil Steril.* 1996;65:750–752.
18. Raga F, Casan EM, Bonilla-Musoles F. Expression of vascular endothelial growth factor receptors in the endometrium of septate uterus. *Fertil Steril.* 2009; 92:1085–1090.
19. Raga F, Bauset C, Remohi J, et al. Reproductive impact of congenital Müllerian anomalies. *Hum Reprod.* 1997 Oct;12(10):2277–2281.
20. Ludmir J, Samuels P, Brooks S, et al. Pregnancy outcome of patients with uncorrected uterine anomalies managed in a high-risk obstetric setting. *Obstet Gynecol.* 1990; 75:906.
21. Heinonen PK. Complete septate uterus with longitudinal vaginal septum. *Fertil Steril.* 2006; 85:700.
22. Valle RF, Expo GE. Hysteroscopic metroplasty for the septate uterus: review and meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2013;20(1):22.
23. Venetis CA, Papadopoulos SP, Campo R, et al. Clinical implications of congenital uterine anomalies: a meta-analysis of comparative studies. *Reprod Biomed Online.* 2014;29:665.
24. Fedele L, Dorta M, Brioschi D, et al. Pregnancies in septate uteri: outcome in relation to site of uterine implantation as determined by sonography. *AJR Am J Roentgenol.* 1989;152:781–4.
25. Woelfer B, Salim R, Banerjee S, et al. Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies detected by three-dimensional ultrasound screening. *Obstet Gynecol.* 2001; 98:1099–1103.
26. Sadek SM, Ahmad RA, Soliman BS. Three dimensional color Doppler transvaginal ultrasound morphologic features of uterine septum and residual cavity in women with reproductive failure. *Middle East Fertil Soc J.* 2015; 20:21–26.
27. Evidence-based diagnosis and treatment for uterine septum: a guideline. *Fertil Steril.* 2024 Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Aug;122(2):251–265.
28. Dixit R, Duggireddy CS, Pradhan GS. Müllerian anomalies: revisiting imaging and classification. *Insights Imaging.* 2025 Feb 17;16(1):40.
29. Phefier SM, Attaran M, Goldstein J, et al. ASRM müllerian anomalies classification 2021. *Fertil Steril.* 2021;116(5):1238–1252.
30. Ludwin A, Ludwin I. Comparison of the ESHRE-ESGE and ASRM classifications of Müllerian duct anomalies in everyday practice. *Hum Reprod.* 2015;30(3):569–580.
31. Grimbizis GE, Gordts S, Di Spiezio Sardo A, et al. The ESHRE/ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. *Hum Reprod.* 2013;28(8):2032–2044.
32. Mueller GC, Hussain HK, Smith YR, et al. Müllerian duct anomalies: comparison of MRI diagnosis and clinical diagnosis. *Am J Roentgenol.* 2007; 189:1294–1302.
33. Imboden S, Muller M, Raio L, et al. Clinical significance of 3D ultrasound compared to MRI in uterine malformations. *Ultraschall Med.* 2014; 35:440–444.
34. Ludwin A, Trolice MP, Bhagavath B, et al. Resection of a uterine septum in a normal uterus: Whoa Nellie. *Fertil Steril.* 2021 May;115(5):1140–1142.
35. Rikken JFW, Kowalik CR, Emanuel MH, et al. Septum resection versus expectant management in women with a septate uterus: an international multicenter open-label randomized controlled trial. *Hum Reprod.* 2021 Apr 20;36(5):1260–1267.
36. Carrera M, Perez Millan F, Alcazar JL, et al. Effect of hysteroscopic metroplasty on reproductive outcomes in women with septate uterus: systematic review and meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2022; 29:465–475.
37. Dalal RJ, Pai HD, Palshetkar NP, et al. Hysteroscopic metroplasty in women with primary infertility and septate uterus: reproductive performance after surgery. *J Reprod Med.* 2012; 57:13–16.
38. Shokeir T, Abdelshaheed M, El-Sha e M, et al. Determinants of fertility and reproductive success after hysteroscopic septoplasty for women with unexplained primary infertility: a prospective analysis of 88 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011; 155:54–75.
39. Tonguc EA, Var T, Batioglu S. Hysteroscopic metroplasty in patients with a uterine septum and otherwise unexplained infertility. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011; 113:128–130.
40. Ozgur K, Isikoglu M, Donmez L, et al. Is hysteroscopic correction of an incomplete uterine septum justified prior to IVF? *Reprod Biomed Online.* 2007; 14:335–340.
41. Tomazevic T, Ban-Frangez H, Virant-Klun I, et al. Septate, subseptate and arcuate uterus decrease pregnancy and live birth rates in IVF/ICSI. *Reprod Biomed Online.* 2010; 21:700–705.
42. Candiani GB, Vercellini P, Fedele L, et al. Argon laser versus microscissors for hysteroscopic incision of uterine septa. *Am J Obstet Gynecol.* 1991 Jan;164(1):87–90.
43. Vercellini P, Vendola N, Colombo A, et al. Hysteroscopic metroplasty with resectoscope or microscissors for the correction of septate uterus. *Surg Gynecol Obstet.* 1993 May;176(5):439–442.
44. Colacurci N, De Franciscis P, Mollo A, et al. Small-diameter hysteroscopy with Versapoint versus resectoscopy with a unipolar knife for the treatment of septate uterus: a prospective randomized study. *J Minim Invasive Gynecol.* 2007;14(5):622–627.
45. Wang S, Shi X, Hua X, et al. Hysteroscopic transcervical resection of uterine septum. *JSLs.* 2013;17(4):517–20.
46. Vercellini P, Fedele L, Arcaini L, et al. Value of intraute-

- rine device insertion and estrogen administration after hysteroscopic metroplasty. *J reprod Med.* 1989; 34:447.
47. Candiani GB, Vercellini P, Fedele L, et al. Repair of the uterine cavity after hysteroscopic septal incision. *Fertil Steril.* 1990; 54:991.
  48. Fedele L, Bianchi S, Marchini M, et al. Residual uterine septum of less than 1 cm after hysteroscopic metroplasty does not impair reproductive outcome. *Hum Reprod.* 1996; 11:727-729.
  49. Halverson LM, Aserkoff RD, Oskowitz SP. Spontaneous uterine rüptüre after hysteroscopic metroplasty with uterine perforation. A case report. *J Reprod Med.* 1993; 38:226.
  50. Parsanezhad ME, Alborzi S, Zarei A, et al. Hysteroscopic metroplasty of the complete uterine septum, duplicate cervix, and vaginal septum. *Fertil Steril.* 2006; 85:1473-1477.
  51. Vercellini P, Ragni G, Trespidi L, et al. A modified technique for correction of the complete septate uterus. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1994;73:425-428.
  52. Chen Y, Sun L, Qian H, et al. Hysteroscopic Fenestration with Precise Incision of the Cavity Septum: A Novel Minimally Invasive Surgery of Complete Septate Uterus with Double Cervix. *JMIG.* 2023; 30(9):716-724

# Bikornus, Unikornus, T/Y/I Shape Uterusun Yönetimi

*Selçuk YETKİNEL*<sup>1</sup>  
*Sonay ÖZTAŞ*<sup>2</sup>  
*Erhan ŞİMŞEK*<sup>3</sup>

## GİRİŞ

Konjenital uterin anomaliler (CUA), müllerian kanalların embriyolojik gelişimi sırasında oluşan, füzyon veya rezorpsiyon süreçlerinde, meydana gelen bozukluklar sonucu ortaya çıkar. Genellikle asemptomatik seyreden bu yapısal bozukluklar, infertilite, tekrarlayan gebelik kayıpları ve obstetrik komplikasyonlar nedeniyle değerlendirmeye alınan kadınlarda daha sık tespit edilmektedir.

CUA'ların ilk sınıflamaları 19. yüzyılda yapılmış, modern sistematik yaklaşım ise 1979'da Buttram ve Gibbons tarafından önerilmiş(1), 1988'de Amerikan Üreme Derneği (ASRM) tarafından ise revize edilmiştir. Ancak bu sınıflama, servikal ve vajinal anomalileri kapsamaması ve kompleks vakalara açıklık getirmemesi gibi sınırlamalara sahiptir (2).

Bu eksiklikleri gidermek amacıyla 2013 yılında ESHRE/ESGE tarafından daha kapsamlı bir sınıflama sistemi geliştirilmiş, arkuat uterus normal varyant olarak dışlanmış ve servikovajinal anomaliler sınıflamaya dahil edilmiştir. Bununla birlikte, bu sistem özellikle septat uterus tanısını

da aşırı duyarlılığı nedeniyle eleştirilmiştir (3).

2021 yılında ASRM, Müllerian Anomaliler Komitesi (MAC) ile birlikte sınıflamasını güncelleyerek anomalileri embriyolojik gelişim evrelerine göre dokuz grupta toplamış ve kompleks durumların birden fazla grupta yer almasına olanak tanımıştır (4).

## BİKORNUAT UTERUS

Bikornuat uterus, müllerian kanalların füzyon bozukluğuna bağlı olarak gelişen nadir bir konjenital uterin anomalidir. Genellikle asemptomatik olup, çoğunlukla rutin jinekolojik değerlendirmelerde veya infertilite araştırmaları sırasında tesadüfen saptanır. Ancak primer amenore, hematokolpos, dispareni veya pelvik ağrı gibi semptomların varlığında daha erken dönemde teşhis edilebilir (5). Ayrıca nadiren renal agenezi ve diğer üriner anomaliler bikornuat uterusu eşlik edebilir ve idrar retansiyonu, hidronefroz gibi durumlara neden olabilir (6).

Bu anomalinin; tekrarlayan gebelik kayıpları, erken doğum, malprezentasyon ve fetal gelişme geriliği gibi olumsuz obstetrik sonuçlarla ilişkili

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., syetkinel@hotmail.com

ORCID iD: 0000-0002-2165-9168

<sup>2</sup> Op. Dr., Anka Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ORCID iD: 0000-0003-0274-1198

<sup>3</sup> Prof. Dr., Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., drsimsekerhan@gmail.com  
ORCID iD: 0000-0002-1505-5288

cesi-sonrası çalışma yapılmasını önermiyoruz; bu tür çalışmalar mevcut bilgimize yeni bir şey katma ihtimali taşımamaktadır. RCT'ler cerrahi tedavinin yararını ve güvenliğini kanıtlayana kadar, kadınlar bu müdahaleye bağlı risklere ve maddi yüke, ayrıca sağlık sistemlerine ve topluma getirdiği ekonomik yük nedeniyle maruz bırakılmamalıdır. Günlük klinik uygulamada, T-şekilli uteruslu kadınlar için bekleyici (expectant) yaklaşım en uygun seçenek olarak değerlendirilmelidir.

## KAYNAKLAR

- Buttram VC Jr, Gibbons WE. Müllerian anomalies: a proposed classification. (An analysis of 144 cases). *Fertil Steril*. 1979 Jul;32(1):40-6. doi: 10.1016/s0015-0282(16)44114-2. PMID: 456629.
- The American Fertility Society classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, müllerian anomalies and intrauterine adhesions. *Fertil Steril*. 1988 Jun;49(6):944-55. doi: 10.1016/s0015-0282(16)59942-7. PMID: 3371491.
- Grimbizis GF, Gordts S, Di Spiezio Sardo A, Brucker S, De Angelis C, Gergolet M, Li TC, Tanos V, Brölmann H, Gianaroli L, Campo R. The ESHRE/ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. *Hum Reprod*. 2013 Aug;28(8):2032-44. doi: 10.1093/humrep/det098. Epub 2013 Jun 14. PMID: 23771171; PMCID: PMC3712660.
- Pfeifer SM, Attaran M, Goldstein J, Lindheim SR, Petrozza JC, Rackow BW, Siegelman E, Troiano R, Winter T, Zuckerman A, Ramaiah SD. ASRM müllerian anomalies classification 2021. *Fertil Steril*. 2021 Nov;116(5):1238-1252. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.09.025.
- Passos IdM, Britto RL. Diagnosis and treatment of Müllerian malformations. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2020;59(2):183-8. doi:10.1016/j.tjog.2020.01.003.
- Ashkar A, Shah S, Yousuf F, Siddiqui FZ, Yousuf H. Elective management of a bicornuate uterus with hematometra, incidentally found submucosal fibroids, rectus sheath hematoma, and hydronephrosis in a resource-limited setting. *Int J Surg Case Rep*. 2024;120:109889. doi:10.1016/j.ijscr.2024.109889. PMID:38852567; PMCID:PMC11220550.
- Chemlal C, El Amouri I, Tanouti S, Taheri H, Saadi H, Mimouni A. Spontaneous twin pregnancy in uterus bicornis unicollis complicated with preeclampsia: a case report. *Int J Surg Case Rep*. 2022;92:106899. doi:10.1016/j.ijscr.2022.106899.
- Chan YY, Jayaprakasan K, Zamora J, Thornton JG, Raine-Fenning N, Coomarasamy A. The prevalence of congenital uterine anomalies in unselected and high-risk populations: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2011;17(6):761-71. doi:10.1093/humupd/dmr028
- Ikhuorah T, Oboh D, Abramowitz C, et al. Bicornuate uterus: A rare case of a viable full-term pregnancy in the right uterine horn. *Radiol Case Rep*. 2023;18(5):1234-7. doi:10.1016/j.radcr.2023.02.045.
- Behr SC, Courtier JL, Qayyum A. Imaging of Müllerian duct anomalies. *Radiographics*. 2012;32(6):E233-50. doi:10.1148/rg.326125515.
- Alman TD, Abuhamad AZ. The role of 3-dimensional ultrasonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of Müllerian duct anomalies: a review of the literature. *J Ultrasound Med*. 2008;27(3):413-23. doi:10.7863/jum.2008.27.3.413.
- Jayaprakasan K, Ojha K. Diagnosis of congenital uterine abnormalities: practical considerations. *J Clin Med*. 2022;11(5):1251. doi:10.3390/jcm11051251.
- Mastrolia SA, Peretz BA, Walfisch A, et al. Uterine anomalies and their impact on fertility: a review. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;295(4):847-53. doi:10.1007/s00404-017-4318-2.
- Kadour Peero E, Badeghiesh A, Baghlah H, Dahan MH. How do bicornuate uteri alter pregnancy, intra-partum and neonatal risks? A population-based study of more than three million deliveries and more than 6000 bicornuate uteri. *J Perinat Med*. 2023;51(3):305-10. doi:10.1515/jpm-2022-0075.
- Badeghiesh A, Kadour Peero E, Baghlah H, Dahan MH. Trial of labor following cesarean in patients with bicornuate uterus: a multicenter retrospective study. *Matern Fetal Med*. 2024;310:253-9. doi:10.1007/s00404-023-06890-1.
- Tsegaye MA, Mekonnen ZA, Lemma DT, Adugna AN, Tesfay RH. Second-trimester uterine rupture in bicornuate uterus: a case report. *Case Rep Womens Health*. 2025;45:e00676. doi:10.1016/j.crwh.2024.e00676.
- Kong W, Zhao S, Deng K, Zhang Q, Liu W, Yan L. Effects of bicornuate uterus on pregnancy and obstetric outcomes of in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;256:123-8. doi:10.1016/j.ejogrb.2020.11.045.
- Yassae F, Mostafae L. The role of cervical cerclage in pregnancy outcome in women with uterine anomaly. *J Reprod Infertil*. 2011;12(4):277-9. PMID:23926514; PMCID:PMC3719309.
- Rechberger T, Monist M, Bartuzi A. Clinical effectiveness of Strassman operation in the treatment of bicornuate uterus. *Ginekol Pol*. 2009;80(2):88-92. PMID:19338203.
- Alborzi S, Asefjah H, Amini M, Vafaei H, Madadi G, Chubak N, Tavana Z. Laparoscopic metroplasty in bicornuate and didelphic uteri: feasibility and outcome. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;291(5):1167-71. doi:10.1007/s00404-014-3537-1.
- Y. Lü, M. Ji, S. Deng, J. Gao, X. Zhou Association of a unicornuate uterus with adverse obstetric outcomes: a

- retrospective cohort study *J Obstet Gynaecol Res*, 47 (9) (2021), pp. 3136-3143, 10.1111/jog.14911 Epub 2021 Jun 21
22. X. Chen, P. Liu, Y. Sheng, W. Li, R. Tang, L. Ding, et al. The impact of unicornuate uterus on perinatal outcomes after IVF/ICSI cycles: a matched retrospective cohort study *J Matern Fetal Neonatal Med*, 32 (15) (2019), pp. 2469-2474, 10.1080/14767058.2018.1438403
  23. Fedele L, Bianchi S, Agnoli B, Tozzi L, Vignali M. Urinary tract anomalies associated with unicornuate uterus. *J Urol* 1996; 155: 847-848.
  24. Piriye E, Romer T. Coincidence of uterine malformations and endometriosis: a clinically relevant problem? *Arch Gynecol Obstet* 2020; 302: 1237-1241.
  25. Chan YY, Jayaprakasan K, Tan A, Thornton JG, Coomarasamy A, Raine-Fenning NJ. Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38: 371-382.
  26. Acién P. Incidence of Müllerian defects in fertile and infertile women. *Hum Reprod* 1997; 12: 1372-1376.
  27. Reichman D, Laufer MR, Robinson BK. Pregnancy outcomes in unicornuate uteri: a review. *Fertil Steril* 2009; 91: 1886-1894.
  28. Tellum T, Bracco B, De Braud LV, Knez J, Ashton-Barnett R, Amin T, Chaggar P, Jurkovic D. Reproductive outcome in 326 women with unicornuate uterus. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2023 Jan;61(1):99-108. doi:10.1002/uog.26073. PMID: 36099518; PMCID: PMC10107309.
  29. Abboud K, Giannini A, D'Oria O, Ramazan A, Ayed A, Lagana AS, Chiantera V, Süleyman Z. Laparoscopic management of rudimentary uterine horns in patients with unicornuate uterus: a systematic review. *Gynecol Obstet Invest*. 2023;88(1):1-10. doi:10.1159/000528508. Epub 2022 Dec 5.
  30. Candiani M, Ciappina N, Fedele F, Bergamini V, Ruffolo AF, Parazzini F. Laparoscopic removal of nonseparated cavitated horn in unicornuate uterus: surgical aspects and long-term follow-up. *Int J Fertil Steril*. 2023 Feb 28;17(2):145-150. doi:10.22074/IJFS.2022.543827.1231.
  31. Muñoz E, Fernández I, Pellicer N, Mariani G, Pellicer A, Garrido N. Reproductive outcomes of oocyte donation in patients with uterine Müllerian anomalies. *Fertil Steril*. 2023 Oct;120(4):850-9.
  32. Tellum T, Bracco B, De Braud LV, Knez J, Ashton-Barnett R, Amin T, et al. Reproductive outcome in 326 women with unicornuate uterus. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2022;60(6):769-776. doi:10.1002/uog.26073
  33. Fernandez H, Garbin O, Castaigne V, Gervaise A, Levaillant JM. Surgical approach to and reproductive outcome after surgical correction of a T-shaped uterus. *Hum Reprod*. 2011;26(7):1730-4. doi:10.1093/humrep/der056.
  34. Ludwin A, Coelho Neto MA, Ludwin I, Nastri CO, Costa W, Acién M, Alcazar JL, Benacerraf B, Condous G, DeCherney A, De Wilde RL, Diamond MP, Emanuel MH, Guerriero S, Hurd W, Levine D, Lindheim S, Pellicer A, Petraglia F, Saridogan E, Martins WP. Congenital Uterine Malformation by Experts (CUME): diagnostic criteria for T-shaped uterus. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020 Jun;55(6):815-829. doi: 10.1002/uog.20845. Epub 2020 May 15. PMID: 31432589.
  35. Coelho Neto MA, Ludwin A, Petraglia F, Martins WP. Definition, prevalence, clinical relevance and treatment of T-shaped uterus: systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021 Mar;57(3):366-377. doi: 10.1002/uog.23108. PMID: 32898287.
  36. Pacheco LA, López CB, Carugno J, Gómez PA, Martínez-Ten P, Laganà AS, et al. The Rule of 10: A simple 3D ultrasonographic method for the diagnosis of T-shaped uterus. *Arch Gynecol Obstet*. 2021;304(4):1213-20. doi:10.1007/s00404-021-06147-y.
  37. Zizolfi B, Foreste V, Iorio GG, Reppuccia S, De Angelis MC, Gallo A, et al. The one-step outpatient diagnosis and treatment of congenital Mullerian anomalies – Class U1 and U2 according ESHRE/ESGE classification. *Reprod Biomed Online*. 2024 Dec 20:104779. doi:10.1016/j.rbmo.2024.104779.
  38. Monaco G, Nocita E, Selntigia A, Russo C, Farsetti D, Reppuccia S, et al. T-shaped dysmorphic uterus: discrepancies between current 3D-ultrasound diagnostic criteria. *Arch Gynecol Obstet*. 2025;311(5):1657-66.
  39. De Francis P, Riemma G, Schiattarella A, Cobellis L, Colacurci N, Vitale SG, Cianci A, Lohmeyer FM, La Verde M. Impact of Hysteroscopic Metroplasty on Reproductive Outcomes of Women with a Dysmorphic Uterus and Recurrent Miscarriages: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2020 Sep;49(7):101763. doi: 10.1016/j.jogoh.2020.101763. Epub 2020 Apr 21. PMID: 32330671.)

*Bahadır KOŞAN<sup>1</sup>  
Işıl KASAPOĞLU<sup>2</sup>*

## GİRİŞ

Uterin myomlar kadınlarda genital sistemin en sık görülen benign tümörleridir ve kadınların yaşam kalitesini, fertilitte ve obstetrik sonuçlarını etkiler. Reprodüktif dönemde %35-40'a kadar varan bir yaygınlığa sahiptir ancak myomlar asemptomatik olabileceğinden gerçek prevalans çok daha yüksek olabilir (1-2).

Uterusun düz kas hücrelerinden köken alan bu tümörler histopatolojik olarak benign olmakla birlikte, myomların gelişiminde genetik, hormonal ve büyüme faktörlerine bağlı çok faktörlü bir patogeneze yer alabilir. Özellikle östrojen ve progesteron hormonlarının bu tümörlerin büyümesinde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Aromataz enzim aktivitesinin artışı ve progesteron reseptör ekspresyonunun yükselmesi, myom gelişimini destekleyen hormonal mekanizmaların başında gelir (3). Bununla birlikte, somatik mutasyonlar (özellikle MED12 gen mutasyonları) ve ailesel yatkınlık da myom oluşumunda rol oynamaktadır (4).

Myomlar anatomik yerleşimlerine göre sınıflandırılır ve bu sınıflandırma hem semptomatoloji hem de tedavi planlaması açısından klinik

öneme sahiptir. FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) tarafından geliştirilen sınıflama sistemi, myomları submukozal, intramural ve subseröz yerleşimlerine göre 0'dan 8'e kadar numaralandırarak tanımlar (Şekil 1) (5). Bu sınıflama, özellikle infertiliteyle ilişkili karar süreçlerinde cerrahi planlamanın temelini oluşturur.

Tip 0: Saplı submüköz myomdur, tamamı uterin kavite içerisindedir.

Tip 1: %50'den fazlası endometrial kavite içerisinde, daha az kısmı intramuraldır.

Tip 2: %50'den azı endometrial kavite içerisinde, daha fazla kısmı intramuraldır.

Tip 3: Endometriyuma bitişik intramural myomdur ancak intrakaviter uzanım göstermez.

Tip 4: Myometriyumun tam ortasında bulunan, endometrium veya serozayla ilişkisi olmayan myomdur.

Tip 5: %50'den azı subseröz olan, daha fazlası myometriyum içerisinde olan myomdur.

Tip 6: %50'den fazlası subseröz olan daha azı intramural olan myomdur.

Tip 7: Saplı subseröz myomdur.

Tip 8: Parazitik myomlar

<sup>1</sup> Öğr. Gör. Dr., Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., bahadirkosan@uludag.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-7448-6862

<sup>2</sup> Prof. Dr., Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD. kasapogluisil@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-1953-2475

birlikte, hasta ile bireyselleştirilmiş ve dengeli bir tartışma çerçevesinde değerlendirilmelidir.

### 6.2. Tedavi Önceliği: Myom mu, infertilite mi?

Hastanın yaşı, over rezervi ve infertilite süresi göz önünde bulundurularak, öncelikle infertilite tedavisine mi başlanacağı yoksa önce myoma yönelik girişim mi yapılacağı kararı verilmelidir. Özellikle ileri yaşta veya düşük over rezervine sahip hastalarda, gecikmeye neden olabilecek cerrahi işlemler gebelik şansını azaltabilir. Bu durumlarda IVF öncelikli düşünülebilir; ancak kaviteyi etkileyen myom varlığında, implantasyonu engelleyebileceği için öncelikle cerrahi tedavi önerilir (15). Zaman sorunu olan hastalar için cerrahi öncesi embriyo dondurulması da bir seçenek olarak değerlendirilebilir.

### 6.3. Multidisipliner Yaklaşım

Myomu olan infertil hastalarda tedavi planlaması, üreme endokrinolojisi, jinekolojik cerrahi ve radyoloji disiplinlerini içeren multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Hastanın doğurganlık hedefleri doğrultusunda bireyselleştirilmiş, kanıta dayalı bir yol izlenmelidir.

## 7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Uterin myomlar, infertilite değerlendirmesinde sık karşılaşılan benign lezyonlardır. Her ne kadar tüm myomlar doğurganlık üzerine olumsuz etki göstermese de, özellikle submukozal ve kaviteyi distorte eden intramural myomların implantasyonu, gebelik oranı ve obstetrik sonuçlar üzerinde belirgin etkileri olabilmektedir.

İnfertilite tedavisi planlanırken myomların yönetimi, myomun lokalizasyonu, boyutu, semptom varlığı ve endometriyal kaviteyle ilişkisi temelinde bireyselleştirilmelidir. Cerrahi müdahale, yalnızca üreme sonuçlarını iyileştirme potansiyeli varsa ve cerrahinin getireceği riskler klinik olarak kabul edilebilir düzeydeyse düşünülmelidir.

Minimal invaziv cerrahi yöntemler, deneyimli ellerde uygun olgularda etkili sonuçlar sağlarken, morcellasyon gibi tekniklerin sınırlılıkları da göz önünde bulundurulmalıdır. Fertilite arzusu olan hastalarda ise, tedavi önceliği ve zamanlaması mutlaka yaş, over rezervi ve eşlik eden infertilite faktörleriyle birlikte değerlendirilmelidir.

Sonuç olarak, myomların infertilite üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi ve infertil/subfertil hastalarda yönetimi kanıta dayalı ve hasta merkezli bir yaklaşım gerektirir. Güncel literatür ışığında, her hastaya özgü risk-yarar analizi yapılmalı ve tedavi kararı multidisipliner ekip yaklaşımı ile şekillendirilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Baird DD, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:100-7.
2. Ezzati M, Norian J, Segars J. Management of uterine fibroids in the patient pursuing assisted reproductive technologies. *Women's Health (Lond Engl)*. 2009; 5:413-21.
3. Bulun SE. Uterine fibroids. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1344-1355.
4. Makinen N, Mehine M, Tolvanen J, et al. MED12, the mediator complex subunit 12 gene, is mutated at high frequency in uterine leiomyomas. *Science*. 2011;334(6053):252-255
5. Munro MG, Critchley HOD, Broder MS, Fraser IS. FIGO classification system (PALM-COEN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011;113(1):3-13.
6. Stewart EA. Clinical practice. Uterine fibroids. *N Engl J Med* 2015;372:1646-55.
7. Leppert PC, Jayes FL, Segars JH. The extracellular matrix contributes to mechanotransduction in uterine fibroids. *Obstet Gynecol Int*. 2014;2014:783289.
8. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril*. 2009;91(4):1215-1223.
9. Yan L, Ding L, Li Q, et al. Impact of intramural fibroids not distorting the endometrial cavity on the outcome of IVF-ET. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16:49.
10. Coronado GD, Marshall LM, Schwartz SM. Complications in pregnancy, labor, and delivery with uterine leiomyomas: a population-based study. *Obstet Gynecol*. 2000;95(5):764-769.
11. Dueholm M, Lundorf E, Hansen ES, Ledertoug S, Olesen F. Accuracy of magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasonography in the diagnosis,

- mapping, and measurement of uterine myomas. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2002 Mar 1;186(3):409-15.
12. Cook H, Ezzati M, Segars J, et al. *The impact of uterine leiomyomas on reproductive outcomes*. *Minerva Ginecol*. 2010;62:225-36.
  13. Donnez J, Jadoul P. *What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate?* *Hum Reprod*. 2002;17:1424-30. doi: 10.1093/humrep/17.6.1424.
  14. Erden M, Uyanik E, Polat M, Ozbek IY, Yarali H, Mumusoglu S. *The effect of ≤ 6 cm sized noncavity-distorting intramural fibroids on in vitro fertilization outcomes: a systematic review and meta-analysis*. *Fertility and Sterility*. 2023 Jun 1;119(6):996-1007.
  15. Surrey ES. *Myomas and assisted reproductive technologies*. *Semin Reprod Med*. 2010;28(3):234-240.
  16. Rackow BW, Taylor HS. *Submucosal uterine leiomyomas have a global effect on molecular determinants of endometrial receptivity*. *Fertil Steril*. 2010;93(6):2027-2034.
  17. Yoshino O, Hayashi T, Osuga Y, et al. *Decreased uterine receptivity caused by uterine fibroids is associated with reduced HOXA10 expression*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(3):1295-1299.
  18. Yoshino O, Hayashi T, Osuga Y, Orisaka M, Asada H, Okuda S, Hori M, Furuya M, Onuki H, Sadoshima Y, Hiroi H. *Decreased pregnancy rate is linked to abnormal uterine peristalsis caused by intramural fibroids*. *Human reproduction*. 2010 Oct 1;25(10):2475-9.
  19. Zannotti A, Greco S, Pellegrino P, Giantomassi F, Delli Carpini G, Goteri G, Ciavattini A, Ciarmela P. *Macrophages and immune responses in uterine fibroids*. *Cells*. 2021 Apr 22;10(5):982.
  20. Ciarmela P, Carpini GD, Greco S, Zannotti A, Montik N, Giannella L, Giuliani L, Grelloni C, Panfoli F, Paolucci M, Pierucci G. *Uterine fibroid vascularization: from morphological evidence to clinical implications*. *Reproductive BioMedicine Online*. 2022 Feb 1;44(2):281-94.
  21. Yao X, Stewart EA, Laughlin-Tommaso SK, Heien HC, Borah BJ. *Medical therapies for heavy menstrual bleeding in women with uterine fibroids: a retrospective analysis of a large commercially insured population in the USA*. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2017 Jan;124(2):322-30.
  22. Hartmann KE, Fonnesebeck C, Surawicz T, Krishnaswami S, Andrews JC, Wilson JE, Velez-Edwards D, Kugley S, Sathe NA. *Management of uterine fibroids*. *AHRQ comparative effectiveness review*. Rockville, MD. 2021
  23. Mercorio F, De Simone R, Di Spiezio Sardo A, et al. *The effect of levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of myoma-related menorrhagia*. *Contraception*. 2003;67(4):277-280.
  24. Donnez J, Tomaszewski J, Vázquez F, Bouchard P, Lemieszczuk B, Baró F, Nouri K, Selvaggi L, Sadowski K, Bestel E, Terrill P. *Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids*. *New England Journal of Medicine*. 2012 Feb 2;366(5):421-32.
  25. Parsanezhad ME, Azmoon M, Alborzi S, Rajaeefard A, Zarei A, Kazerooni T, Frank V, Schmidt EH. *A randomized, controlled clinical trial comparing the effects of aromatase inhibitor (letrozole) and gonadotropin-releasing hormone agonist (triptorelin) on uterine leiomyoma volume and hormonal status*. *Fertility and sterility*. 2010 Jan 1;93(1):192-8.
  26. Di Spiezio Sardo A, et al. *Hysteroscopic myomectomy: a comprehensive review of surgical techniques*. *Hum Reprod Update*. 2008;14(2):101-119.
  27. Bosteels J, et al. *Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(2):CD009461.
  28. Metwally M, Raybould G, Cheong YC, Horne AW. *Surgical treatment of fibroids for subfertility*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020(1).
  29. Dubuisson JB, Fauconnier A, Deffarges JV, Norgaard C, Kreiker G, Chapron C. *Pregnancy outcome and deliveries following laparoscopic myomectomy*. *Human Reproduction*. 2000 Apr 1;15(4):869-73.
  30. Jin C, Hu Y, Chen XC, Zheng FY, Lin F, Zhou K, Chen FD, Gu HZ. *Laparoscopic versus open myomectomy—a meta-analysis of randomized controlled trials*. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2009 Jul 1;145(1):14-21.
  31. Mara M, Maskova J, Fucikova Z, Kuzel D, Belsan T, Sosna O. *Midterm clinical and first reproductive results of a randomized controlled trial comparing uterine fibroid embolization and myomectomy*. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2008 Jan;31:73-85.
  32. Gupta JK, Sinha A, Lumsden MA, Hickey M. *Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014(12).
  33. Rabinovici J, David M, Fukunishi H, Morita Y, Gostout BS, Stewart EA, MRgFUS Study Group. *Pregnancy outcome after magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery (MRgFUS) for conservative treatment of uterine fibroids*. *Fertility and sterility*. 2010 Jan 1;93(1):199-209.
  34. Dolmans MM, Isaacson K, Zhang W, Gordts S, Munro MG, Stewart EA, Bourdon M, Santulli P, Donnez J. *Intramural myomas more than 3-4 centimeters should be surgically removed before in vitro fertilization*. *Fertility and sterility*. 2021 Oct 1;116(4):945-58.
  35. Stout MJ, Odibo AO, Graseck AS, Macones GA, Crane JP, Cahill AG. *Leiomyomas at routine second-trimester ultrasound examination and adverse obstetric outcomes*. *Obstetrics & Gynecology*. 2010 Nov 1;116(5):1056-63.

İpek Betül ÖZÇİVİT ERKAN<sup>1</sup>  
Levent M. ŞENTÜRK<sup>2</sup>

## GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

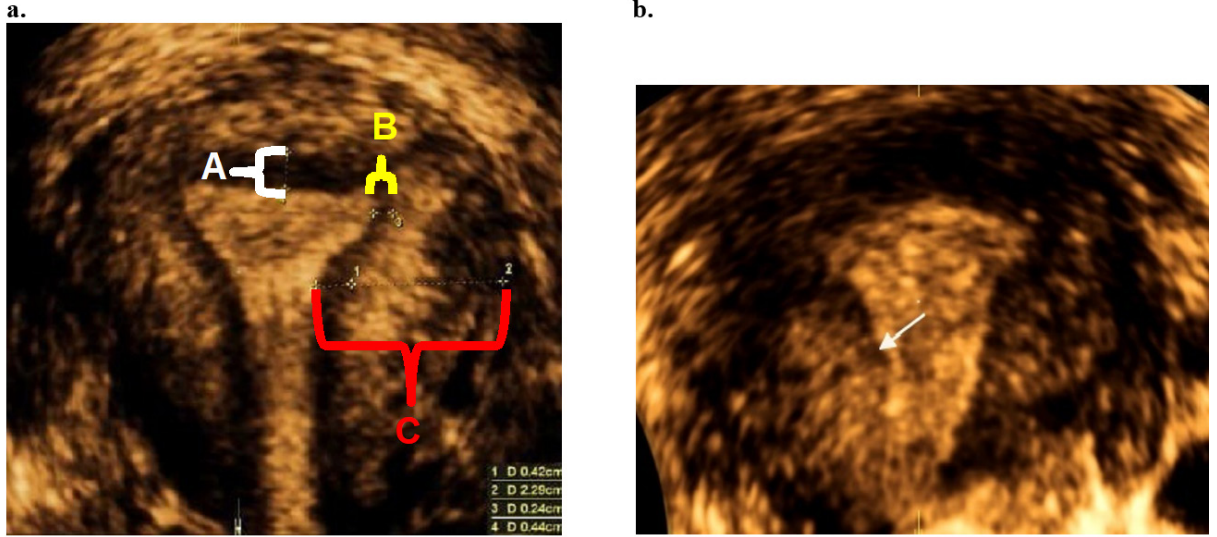
Adenomyozis, endometriyumun myometriyum içine doğru benign invazyonu şeklinde tanımlanmaktadır. Myometriyum içinde, yer yer endometriyuma ait gland ve stroma adacıkları ve bunları çevreleyen hiperplastik ve hipertrofik myometriyum bulunuşu ile karakterizedir. Diffüz ya da fokal olarak da bulunabilir. Diffüz adenomyozis myometriyum içerisinde birden çok adenomyozis odakları olarak görünmekte iken, fokal adenomyozis leiomyoma benzer şekilde hipertrofik myometriyum ve ektopik endometriyumun izole nodüller şeklinde (“adenomyotik kist” ve “adenomyom”) görünmesidir (1,2). Daha çok perimenopoz döneminde ve multiparlarda olmak üzere genelde kadınların %20’sinde adenomyozise rastlanmaktadır(3,4). İlk kez Alman patolog Carl von Rokitansky tarafından, mikroskopta myometriyum içinde endometrial glandları tespit etmesi sonucunda tanımlanmış ve hatta o zaman “cystosarcoma adenoid uterium” olarak adlandırılmıştır (5). Uzun bir süre endometriozisten tamamen farklı bir unsur olarak kabul edilmiştir. Ancak 1972 yılında, Bird ve arkadaşları adenomyozisin, endometriyumun gland ve

stroması ile birlikte myometriyumun benign bir şekilde invaze etmesi ve myometriyum içindeki bu gland ve stroma adacıklarının etrafında myometriyumun hiperplazi ve hipertrofisi ile karakterize olduğunu ileri sürmüştür (5-7).

Adenomyozisin etiopatogenezi için çeşitli teoriler ileri sürülmüştür. Bunlardan ilki ve en çok kabul edilene göre endometriyum myometriyum içine invagine olmaktadır. Bu da daha çok yapılan cerrahi girişimler sonucunda myometriyumun zarar görmesi ve doku tamiri sırasında da endometriyumun buradan invagine olması şeklinde açıklanmaktadır (“TIAR: Tissue injury and repair”) (8,9). Son zamanlarda yapılan MRG destekli yayınlarda, özellikle myometriyumun “dış” ve “iç” myometriyum şeklinde iki tabakadan oluştuğu düşünülmektedir (9). Aslında histolojik olarak birbirinden ayırt edilememesine karşın, “arkimyometriyum (*archimyometriyum*)” adı da verilen “iç myometriyum” tabakası gerek MRG gerekse de yüksek rezolüsyonlu iki (2D) ya da üç boyutlu (3D) ultrasonografi cihazlarıyla görüntülenebilmektedir. Endometriyum ve iç myometriyum (= arkimetriyum) müller kanalı kökenli, dış myometriyum (=neometra) ise mezenkim kökenlidir (10,11). Gerek geçirilen cerrahi travmalar

<sup>1</sup> Dr., İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi-Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., ipekbetulozcivit@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-5645-7064

<sup>2</sup> Prof.Dr., İstanbul Medipol Üniversitesi, Uluslararası Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi-Kadın Hastalıkları ve Doğum (Emekli öğretim üyesi), drleventsenturk@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-4518-079X



**Şekil 3.** Üç boyutlu transvaginal ultrasonografi ile normal JZ görünümü (a) ve (b) bozulmuş JZ alanı **A.** JZmax; **B.** JZmin; **C.** Toplam myometrium kalınlığı

Her iki yöntem için de son 10-15 yılda giderek artan sayıda, duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranları olan yeni kriterler geliştirilmekte ve adenomyozisin non-invazif tanısında çok önemli adımlar atılmakta ve bu konuda ciddi başka gelişmelerin olacağı açıktır. Güncel olarak primer görüntüleme modalitesi TVUSG'dir. Ancak, adenomyozisin mevcut tanı sınıflamaları ile klinik semptomların şiddeti arasında bir ilişki olmaması, fertilité sonuçlarıyla olan korelasyonu belirlemeyi ve tedavi endikasyonları ile başarısını öngörmeyi zorlaştırmaktadır. Gelecekte, yapay zekâ teknolojilerinden de yararlanılarak adenomyozis tanısının doğruluğu ve kesinliği artırılabilir.

## KAYNAKLAR

1. Van den Bosch T, de Bruijn AM, de Leeuw RA, et al. Sonographic classification and reporting system for diagnosing adenomyosis. *Ultrasound in Obstet Gynecol.* 2019;53:576–82. <https://doi.org/10.1002/uog.19096>.
2. Byun JY, Kim SE, Choi BG, et al. Diffuse and Focal Adenomyosis: MR Imaging Findings. *RadioGraphics.* 1999;19:S161–70. [https://doi.org/10.1148/radiographics.19.suppl\\_1.g99oc03s161](https://doi.org/10.1148/radiographics.19.suppl_1.g99oc03s161).
3. Dietrich JE. An update on adenomyosis in the adolescent. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2010;22:388–92. <https://doi.org/10.1097/GCO.0b013e32833cefaf>.
4. Benagiano G, Brosens I. History of adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2006;20:449–63. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2006.01.007>.
5. Garcia L, Isaacson K. Adenomyosis: Review of the Literature. *J Minim Invasive Gynecol.* 2011;18:428–37. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2011.04.004>.
6. Bird CC, McElin TW, Manalo-Estrella P. The elusive adenomyosis of the uterus—revisited. *Am J Obstet Gynecol.* 1972;112:583–93. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(72\)90781-8](https://doi.org/10.1016/0002-9378(72)90781-8).
7. Moawad G, Fruscalzo A, Youssef Y, et al. Adenomyosis: An Updated Review on Diagnosis and Classification. *J Clin Med.* 2023;12:4828. <https://doi.org/10.3390/jcm12144828>.
8. Ferenczy A. Pathophysiology of adenomyosis. *Hum Reprod Update.* 1998;4:312–22. <https://doi.org/10.1093/humupd/4.4.312>.
9. Leyendecker G, Bilgicyildirim A, Inacker M, et al. Adenomyosis and endometriosis. Re-visiting their association and further insights into the mechanisms of auto-traumatisation. An MRI study. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;291:917–32. <https://doi.org/10.1007/s00404-014-3437-8>.
10. Brosens I, Derwig I, Brosens J, et al. The enigmatic uterine junctional zone: the missing link between reproductive disorders and major obstetrical disorders? *Hum Reprod.* 2010;25:569–74. <https://doi.org/10.1093/humrep/dep474>.
11. Bazot M, Daraï E. Role of transvaginal sonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of uterine adenomyosis. *Fertil Steril.* 2018;109:389–97. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.01.024>.
12. Sasson IE, Taylor HS. Stem Cells and the Pathogenesis of Endometriosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1127:106–15. <https://doi.org/10.1196/annals.1434.014>.
13. Farquhar C, Brosens I. Medical and surgical management of adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2006;20:603–16. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2006.01.012>.

14. Azziz R. Adenomyosis: current perspectives. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1989;16:221–35.
15. Parazzini F, Mais V, Cipriani S, et al. Determinants of adenomyosis in women who underwent hysterectomy for benign gynecological conditions: Results from a prospective multicentric study in Italy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Bio.* 2009;143:103–6. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2008.12.010>.
16. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, et al. Adenomyosis: epidemiological factors. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2006;20:465–77. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2006.01.017>.
17. Vitonis AF, Baer HJ, Hankinson SE, et al. A prospective study of body size during childhood and early adulthood and the incidence of endometriosis. *Hum Reprod.* 2010;25:1325–34. <https://doi.org/10.1093/humrep/deq039>.
18. Bergeron C, Amant F, Ferenczy A. Pathology and physiopathology of adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2006;20:511–21. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2006.01.016>.
19. Taran FA, Weaver AL, Coddington CC, et al. Understanding adenomyosis: a case control study. *Fertil Steril.* 2010;94:1223–8. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.06.049>.
20. Bazot M, Fiori O, Darai E. Adenomyosis in endometriosis – prevalence and impact on fertility. Evidence from magnetic resonance imaging. *Hum Reprod.* 2006;21:1101–2. <https://doi.org/10.1093/humrep/dei448>.
21. Kunz G, Beil D, Huppert P, et al. Adenomyosis in endometriosis—prevalence and impact on fertility. Evidence from magnetic resonance imaging. *Hum Reprod.* 2005;20:2309–16. <https://doi.org/10.1093/humrep/dei021>.
22. Chapron C, Vannuccini S, Santulli P, et al. Diagnosing adenomyosis: an integrated clinical and imaging approach. *Hum Reprod Update.* 2020;26:392–411. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz049>.
23. Andres MP, Borrelli GM, Ribeiro J, et al. Transvaginal Ultrasound for the Diagnosis of Adenomyosis: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2018;25:257–64. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2017.08.653>.
24. Bazot M, Cortez A, Darai E, et al. Ultrasonography compared with magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: correlation with histopathology. *Hum Reprod.* 2001;16:2427–33. <https://doi.org/10.1093/humrep/16.11.2427>.
25. Dueholm M. Transvaginal ultrasound for diagnosis of adenomyosis: a review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2006;20:569–82. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2006.01.005>.
26. Van den Bosch T, Dueholm M, Leone FPG, et al. Terms, definitions and measurements to describe sonographic features of myometrium and uterine masses: a consensus opinion from the Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) group. *Ultrasound in Obstet Gynecol.* 2015;46:284–98. <https://doi.org/10.1002/uog.14806>.
27. Van den Bosch T, Van Schoubroeck D. Ultrasound diagnosis of endometriosis and adenomyosis: State of the art. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;51:16–24. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.01.013>.
28. Harmsen MJ, Van den Bosch T, de Leeuw RA, et al. Consensus on revised definitions of Morphological Uterus Sonographic Assessment (<sc>MUSA</sc>) features of adenomyosis: results of modified Delphi procedure. *Ultrasound in Obstet Gynecol.* 2022;60:118–31. <https://doi.org/10.1002/uog.24786>.
29. Martire FG, d'Abate C, Schettini G, et al. Adenomyosis and Adolescence: A Challenging Diagnosis and Complex Management. *Diagnostics.* 2024;14:2344. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14212344>.
30. Bluhm M, Dueholm M. Imaging for Adenomyosis: Making the Diagnosis by Sonography. *J Minim Invasive Gynecol.* 2020;27:267. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2019.10.001>.
31. Tellum T, Nygaard S, Lieng M. Noninvasive Diagnosis of Adenomyosis: A Structured Review and Meta-analysis of Diagnostic Accuracy in Imaging. *J Minim Invasive Gynecol.* 2020;27:408–418.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2019.11.001>.
32. Kobayashi H, Imanaka S. Understanding Ultrasound Features that Predict Symptom Severity in Patients with Adenomyosis: a Systematic Review. *Reprod Sci.* 2024;31:320–31. <https://doi.org/10.1007/s43032-023-01318-5>.
33. O'Shea A, Figueiredo G, Lee SI. Imaging Diagnosis of Adenomyosis. *Semin Reprod Med.* 2020;38:119–28. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1719017>.
34. Cunningham RK, Horrow MM, Smith RJ, et al. Adenomyosis: A Sonographic Diagnosis. *RadioGraphics.* 2018;38:1576–89. <https://doi.org/10.1148/rg.2018180080>.
35. Green AR, Styles JA, Parrott EL, et al. Neonatal tamoxifen treatment of mice leads to adenomyosis but not uterine cancer. *Exp Toxicol Pathol.* 2005;56:255–63. <https://doi.org/10.1016/j.etp.2004.10.001>.
36. Exacoustos C, Manganaro L, Zupi E. Imaging for the evaluation of endometriosis and adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014;28:655–81. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2014.04.010>.
37. Exacoustos C, Brienza L, Di Giovanni A, et al. Adenomyosis: three-dimensional sonographic findings of the junctional zone and correlation with histology. *Ultrasound in Obstet Gynecol.* 2011;37:471–9. <https://doi.org/10.1002/uog.8900>.
38. Kepkep K, Tuncay YA, Göynümer G, et al. Transvaginal sonography in the diagnosis of adenomyosis: which findings are most accurate? *Ultrasound in Obstet Gynecol.* 2007;30:341–5. <https://doi.org/10.1002/uog.3985>.
39. Dueholm M, Lundorf E. Transvaginal ultrasound or MRI for diagnosis of adenomyosis. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007;19:505–12. <https://doi.org/10.1097/GCO.0b013e3282f1bf00>.
40. Champaneria R, Abedin P, Daniels J, et al. Ultrasound scan and magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: systematic review comparing test accuracy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89:1374–84. <https://doi.org/10.3109/00016349.2010.512061>.
41. Rees CO, Nederend J, Mischi M, et al. Objective measures of adenomyosis on MRI and their diagnostic accuracy—a systematic review & meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021;100:1377–91. <https://doi.org/10.1111/aogs.14139>.
42. Agostinho L, Cruz R, Osório F, et al. MRI for adenom-

- ysis: a pictorial review. *Insights Imaging*. 2017;8:549–56. <https://doi.org/10.1007/s13244-017-0576-z>.
43. Dueholm M, Lundorf E, Hansen ES, et al. Magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasonography for the diagnosis of adenomyosis. *Fertil Steril*. 2001;76:588–94. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(01\)01962-8](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(01)01962-8).
  44. Dueholm M, Lundorf E. Transvaginal ultrasound or MRI for diagnosis of adenomyosis. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2007;19:505–12. <https://doi.org/10.1097/GCO.0b013e3282f1bf00>.
  45. Takeuchi M, Matsuzaki K. Adenomyosis: Usual and Unusual Imaging Manifestations, Pitfalls, and Problem-solving MR Imaging Techniques. *RadioGraphics*. 2011;31:99–115. <https://doi.org/10.1148/rg.311105110>.
  46. Gordts S, Brosens JJ, Fusi L, et al. Uterine adenomyosis: a need for uniform terminology and consensus classification. *Reprod Biomed Online*. 2008;17:244–8. [https://doi.org/10.1016/S1472-6483\(10\)60201-5](https://doi.org/10.1016/S1472-6483(10)60201-5).
  47. Bazot M, Daraï E. Sonography and MR imaging for the assessment of deep pelvic endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2005;12:178–85. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2005.01.014>.
  48. Verma SK, Lev-Toaff AS, Baltarowich OH, et al. Adenomyosis: Sonohysterography with MRI Correlation. *Am J Roentgenol*. 2009;192:1112–6. <https://doi.org/10.2214/AJR.08.1405>.
  49. Di Spiezio Sardo A, Calagna G, Santangelo F, et al. The Role of Hysteroscopy in the Diagnosis and Treatment of Adenomyosis. *Biomed Res Int*. 2017;2017:1–7. <https://doi.org/10.1155/2017/2518396>.
  50. Gordts S, Campo R, Brosens I. Hysteroscopic diagnosis and excision of myometrial cystic adenomyosis. *Gynecol Surg*. 2014;11:273–8. <https://doi.org/10.1007/s10397-014-0861-5>.
  51. Stoelinga B, Hehenkamp WJK, Nieuwenhuis LL, et al. Accuracy and Reproducibility of Sonoelastography for the Assessment of Fibroids and Adenomyosis, with Magnetic Resonance Imaging as Reference Standard. *Ultrasound Med Biol*. 2018;44:1654–63. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2018.03.027>.
  52. Liu X, Ding D, Ren Y, et al. Transvaginal Elastosonography as an Imaging Technique for Diagnosing Adenomyosis. *Reprod Sci*. 2018;25:498–514. <https://doi.org/10.1177/19337719117750752>.
  53. Jain V, Hojo E, McKillop G, et al. Feasibility study of the application of Magnetic Resonance Elastography (MRE) to diagnose adenomyosis. *FS Sci*. 2025. <https://doi.org/10.1016/j.xfss.2025.03.003>.
  54. Simpson WL, Beitia LG, Mester J. Hysterosalpingography: A Reemerging Study. *RadioGraphics*. 2006;26:419–31. <https://doi.org/10.1148/rg.262055109>.
  55. Zhao Q, Yang T, Xu C, et al. Automatic diagnosis for adenomyosis in ultrasound images by deep neural networks. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Bio*. 2024;301:128–34. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2024.07.046>.
  56. Raimondo D, Raffone A, Aru AC, et al. Application of Deep Learning Model in the Sonographic Diagnosis of Uterine Adenomyosis. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20:1724. <https://doi.org/10.3390/ijerph20031724>.
  57. Li J, Wang W, Liao L, et al. Analysis of the nonperfused volume ratio of adenomyosis from MRI images based on fewshot learning. *Phys Med Biol*. 2021;66:045019. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/abd66b>.
  58. Ying J, Jing X, Gao F, et al. Prediction of Ablation Rate for High-Intensity Focused Ultrasound Therapy of Adenomyosis in MR Images Based on Multi-model Fusion. *J Imaging Inform Med*. 2024;37:1579–90. <https://doi.org/10.1007/s10278-024-01063-4>.

Ahmet KALE<sup>1</sup>

Fatma Nur TÜYSÜZOĞLU<sup>2</sup>

## GİRİŞ

Adenomyozis endometrial gland ve stromanın myometrium içerisinde geliştiği iyi huylu bir hastalıktır, çoğunlukla 30-45 yaş arasında teşhis edilmekte ve bu yaş aralığındaki kadınların fertilitite potansiyellerini etkilemektedir (1). Son dekatlarda daha geç yaşlarda hamile kalma eğilimi arttığı için semptomatik hastalığın tedavisinde uterus koruyucu cerrahi gereksinimi ortaya çıkmıştır. Histeroplasti terimi çocuk doğurma fonksiyonunun korunduğu uterus koruyucu cerrahi tanımlar (2).

Cerrahi tedavilerin sonuçlarının değerlendirilebilmesi için adenomyozis histolojik karakteristikleri ve myometriyal invazyonu gözönüne alınarak sınıflandırılabilir.

- 1. Difüz adenomyozis:** Endometriyal dokunun (gland ve stroma) myometriyuma geniş bir şekilde invazyonunu tanımlar (3).
- 2. Fokal adenomyozis:** Endometriyal dokunun myometrium duvarı içerisinde izole veya lokalize alanlarda gelişmesini tanımlar (3,4). Fokal adenomyozisin histolojik özellikleri soliden kistiğe kadar değişebildiği için bu form şu şekilde alt tiplere ayrılabilir.

a) **Adenomyoma:** Endometriyal dokunun myometrium içerisinde belirgin nodüller ya da yuvarlak kitleler oluşturduğu bir solid adenomyozis türüdür. Bu kitleler genellikle normal myometrial doku ile çevrilidir (4,5).

b) **Kistik adenomyozis:** Myometriyumun içerisinde tek bir adenomyotik kistin varlığı ile karakterize olan formdur (6). Fokal kistik adenomyozis 30 yaşından küçük kadınlarda juvenil kistik adenomyozis (JCA) olarak tanımlanır.

**3. Polipoid adenomyom:** Endometrioid glandlardan ve myometrium stromasından oluşan nadir bir endometriyal polip türüdür (4). Tipik polipoid adenomyomlar hücresel atipi içermez (4). Atipik polipoid adenomyomlar çoğunlukla skuamöz metaplazi olmak üzere atipik endometriyal hücreler içerir (7).

**4. Diğer formlar:** Endoservikal adenomyomlar ve retroperitoneal adenomyomlarda görülebilir.

Adenomyozis cerrahisindeki tekniklerin birbirine olan üstünlüklerini karşılaştırabilmek için literatürde yeteri kadar yayın bulunmamaktadır.

<sup>1</sup> Prof. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sancaktepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, ahmetkale5@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-1194-6649

<sup>2</sup> Op. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sancaktepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, fn\_tuysuzoglu@hotmail.com ORCID iD: 0009-0004-6246-0085

## KAYNAKLAR

- Leyendecker G, Kunz G, Kissler S, et al. Adenomyosis and reproduction. *Best Practice Research Clinical Obstetrics Gynaecology*. 2006;20(4):523–546.
- Hyams L. Adenomyosis; its conservative surgical treatment (hysteroplasty) in young women. *New York State Journal of Medicine*. 1952;52(22):2778–2784.
- Bergeron C, Amant F, Ferenczy A. Pathology and physiopathology of adenomyosis. *Best Practice Research Clinical Obstetrics Gynaecology*. 2006;20(4):511–521.
- Gilks C, Clement P, Hart W, et al. Uterine adenomyomas excluding atypical polypoid adenomyomas and adenomyomas of endocervical type: a clinicopathologic study of 30 cases of an underemphasized lesion that may cause diagnostic problems with brief consideration of adenomyomas of other female genital tract sites. *International Journal of Gynecological Pathology*. 2000;19(3):195–205.
- Grimbizis G, Mikos T, Zepiridis L, et al. Laparoscopic excision of uterine adenomyomas. *Fertil Steril*. 2008;89(4):953–961.
- Wang J, Wu R, Xu K, et al. Single large cystic adenomyoma of the uterus after cornual pregnancy and curettage. *Fertil Steril*. 2007;88(4):965–967.
- Mazur M. Atypical polypoid adenomyomas of the endometrium. *The American Journal of Surgical Pathology*. 1981;5(5):473–482.
- Osada H, Silber S, Kakinuma T, et al. Surgical procedure to conserve the uterus for future pregnancy in patients suffering from massive adenomyosis. *Reproductive Biomedicine Online*. 2011;22(1):94–99.
- Takeuchi H, Kitade M, Kikuchi I, et al. Diagnosis, laparoscopic management, and histopathologic findings of juvenile cystic adenomyoma: a review of nine cases. *Fertil Steril* 2010;94(3):862–868.
- Protopapas A, Millingos S, Markaki S, et al. Cystic uterine tumors. *Gynecologic and Obstetric Investigation*. 2008;65(4):275–280.
- Nishida M, Takano K, Arai Y, et al. Conservative surgical management for diffuse uterine adenomyosis. *Fertil Steril* 2010;94(2):715–719.
- Wood C. Surgical and medical treatment of adenomyosis. *Human Reproduction Update*. 1998;4(4):323–336.
- Shu S, Luo X, Wang Z, et al. Fifteen cases clinical analysis of wedge-shaped resection of uterus treating adenomyosis. *Medicine* 2016;95(24):3805.
- Saremi A, Bahrami H, Salehian P, et al. Treatment of adenomyomectomy in women with severe uterine adenomyosis using a novel technique. *Reproductive biomedicine online*. 2014;28(6), 753–760.
- Fujishita A, Masuzaki H, Khan K, et al. Modified reduction surgery for adenomyosis: a preliminary report of the transverse H incision technique. *Gynecologic and obstetric investigation*. 2004; 57(3):132–138.
- Yoon S, Lee G, Cho, H, et al. Clinical efficacy of a novel method of fertility-preserving adenomyomectomy in infertile women with diffuse adenomyosis. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(13), e33266
- Kim J, Shin C, Ko Y, et al. Laparoscopic assisted adenomyomectomy using double flap method. *Obstetrics & gynecology science*. 2014;57(2):128–135.
- Hijazi A, Chung Y, Sinan N, et al. A novel technique for myometrial defect closure after robot-assisted laparoscopic adenomyomectomy: A retrospective cohort study. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2022;61(1):75–79.
- Fan T, Zhang L, Chen W, et al. Feasibility of MRI-guided high intensity focused ultrasound treatment for adenomyosis. *European Journal of Radiology*. 2012; 81(11):3624–3630.
- Zhang L, Rao F, Setzen R. High intensity focused ultrasound for the treatment of adenomyosis: Selection criteria, efficacy, safety and fertility. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2017; 96:707–714.
- Huang Y, Deng J, Wei X, et al. A comparison of reproductive outcomes of patients with adenomyosis and infertility treated with high-intensity focused ultrasound and laparoscopic excision. *International Journal of Hyperthermia*. 2020;37(1):301–307.
- Lee J, Hong G, Lee K, et al. Changes in anti-Müllerian hormone levels as a biomarker for ovarian reserve after ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound treatment of adenomyosis and uterine fibroid. *BJOG: An international journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2017;124(3):18–22.
- Liu X, Wang W, Wang Y, et al. Clinical predictors of long-term success in ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound ablation treatment for adenomyosis: A retrospective study. *Medicine(Baltimore)*. 2016;95(3):e2443.
- Lin X, Hai N, Zhang J, et al. Comparison between microwave ablation and radiofrequency ablation for treating symptomatic uterine adenomyosis. *International Journal of Hyperthermia*. 2020;37(1):151–156.
- Hai N, Hou Q, Ding X, et al. Ultrasound-guided transcervical radiofrequency ablation for symptomatic uterine adenomyosis. *The British Journal of Radiology*. 2017; 90(1069):20160119.
- Zhang S, Wang K, Di A, et al. Ultrasound-guided percutaneous microwave ablation of adenomyosis: A narrative review. *Annals of Palliative Medicine*. 2021;10(11):12003–12011

*Sonay ÖZTAŞ<sup>1</sup>*

*Pınar ÇAĞLAR AYTAÇ<sup>2</sup>*

## GİRİŞ

Adenomyozis, endometriyum bazal tabakasının miyometriyuma invajinasyonu ile karakterize, benign jinekolojik bir hastalıktır (1). Üreme çağındaki kadınlarda görülme sıklığı %12–58 arasında değişmekteyken, infertil kadınlarda bu oran yaklaşık %24 dür (2-3). Genellikle üreme çağındaki kadınlarda görülen bu patoloji dismenore, menoraji ve kronik pelvik ağrı gibi semptomlara yol açabilmekte ve fertilitiyi etkileyebilmektedir. Günümüzde artan klinik farkındalık, tanılmal kriterlerin netleşmesi, görüntüleme tekniklerinin yaygınlaşması ve görüntüleme cihazlarının rezolüsyonlarının artmasıyla birlikte infertil hasta grubunda adenomyozis tanısı daha sık konulabilmektedir.

Patogenezi tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte; enflamatuar, hormonal ve genetik değişiklikler, D&C (dilatasyon ve küretaj), operatif histeroskopik işlemler ve myomektomi gibi geçirilmiş uterin cerrahiler etyopatogeneze sorumlu tutulmaktadır (4).

Adenomyozisin fertilitiyi üzerindeki etkileri birden çok mekanizma ile açıklanabilmektedir. Uterin morfolojideki bozulmalar, uterin ve tubal peristaltik aktivitede düzensizlik, sperm ve emb-

riyo transportunun zorlaşması, tubal transportun bozulması adenomyozisin fertilitiyi üzerindeki olumsuz etkilerini açıklayan mekanizmalar olarak ileri sürülmüştür (5). Adenomyozis, östrojen açısından zengin, inflammatuar bir mikroçevre ile karakterizedir. Lezyonlarda trombosit agregasyonu, hipoksi ve artmış lokal östrojen üretimi inflammatuar yanıtları tetikler. Bu durum bağışıklık hücrelerinin düzensiz bir şekilde birikmesine ve bağışıklık sistemi dengesizliğine yol açarak fibrozis, anjiyogenez ve endometrial reseptivite bozukluklarını beraberinde getirir. Oksidatif stres ve demir birikimi, inflammatuar yolları aktive ederek inflamasyonu derinleştirir (6). Miyometriyum dokusunda artmış prostaglandin ve nitrik oksit düzeyleri hem uterin kontraktilitiyi hem de sperm fonksiyonlarını bozup, fertilizasyon ve erken embriyo gelişimini olumsuz etkileyebilir (7). Ayrıca adenomyozisli hastalarda stromal hücrelerin decidual yanıtı bozulmuş, progesteron direnci saptanmış olup, bu durumun embriyonun implantasyonunu zorlaştırdığı ileri sürülmüştür (8).

Miyometrium içinde yerleşmiş ektopik endometriyal dokular, farklı yayılım biçimleri sergileyebilir; bu durum adenomyozisin fokal ve diffüz olmak üzere iki formda sınıflandırılmasına yol

<sup>1</sup> Op. Dr., Anka Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, sonayoztas@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0003-0274-1198

<sup>2</sup> Prof. Dr. Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., pinarsucaglar@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-0052-8000

şelerinin içerdiğinden, tedavi olarak daha ileri gözlem ve çalışma gerektirmektedir

### Adenomyoziste Cerrahi ve Medikal Kombinasyon Tedavileri

En yaygın kullanılan medikal ajanlar arasında GnRH agonistleri öne çıkmaktadır. Aromataz inhibitörleri, kombine oral kontraseptifler ve gestrinon da diğer seçenekler arasında yer almaktadır. Cerrahi sonrası uygulanan medikal tedavilerin uterusun fonksiyonel dokusunu desteklediği, inflamasyonu azalttığı ve adenomiyotik odakların baskılanmasını sürdürerek gebelik oranlarını artırabileceği öne sürülmektedir. Bazı çalışmalar, klasik cerrahi tedaviye kıyasla kombine yaklaşımların üstünlüğünü ortaya koysa da farklı tedavi modaliteleri arasında fertilité sonuçlarının tutarsız olduğu bildirilmektedir.

Yapılan bir derlemede cerrahi tedaviye odaklanan altı çalışmanın klinik gebelik oranı %38,8 olarak hesaplanmıştır. Toplam düşük oranı %17,9 ve canlı doğum oranı ise %30,4 olarak belirlenmiştir. Yalnızca spontan gebelikler dikkate alındığında, klinik gebelik oranı %18,2 ile oldukça düşük bulunmuştur. Cerrahi sonrası 24 hafta boyunca GnRH-agonisti kullanımı, adjuvan tedavi uygulanmayanlara kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek spontan gebelik oranı sağlamıştır (%40,7 vs. %15,0). Ancak adenomyomektomi sonrası GnRH-agonisti kullanımı ile canlı doğum oranı, IVF gebelik oranı ve düşük oranı arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (26).

Yoon ve ark. tarafından yapılan prospektif güncel bir çalışmada, cerrahi sonrası 3 siklus GnRH agonisti uygulanan 33 hastanın %54,5'i gebe kalmıştır. Bu gebeliklerin %30,3'ü canlı doğumla sonuçlanmıştır (28). Zhou ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada yaygın adenomyozis tanılı 137 hastaya uygulanan çift flepli adenomyomektomi sonrası 3–6 kür GnRH agonist tedavisi değerlendirilmiştir. Gebelik istemi olan hastaların %45'i gebelik elde edilmiş; bunların %56'sı spontan yolla, %43'ü ise yardımcı üreme teknikleri ile gebe kalmıştır (29).

IVF öncesi adenomyozis için uygulanan konservatif cerrahi girişimler, beraberinde ciddi komplikasyon riskleri taşımaktadır. Bu komplikasyonların en önemlilerinden biri, gebelik süresince gelişebilecek uterin rüptürdür. Komplikasyonlardan bir diğeri ise aşırı kanamadır. Bazı durumlarda kan transfüzyonu gerekebilirken, daha ciddi vakalarda eksizyonun tamamlanamamasına veya acil histerektomiye neden olabilmektedir.

Fokal ve yaygın adenomyoziste uygulanan uterus koruyucu cerrahiler, özellikle uygun hasta seçimi ile doğurganlık sonuçlarını anlamlı şekilde iyileştirebilmektedir. Cerrahi tekniklerin modifikasyonları, adenomiyotik dokunun yeterli çıkarımını ve uterus bütünlüğünün korunmasını hedeflemektedir.

## SONUÇ

Adenomyozis, üreme sağlığını olumsuz etkileyen, infertilite ve gebelik komplikasyonlarına yol açabilen önemli bir jinekolojik hastalıktır. Adenomyozis tedavisinde kişiye özel yaklaşımlar, başarı şansını artırmada kritik rol oynamaktadır. Gelecekte yapılacak araştırmalar, tedavi stratejilerinin daha da iyileştirilmesine yardımcı olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Donnez J, Donnez O, Dolmans MM. Introduction: Uterine adenomyosis, another enigmatic disease of our time. *Fertility and Sterility*. 2018;3:369–370. doi:10.1016/j.fertnstert.2018.01.035
2. Vercellini P, Viganò P, Somigiana E, et al. Adenomyosis: Epidemiological factors. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2006;20:65–77. doi:10.1016/j.bpobgyn.2006.01.017
3. Puente JM, Fabris A, Patel J, et al. Adenomyosis in infertile women: Prevalence and the role of 3D ultrasound as a marker of severity of the disease. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2016;14:60. doi:10.1186/s12958-016-0185-6
4. Khan KN, Fujishita A, Mori T. Pathogenesis of human adenomyosis: Current understanding and its association with infertility. *J Clin Med*. 2022;11(14):4057. doi:10.3390/jcm11144057.40

5. Kissler S, Hamscho N, Zangos S, et al. Uterotubal transport disorder in adenomyosis and endometriosis—a cause for infertility. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2006;113:902–908. doi:10.1111/j.1471-0528.2006.00970.x
6. Cao Y, Yang D, Cai S, Li Y, Yin T, Diao L. Adenomyosis-associated infertility: an update of the immunological perspective. *Reprod Biomed Online*. 2025 May;50(5):104703. doi:10.1016/j.rbmo.2024.104703.
7. Vercellini P, Consonni D, Drudi D, et al. Uterine adenomyosis and in vitro fertilization outcome: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*. 2014;29(5):964–977.
8. Campo S, Campo V, Benagiano G. Adenomyosis and infertility. *Reprod Biomed Online*. 2012 Jan;24(1):35–46.
9. Struble J, Reid S, Bedaiwy MA. Adenomyosis: A clinical review of a challenging gynecologic condition. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2016;23(2):164–185.
10. Tellum T, Nygaard S, Lieng M. Noninvasive diagnosis of adenomyosis: A structured review and meta-analysis of diagnostic accuracy in imaging. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2020;27:408–418. doi:10.1016/j.jmig.2019.11.001
11. Harmsen MJ, Van den Bosch T, de Leeuw RA, Duijnhof M, Exacoustos C, Valentin L, Hehenkamp WJK, Groenman F, De Bruyn C, Rasmussen C, et al. Ultrasound Obstet Gynecol. 2022 Jul;60(1):118–131. doi: 10.1002/uog.24786. PMID: 34587658
12. Dason ES, Maxim M, Sanders A, et al. Guideline No. 437: Diagnosis and management of adenomyosis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2023;45(6):417–429.e1.
13. Etrusco A, Barra F, Chiantera V, et al. Current medical therapy for adenomyosis: from bench to bedside. *Drugs*. 2023. doi:10.1007/s40265-023-01883-3
14. Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, et al. Cell proliferation effect of GnRH agonist on pathological lesions of women with endometriosis, adenomyosis and uterine myoma. *Human Reproduction*. 2010;25:2878–2890. doi:10.1093/humrep/deq240
15. Younes G, Tulandi T. Effects of adenomyosis on in vitro fertilization treatment outcomes: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2017 Sep;108(3):483–490.e3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.06.025. PMID: 28865548.
16. Li G, Li Y, Zhou J, et al. Effect of different treatment protocols on in vitro fertilisation/intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI) outcomes in adenomyosis women: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2024;14(7):e077025. doi:10.1136/bmjopen-2023-077025
17. Zhang Y, Liu X, Wang F, et al. Title not specified. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(5):1740. doi:10.3390/jcm12051740
18. Wang X, Li D, Zhao L, et al. Fertility outcomes in adenomyosis patients undergoing FET vs fresh ET. *Fertility and Sterility*. 2023.
19. Liang Y, Zhang H, Chen Z, et al. Frozen embryo transfer improves live birth in adenomyosis: a meta-analysis. *Human Reproduction Update*. 2022.
20. Humaidan P, Garcia Velasco JA, Cozzolino M. Local intraendometrial estrogen biosynthesis leading to progesterone resistance impacts implantation in adenomyosis and endometriosis. *Fertility and Sterility*. 2023;120:927. doi:10.1016/j.fertnstert.2023.06.004
21. Wu Y, Huang J, Zhong G, Lan J, Lin H, Zhang Q. Long-term GnRH agonist pretreatment before frozen embryo transfer improves pregnancy outcomes in women with adenomyosis. *Reprod Biomed Online*. (2022) 44(2):380–8. 10.1016/j.rbmo.2021.10.014
22. Moawad G, Youssef Y, Fruscalzo A, Khedhri S, Faysal H, Pirtea P, Guani B, Vallée A, Ayoubi JM, Feki A. Effects of pretreatment strategies on fertility outcomes in patients with adenomyosis. *Front Reprod Health*. 2024 Dec 9;6:1484202. doi: 10.3389/frph.2024.1484202.
23. Chen L, Zhao Y, Wang Y, et al. GnRH agonist pretreatment in adenomyosis patients undergoing IVF. *Reproductive Biomedicine Online*. 2023.
24. Benaglia L, Somigliana E, Bermejo A, et al. GnRH agonist pretreatment improves IVF outcomes in adenomyosis. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2022.
25. Galati G, Olivieri C, Cosentino M, et al. Medical treatment before in-vitro fertilization in patients with adenomyosis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2025;42(2):381–388. doi:10.1007/s10815-024-03323-2
26. Younes G, Tulandi T. Conservative surgery for adenomyosis and results: A systematic review. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2018;25:265–276. doi:10.1016/j.jmig.2017.07.014
27. Fujishita A, Masuzaki H, Khan KN, et al. Modified reduction surgery for adenomyosis: A preliminary report of the transverse H incision technique. *Gynecologic and Obstetric Investigation*. 2004;57:132–138. doi:10.1159/000077755
28. Yoon SH, Lee GJB, Cho HJ, et al. Clinical efficacy of a novel method of fertility-preserving adenomyomectomy in infertile women with diffuse adenomyosis. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102:e33266. doi:10.1097/MD.00000000000033266
29. Zhou Y, Shen L, Wang Y, et al. Long-term pregnancy outcomes of patients with diffuse adenomyosis after double-flap adenomyomectomy. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11:3489. doi:10.3390/jcm11123489

Şebnem ALANYA TOSUN<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Yardımcı üreme teknikleri (YÜT) basamakları arasında uygulanan embriyo transfer (ET) tekniği başarıyı belirlemede önemli bir yere sahiptir. İlk kez 1984 yılında Edwards tarafından tanımlanmış ancak günümüze kadar hem YÜT'deki bilimsel gelişmeler, hem de kullandığımız tıbbi malzemelerdeki iyileşmeler nedeniyle günümüzde farklı bir boyut kazanmıştır (1). Konvansiyonel olarak günümüzde ET'de en çok kullanılan yol trans-servikal yoldan intrauterin kaviteye embriyo transferi yaklaşımıdır. Başarılı bir ET'nin amacı transfer kateterine embriyolog tarafından yüklenmiş embriyo veya embriyoları atravmatik bir şekilde endometriyal boşlukta implantasyon şansını en üst düzeye çıkaran bir yere bırakmaktır.

Pek çok klinik çalışmalarda ET işlemini gerçekleştiren klinisyene göre elde edilen gebelik oranlarının değiştiği gösterilmiştir (2). Toth ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 286 tüp bebek eğitim kliniği sorumlusuna 82 sorudan oluşan bir anket uygulanmış, hekim eğitimi, ET tekniği ve enstrümantasyon, zor transferler, hasta ve hekim hazırlığı, embriyonun verilmesi ile ilgili sorular sorulmuş; yarıdan fazla kursiyerin eğitim süresi boyunca neredeyse 10 ET bile deneyimleyemediği, klinikler arasında ET işlemleri

arasında ciddi farklılıklar olduğu saptanmıştır (3). Bu ve benzer yayınlar üzerine ET tekniğinin klinisyenler arasında standardizasyonunu sağlamak amacıyla uluslararası saygın dernekler de konu ile ilgili kılavuzlar yayınlamıştır (4). Bu bölümde bilimsel veriler ışığında YÜT basamaklarında kritik öneme sahip ET tekniğini transfer öncesi, transfer sırasında ve transfer sonrasında uygulanması gereken işlemler olarak üç temel başlıkta ele alacağız.

### EMBRYO TRANSFERİ ÖNCESİ HAZIRLIK

#### Endometriyal çizik uygulaması

Endometriyal reseptiviteyi arttırmak ve blastokistin implantasyonunu moleküler etkileşimlerle hızlandırmak için histeroskopik girişim ile endometriyal çizik oluşturmak birçok çalışmada araştırılmıştır. Saedi ve arkadaşlarının kohort çalışmasında en az 2 başarısız ET öyküsü olan 236 hastada donmuş ET öncesi makasla histeroskopik endometriyal çizik uygulamanın elde edilen gebelik oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir etkinliği gösterilmemiştir ( $p = 0,89$ ) (5) Toplam 4112 hastayı içeren 13 randomize kontrollü çalışmanın meta analizinde endometriyal çizik uygulaması ile canlı doğum oranlarının arttığı izlenmiştir; ancak bu meta analizde önce-

<sup>1</sup> Doç. Dr., Trabzon Üniversitesi Trabzon Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., sebnem\_alanya@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-2044-1044

DOI: 10.37609/akya.3886. c5065

## Cinsel ilişki

ET sonrası cinsel ilişkinin teorik olarak uterin kontraksiyonları arttırılabileceği bilinmektedir. Literatürde heterotopik gebeliklere neden olabileceğine dair olgu sunumları bulunmaktadır. Bu nedenlerle önerilmemektedir (51).

## SONUÇ

Sonuç olarak IVF yönteminin başarısında, uygulanan ET tekniği ve uygulayıcının ET tekniği hakkında bilgisi ve deneyimi oldukça önemlidir. yatak istirahatinin bir önemi olmadığı bilinmelidir. **ET tekniğinin temel kurallarını özetlersek:**

- ET sırasında ultrason rehberliğinden yararlanmak,
- Yumuşak kateter kullanmak,
- Embriyoların katetere yüklenmesi ile uterus içine transferi arasındaki süreyi en kısa zamanda tutmak,
- Uterus içine enjeksiyonu hızla yapmamak,
- Embriyoyu fundusun 10-20 mm kadar gerisine bırakmak, transfer kateterini yavaşça geri almak,
- Transfer kateterini, ET işleminden sonra embriyonun varlığı/yokluğu açısından kontrol etmek

## KAYNAKLAR

1. Edwards RG, Fishel SB, Cohen J, Fehilly CB, Purdy JM, Slater JM, et al. Factors influencing the success of in vitro fertilization for alleviating human infertility. *J In Vitro Fert Embryo Transf* 1984;1:3-23.
2. Angelini A, Brusco GF, Barnocchi N, El-Danasouri I, Pacchiarotti A, Selman HA. Impact of physician performing embryo transfer on pregnancy rates in an assisted reproductive program. *J Assist Reprod Genet* 2006;23: 329-32
3. Toth TL, Lee MS, Bendikson KA, Reindollar RH; American Society for Reproductive Medicine Embryo Transfer Advisory Panel. Embryo transfer techniques: an American Society for Reproductive Medicine survey of current Society for Assisted Reproductive Technology practices. *Fertil Steril*. 2017 Apr;107(4):1003-1011.
4. Penzias A, Bendikson K, Butts S, Coutifaris C, Falcone T, Fossum G, et al. ASRM standard embryo transfer protocol template: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2017 Apr;107(4):897-900.
5. Saedi S, Tayebi A, Ghorbani Kahrizsangi M, Jalalinezahad F, Ayati A, Hadizadeh A, et al. Evaluation of the effect of endometrial scratch by hysteroscopic scissors on frozen embryo transfer outcomes: A historical cohort study. *Int J Reprod Biomed*. 2023 Oct 30;21(9):737-744.
6. van Hoogenhuijze NE, Lahoz Casarramona G, Lensen S, Farquhar C, Kamath MS, Kunjummen AT, et al. Endometrial scratching in women undergoing IVF/ICSI: an individual participant data meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2023 Nov 2;29(6):721-740.
7. Vitagliano A, Di Spiezio Sardo A, Saccone G, Valenti G, Sapia F, Kamath MS, Blaganje M, Andrisani A, Ambrosini G. Endometrial scratch injury for women with one or more previous failed embryo transfers: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril*. 2018 Sep;110(4):687-702.e2.
8. van Hoogenhuijze NE, Mol F, Laven JSE, Groenewoud ER, Traas MAF, Janssen CAH, et al. Endometrial scratching in women with one failed IVF/ICSI cycle-outcomes of a randomised controlled trial (SCRaTCH). *Hum Reprod*. 2021 Jan 1;36(1):87-98.
9. Palomba S, Vitagliano A, Marci R, Caserta D. Endometrial Scratching for Improving Endometrial Receptivity: a Critical Review of Old and New Clinical Evidence. *Reprod Sci*. 2023 Jun;30(6):1701-1711.
10. Lensen SF, Armstrong S, Gibreel A, Nastri CO, Rainne-Fenning N, Martins WP. Endometrial injury in women undergoing in vitro fertilisation (IVF). *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;6:CD009517.
11. Andersen D, Løssl K, Nyboe Andersen A, Fürbringer J, Bach H, Simonsen J, Larsen EC. Acupuncture on the day of embryo transfer: a randomized controlled trial of 635 patients. *Reprod Biomed Online*. 2010 Sep;21(3):366-72.
12. So EW, Ng EH, Wong YY, Lau EY, Yeung WS, Ho PC. A randomized double blind comparison of real and placebo acupuncture in IVF treatment. *Hum Reprod*. 2009 Feb;24(2):341-8.
13. Cheong YC, Dix S, Hung Yu Ng E, Ledger WL, Farquhar C. Acupuncture and assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jul 26;2013(7):CD006920.
14. Schwarze JE, Ceroni JP, Ortega-Hrepich C, Villa S, Crosby J, Pommer R. Does acupuncture the day of embryo transfer affect the clinical pregnancy rate? Systematic review and meta-analysis. *JBRA Assist Reprod*. 2018 Nov 1;22(4):363-368.
15. Qu, F., Wang, F. F., Wu, Y., Zhou, J., Robinson, N., Hardiman, P. J., et al. (2017). Transcutaneous electrical acupoint stimulation improves the outcomes of in vitro Frontiers in Cell and Developmental Biology 14 frontiersin.org Zhu et al. 10.3389/fcell.2022.1068894 fertilization: A prospective, randomized and controlled study. *Explore (NY)* 13 (5), 306-312.
16. Zheng, Y., Feng, X., Mi, H., Yao, Y., Zhao, Y., Li, J., et al. (2015). Effects of transcutaneous electrical acupoint stimulation on ovarian reserve of patients with di-

- minated ovarian reserve in in vitro fertilization and embryo transfer cycles. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 41 (12), 1905–1911.
17. Zhu F, Zhao B, Wu J, Yin S, Ma T, Li Z, Zhu X, Wang T, Yang B, Che D. Effect of transcutaneous electrical acupoint stimulation on pregnancy outcomes in women with in vitro fertilization-embryo transfer: A systematic review and meta-analysis. *Front Cell Dev Biol.* 2022 Dec 12;10:1068894.
  18. L. Zhu, H.S. Che, L. Xiao, Y.P. Li, Uterine peristalsis before embryo transfer affects the chance of clinical pregnancy in fresh and frozen-thawed embryo transfer cycles, *Human Reproduction*, Volume 29, Issue 6, June 2014, Pages 1238–1243.
  19. Schwarze JE, Crosby J, Mackenna A. Atosiban improves the outcome of embryo transfer. A systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized trials. *JBRA Assist Reprod.* 2020 Oct 6;24(4):421-427.
  20. Neumann K, Griesinger G. Is oxytocin receptor antagonist administration around embryo transfer associated with IVF treatment success? A systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* 2021 Dec;43(6):983-994.
  21. Craciunas L, Tsampras N, Kollmann M, Raine-Fenning N, Choudhary M. Oxytocin antagonists for assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Sep 1;9(9):CD012375.
  22. Peikrishvili R, Evrard B, Pouly JL, Janny L. L'antibiotherapie prophylactique (amoxicilline þ acide clavulanique) avant transfert pour fecondation in vitro est inutile: resultats d'une etude randomisee. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2004;33:713–719.
  23. Brook N, Khalaf Y, Coomarasamy A, Edgeworth J, Braude P. A randomized controlled trial of prophylactic antibiotics (co-amoxiclav) prior to embryo transfer. *Hum Reprod* 2006;21:2911–2915.
  24. Tyler B, Walford H, Tamblyn J, Keay SD, Mavrelou D, Yasmin E, Al Wattar BH. Interventions to optimize embryo transfer in women undergoing assisted conception: a comprehensive systematic review and meta-analyses. *Hum Reprod Update.* 2022 Jun 30;28(4):480-500.
  25. Saravelos SH, Wong AW, Kong GW, Huang J, Klitzman R, Li TC. Pain during embryo transfer is independently associated with clinical pregnancy in fresh/frozen assisted reproductive technology cycles. *J Obstet Gynaecol Res.* 2016 Jun;42(6):684-93.
  26. Hannoun A, Zreik TG, Ghaziri G, Abu Musa A, Awwad J. Effect of powdered gloves, worn at the time of embryo transfer, on the pregnancy outcome of IVF cycles. *J Assist Reprod Genet* 2009;26: 25–27.
  27. Torre A, Scheffer JB, Schönauer LM, Frydman N, Fanchin R. Mock embryo transfer does not affect uterine contractility. *Fertil Steril.* 2010 Mar 1;93(4):1343-6.
  28. Borkar A, Shah A, Gudi A, Homburg R. Outcome of mock embryo transfer before the first IVF cycle: A randomized control trial. *Int J Reprod Biomed.* 2020 Nov 22;18(11):951-960.
  29. Abou-Setta AM, Al-Inany HG, Mansour RT, Serour GI, Aboulghar MA. Soft versus firm embryo transfer catheters for assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2005 Nov;20(11):3114-21.
  30. Buckett WM. A review and meta-analysis of prospective trials comparing different catheters used for embryo transfer. *Fertil Steril.* 2006 Mar;85(3):728-34.
  31. El-Shawarby SA, Ravhon A, Skull J, Ellenbogen A, Trew G, Lavery S. A prospective randomized controlled trial of Wallace and Rocket embryo transfer catheters. *Reprod Biomed Online.* 2008 Oct;17(4):549-52.
  32. Moini A, Kiani K, Bahmanabadi A, Akhoond M, Akhlaghi A. Improvement in pregnancy rate by removal of cervical discharge prior to embryo transfer in ICSI cycles: a randomised clinical trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2011; 51:315–20.
  33. Eskandar MA, Abou-Setta AM, El-Amin M, Almus-hait MA, Sobande AA. Removal of cervical mucus prior to embryo transfer improves pregnancy rates in women undergoing assisted reproduction. *Reprod Biomed Online* 2007;14:308–13.
  34. Gursu T, Eraslan A, Angun B, Celik HG, Yeh J, Bastu E. Comparison of pregnancy outcomes of cervical mucus washing with physiologic saline solution or G-Rinse medium solution, in elective single-embryo transfers. *J Assist Reprod Genet.* 2023 Apr;40(4):865-871.
  35. Matitashvili T, Sadek S, Celia G. The effect of embryo catheter loading technique on pregnancy rate. *Reprod Fertil.* 2022 May 3;3(2):103-109.
  36. Matorras R, Mendoza R, Expósito A, Rodriguez-Escudero FJ. Influence of the time interval between embryo catheter loading and discharging on the success of IVF. *Hum Reprod.* 2004 Sep;19(9):2027-30.
  37. Cozzolino M, Vitagliano A, Di Giovanni MV, Laganà AS, Vitale SG, Blaganje M, Drusany Starič K, Borut K, Patrelli TS, Noventa M. Ultrasound-guided embryo transfer: summary of the evidence and new perspectives. A systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* 2018 May;36(5):524-542.
  38. Dessolle L, Freour T, Barriere P, Jean M, Ravel C, Darai E, Biau DJ. How soon can I be proficient in embryo transfer? Lessons from the cumulative summation test for learning curve (LC-CUSUM). *Hum Reprod* 2010; 25: 380–386.
  39. Teixeira DM, Dassinção LA, Vieira CV, Barbosa MA, Coelho Neto MA, Nastro CO, Martins WP. Ultrasound guidance during embryo transfer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015 Feb;45(2):139-48.
  40. Porat N, Boehnlein LM, Schouweiler CM, Kang J, Lindheim SR. Interim analysis of a randomized clinical trial comparing abdominal versus transvaginal ultrasound-guided embryo transfer. *J Obstet Gynaecol Res.* 2010 Apr;36(2):384-92.
  41. Karavani G, Ben-Meir A, Shufaro Y, Hyman JH, Revel A. Transvaginal ultrasound to guide embryo transfer: a randomized controlled trial. *Fertil Steril.* 2017 May;107(5):1159-1165.
  42. Larue L, Keromnes G, Massari A, Roche C, Moulin J, Gronier H, Bouret D, Cassuto NG, Ayel JP. Transvagi-

- nal ultrasound-guided embryo transfer in IVF. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2017 May;46(5):411-416.
43. Revelli A, Rovei V, Dalmaso P, Gennarelli G, Racca C, Evangelista F, Benedetto C. Large randomized trial comparing transabdominal ultrasound-guided embryo transfer with a technique based on uterine length measurement before embryo transfer. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016 Sep;48(3):289-95.
  44. Saravelos SH, Kong GW, Chung JP, Mak JS, Chung CH, Cheung LP, Li TC. A prospective randomized controlled trial of 3D versus 2D ultrasound-guided embryo transfer in women undergoing ART treatment. *Hum Reprod*. 2016 Oct;31(10):2255-60.
  45. Groeneveld E, de Leeuw B, Vergouw CG, Visser OW, Lambers MJ, Heymans MW, Langeveld LH, Schats R, Hompes PG. Standardization of catheter load speed during embryo transfer: comparison of manual and pump-regulated embryo transfer. *Reprod Biomed Online*. 2012 Feb;24(2):163-9.
  46. Caanen MR, van der Houwen LE, Schats R, Vergouw CG, de Leeuw B, Lambers MJ, Groeneveld E, Lambalk CB, Hompes PG. Embryo Transfer with Controlled Injection Speed to Increase Pregnancy Rates: A Randomized Controlled Trial. *Gynecol Obstet Invest*. 2016;81(5):394-404).
  47. Saravelos SH, Li TC. Embryo transfer techniques. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2019 Aug;59:77-88. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2019.01.004.
  48. Santos MMD, Silva AA, Barbosa ACP, Brum G, Nakagawa HM, Cabral I, Iglesias JR, Barbosa MWP. Embryo placement in IVF and reproductive outcomes: a cohort analysis and review. *JBRA Assist Reprod*. 2019 Aug 22;23(3):210-214.
  49. Abou-Setta AM, Peters LR, D'Angelo A, Sallam HN, Hart RJ, Al-Inany HG. Post-embryo transfer interventions for assisted reproduction technology cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:Cd006567. (Malhotra N, Sarkar P. Pregnancy outcome after bed rest versus early ambulation following embryo transfer during IVF/ICSI cycles-a randomised controlled study. *Fertil Steril* 2019;112:e146.
  50. Gaikwad S, Garrido N, Cobo A, Pellicer A, Remohi J. Bed rest after embryo transfer negatively affects in vitro fertilization: a randomized controlled clinical trial. *Fertil Steril* 2013;100:729-735.e2.
  51. Chen W, Qi J. Heterotopic pregnancy after a single embryo transfer with successful perinatal outcome: case report and literature review. *Contracept Reprod Med*. 2024 Jan 31;9(1):3.

*Melis Gökçe KOÇER YAZICI*<sup>1</sup>  
*Erkut ATTAR*<sup>2</sup>

## 1. GİRİŞ

Embriyonun endometriuma tutunması ve invaze olması, insanın üremesi açısından kritik ve belirleyici bir aşamadır. Bu sürecin başarılı bir şekilde gerçekleşmesi, kaliteli bir embriyoya ve de uygun bir endometriuma bağlıdır. Endometrial reseptivite; embriyonun kabul edilebildiği kısa ve hassas bir dönem anlamına gelmektedir. “İmplantasyon penceresi” olarak adlandırılan bu dönem, genellikle luteal fazın yaklaşık 20-24. günlerine tekabül eder (1). Hormonlar tarafından tetiklenen hücrel değişiklikler, bağışıklık sisteminin toleransı ve genlerin zaman ile değişen ifade düzeyleri, bu sürecin şekillenmesinde etkilidir. Yardımcı üreme teknikleri ile yüksek kaliteli embriyolar elde edilebilse de, gebelik her zaman gerçekleşmeyebilir ve bazı durumlarda tekrarlayan implantasyon başarısızlığı (recurrent implantation failure, RIF) oluşabilir. Bu durum endometriumun gebelik sürecindeki önemli rolünü bir kez daha ortaya koymaktadır (2).

## 2. ENDOMETRİUMUN FİZYOLOJİSİ VE DÖNGÜSEL DEĞİŞİMLER

Endometrium, östrojen ve progesteron hormonlarının etkisi altında her adet döngüsünde

yapısal ve fonksiyonel değişiklikler geçirir. Foliküler dönemde östrojen, endometrial hücrelerin çoğalmasını teşvik ederek fonksiyonel katmanın yeniden yapılandırılmasına yardımcıdır. Ovulasyondan sonra başlayan luteal fazda ise progesteron etkisiyle doku sekretuar faza geçiş yapar ve implantasyona hazırlanır. Bu süreçte bez hücrelerinde glikojenin depolanması başlar, stromal hücrelerdeki ödem geliştirerek desidualizasyona uğrar ve spiral arterlerdeki karakteristik kıvrımların olduğu izlenir. Böylece embriyonun tutunmasına uygun mikro ortam meydana gelir. İmplantasyon penceresi süresinde yalnızca yapısal değişiklikler değil, aynı zamanda fonksiyonel değişiklikler de oluşur. Özellikle endometrial epiteldeki pinopod oluşumu ve hücrel adezyon moleküllerindeki artış, embriyonun tutunmasında ciddi bir rol üstlenir (1).

## 3. ENDOMETRİAL RESEPTİVİTE VE MOLEKÜLER DÜZENLEYİCİLER

Endometrial reseptivite, embriyonun yapışması, invazyonu ve immün sistem tarafından kabul edilmesi için gerekli olan biyolojik ortamın meydana geldiği özel bir evredir. Bu aşama, birçok biyolojik molekülün uyumlu etkileşimleri sa-

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., melis.kocer@yeditepe.edu.tr, ORCID iD: 0000-0003-2327-9123

<sup>2</sup> Prof. Dr., Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., erkut.attar@yeditepe.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-8459-2538

teknolojileri gelecekte implantasyon başarısını artırabilirken, gereksiz embriyo transferlerinin önüne geçebilir.

## 7. SONUÇ

Endometrial reseptivite, embriyonun endometriumuna tutunabilmesi ve sağlıklı gebelik için temel önemdedir. Moleküler düzeydeki bu dinamik süreçte hücre yapışma molekülleri, sitokinler, HOX genleri, MUC1 ve organoid modeller gibi birçok unsur rol almaktadır. ERA testleri, organoid sistemleri ve omik tabanlı analizler sayesinde hem tanı hem de kişiselleştirilmiş tedavi olanakları gelişmektedir. Gelecekte bu yaklaşımlar yalnızca gebelik oranlarını artırmakla kalmayacak, açıklanamayan infertilite gibi sorunların nedenlerini de daha iyi anlamamıza katkı sağlayacaktır.

## KAYNAKLAR

- Achache H, Revzel A. endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation. *Human Reproduction Update*, 2006;12(6):731-746. doi:10.1093/humupd/dml004
- Blanco-Breindel MF, Singh M, Kahn J. endometrial Receptivity. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
- Albayrak İG, Azhari F, Çolak EN, et al. endometrial gene expression profiling of recurrent implantation failure after in vitro fertilization. *Molecular Biology Reports*, 2021;48(6):5075-5082. doi:10.1007/s11033-021-06502-x
- Apparao KB, Murray MJ, Fritz MA, et al. Osteopontin and its receptor  $\alpha\beta 3$  integrin are coexpressed in the human Endometrium during the window of implantation. *Biology of Reproduction*, 2001;64(3):897-904. doi.org/10.1095/biolreprod64.3.897
- Lessey BA, Damjanovich L, Coutifaris C, et al. Integrin adhesion molecules in the human Endometrium. Correlation with the normal and abnormal menstrual cycle. *The Journal of Clinical Investigation*, 1992;90(1):188-195. doi:10.1172/JCI115835
- Genbacev OD, Prakobphol A, Foulk RA, et al. Trophoblast L-selectin-mediated adhesion at the maternal-fetal interface. *Science*, 2003;299:405-408. doi:10.1126/science.1079546
- Defrère S, Van Langendonck A, Vaessen MJ, et al. In vivo expression of ICAM-1, CD105, and VEGF in peritoneal endometriosis. *Fertility and Sterility*, 2005;84(3):695-703. doi:10.1016/j.fertnstert.2005.03.059
- Tei C, Maruyama T, Kuji N, et al. Reduced expression of HOXA10 in the Endometrium of women with endometriosis: A possible cause of implantation failure. *Fertility and Sterility*, 2003;80(4):813-817. doi: 10.1016/S0015-0282(03)00982-8
- Stewart CL. Leukaemia inhibitory factor and the regulation of pre-implantation development of the mammalian embryo. *Molecular Reproduction and Development*, 1994;39(2):233-238. doi:10.1002/mrd.1080390215
- von Wolff M, Thaler CJ, Zepf C, et al. endometrial expression and secretion of interleukin-6 throughout the menstrual cycle. *Gynecological Endocrinology*, 2002;16(2):121-129. doi:10.1080/gye.16.2.121.129
- Simon C, Moreno C, Remohí J, et al. Molecular interactions between embryo and uterus in the adhesion phase of implantation. *Human Reproduction*, 1998;13(Suppl 3):219-232. doi:10.1093/humrep/13.suppl\_3.219
- Arici A, Engin O, Attar E, et al. Modulation of leukemia inhibitory factor gene expression and protein biosynthesis in human Endometrium. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1995;80(6):1908-1915. doi:10.1210/jcem.80.6.7775640
- Taylor HS, Arici A, Olive D, et al. HOXA10 is expressed in response to sex steroids at the time of implantation in the human Endometrium. *The Journal of Clinical Investigation*, 1998;101(7):1379-1384. doi:10.1172/JCI1057
- Daftary GS, Troy PJ, Bagot CN, et al. Direct regulation of  $\beta 3$ -integrin subunit gene expression by HOXA10 in endometrial cells. *Molecular Endocrinology*, 2002;16(3):571-579. doi:10.1210/mend.16.3.0792
- Kim JJ, Taylor HS. Regulation of HOXA10 and its role in endometrial receptivity. *Seminars in Reproductive Medicine*, 2007;25(6):445-451. doi: 10.1055/s-2007-991043
- Shilpasree AS, Kulkarni VB, Shetty P, et al. Vitamin D deficiency reduces HOXA10 expression in PCOS Endometrium: a possible mechanism in implantation failure. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2022;20(1):82. doi:10.1186/s12958-022-00957-3
- Koçer MG, Attar E. Endometriosis ve adenomyozisin tekrarlayan implantasyon başarısızlığındaki yeri. Gürkan T (ed), *IVF Tedavilerinde Tekrarlayan İmplantasyon Başarısızlıkları* içinde. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p. 52-61.
- Li MQ, Wang Y, Chang KK, et al. Leukemia inhibitory factor and its receptor expression in patients with unexplained infertility. *Molecular Medicine Reports*, 2016;13(5):4241-4246. doi:10.3892/mmr.2016.5142
- Brinsden PR, Gibbons NJ, Mahutte NG. Leukemia inhibitory factor: a cytokine modulating uterine receptivity and embryo implantation. *Reproductive BioMedicine Online*, 2009;19:43-51.
- Adiguzel D, Celik-Ozenci C. FoxO1 is a cell-specific core transcription factor for endometrial remodeling and homeostasis during menstrual cycle and early pregnancy. *Human Reproduction Update*, 2021;27(3):570-583. doi:10.1093/humupd/dmaa060
- Marquardt RM, Kim TH, Shin JH, et al. Progesterone and Estrogen Signaling in the Endometrium: What

- Goes Wrong in Endometriosis? *International Journal of Molecular Sciences*, 2019;20(15):3822. doi:10.3390/ijms20153822
22. Chi RA, Wang T, Adams N, Wu SP, Young SL, Spencer TE, DeMayo F. Human endometrial transcriptome and progesterone receptor cistrome reveal important pathways and epithelial regulators. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2020;105(4):e1419–e1439. doi:10.1210/clinem/dgz117
  23. Aplin JD, Meseguer M, Simon C, et al. MUC1, glycans and the cell-surface barrier to embryo implantation. *Biochemical Society Transactions*, 1998;26(2):173–177. doi: 10.1042/0300-5127:0290153
  24. Meseguer M, Aplin JD, Caballero-Campo P, et al. Human endometrial mucin MUC1 is up-regulated by progesterone and down-regulated in vitro by the human blastocyst. *Biology of Reproduction*, 2001;64:590–601. doi: 10.1095/biolreprod64.2.590.
  25. Thathiah A, Carson DD. MT1-MMP mediates MUC1 shedding independent of TACE/ADAM17. *Biochemical Journal*, 2004;382:363–373. doi: 10.1042/BJ20040513
  26. Huang J, Ma KS, Wang LT, Chiang CH, Yang SF, Wang CH, Wang PH. Roles of mucins in embryo implantation and fertility. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023;24(21):15896. doi:10.3390/ijms242115896
  27. Wu F, Chen X, Liu Y, et al. Decreased MUC1 in Endometrium is an independent receptivity marker in recurrent implantation failure during implantation window. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2018;16(1):24. doi:10.1186/s12958-018-0379-1.
  28. Wu F, Chen X, Liu Y, Liang B, Xu H, Li TC, Wang CC. Decreased MUC1 in Endometrium is an independent receptivity marker in recurrent implantation failure during implantation window. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2018;16:60. doi:10.1186/s12958-018-0379-1.
  29. Gipson IK, Blalock TD, Tisdale AS, et al. MUC16 is lost from the uterodome (pinopode) surface of the receptive human Endometrium: in vitro evidence that MUC16 is a barrier to trophoblast adherence. *Biology of Reproduction*, 2008;78(1):134–142. doi:10.1095/biolreprod.107.062794
  30. Rawlings TM, Makwana K, Tryfonos M, et al. Organoids to model the Endometrium: Implantation and beyond. *Reproduction and Fertility*, 2021;2(3):R85–R101. doi:10.1530/RAF-21-0023
  31. Turco MY, Gardner L, et al. endometrial organoids as a tool for reproductive research and personalized medicine. *Nature Reviews Endocrinology*, 2023;19(7):420–436. doi:10.1038/s41574-023-00882-0
  32. Boretto M, Vandembemt V, De Vos K, et al. Human endometrial organoids interact with embryo-like structures and model implantation. *Placenta*, 2024;150:25–35. doi:10.1016/j.placenta.2024.03.004
  33. Wagner A, Zhou Y, Zhang Y, et al. A human endometrial organoid platform to model the window of implantation. (10/04/2025 tarihinde <https://elifesciences.org/reviewed-preprints/90729v2> adresinden ulaşılmıştır).
  34. Ruiz-Alonso M, Blesa D, Díaz-Gimeno P, et al. The endometrial receptivity array for diagnosis and personalized embryo transfer as a treatment for patients with repeated implantation failure. *Fertility and Sterility*, 2013;100(3):818–824. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.05.004
  35. Laird SM, Tuckerman EM, Li TC. Cytokine expression in the Endometrium of women with implantation failure and recurrent miscarriage. *Reproductive BioMedicine Online*, 2001;2(1):64–68. doi: 10.1016/S1472-6483(10)62011-1
  36. Simon A, Laufer N. Assessment and treatment of repeated implantation failure (RIF) **Journal of Assisted Reproduction and Genetics**, 2003;19(10):426–433.

# Frozen-Thaw Sikluslarda Endometriumun Hazırlanması

*Burak ELMAS<sup>1</sup>*  
*Bülent TIRAŞ<sup>2</sup>*

## GİRİŞ

Dondurulmuş embriyo transferi (DET), in vitro fertilizasyon (IVF) ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu tedavileri sonrası elde edilen fazla embriyoların saklanması için daha sonra kullanılmasına olanak sağlar. Taze embriyo transferine kıyasla DET'in birçok avantajı bulunmaktadır; bunlar arasında ovaryan hiperstimülasyon sendromu (OHSS) riskinin azaltılması, endometriyal reseptivitenin zamanlamasına olanak tanınması ve implantasyon oranlarında iyileşme sağlanması yer almaktadır. Son yıllarda DET sikluslarında önemli bir artış olmuştur. Transfer edilen embriyo sayısındaki kısıtlamalar ve laboratuvar tekniklerindeki gelişmeler de gerçekleştirilen DET sikluslarının önemli ölçüde artışına katkıda bulunan diğer nedenlerdir. Gebelik oranlarını optimize etmek için embriyo ve endometrium gelişimi senkronize edilmelidir. DET protokollerinde esas hedef, çözülerek transfer edilecek embriyoların implantasyonu için endometriyumun yeteri kadar hazırlanmasını sağlamaktır. DET sikluslarında yapılan tedaviler oosit donasyonu ile yapılan sikluslardaki ile benzerdir. Uzun yıllardır DET sikluslarında endometrial hazırlık protokolleri kullanılmasına rağmen bu protokoller ile ilgili tanımlanmış optimal bir yaklaşım

bulunmamaktadır. Yapılan bir meta-analizde endometriyal hazırlık için kullanılan yöntemlerden birinin diğerine üstünlüğü gösterilememiş ve tümünde benzer endometriyal reseptivite ve implantasyon oranları bildirilmiştir (1). DET farklı siklus rejimleri uygulanarak yapılabilir. Endometriyal hazırlık yöntemleri arasındaki seçim, yalnızca ovulasyon düzenine veya hasta tercihinine değil, aynı zamanda klinik hedeflere, siklus planlamasına, önceki tedavi yanıtına ve potansiyel obstetrik sonuçlara bağlı olarak şekillendirilmelidir. DET için kullanılacak mevcut protokoller üç ana başlık altında incelenmektedir:

1. Doğal sikluslar:
  - a) Gerçek doğal siklus
  - b) Modifiye doğal siklus
2. Artifisyel sikluslar: Endometriyumun ekzojen östrojen ve progesteron hormonları kullanılarak hazırlandığı, hormon replasman tedavisi (HRT) uygulanan sikluslar, hipofizer supresyon için gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) agonisti kullanılan ve kullanılmayan olmak üzere iki gruba ayrılabilir.
3. Minimal stimülasyon protokolü: Gonadotropinler, klomifen sitrat (CC) veya aromataz inhibitörü (AI) ile ovülasyon indüksiyonu yaparak endometriyumun hazırlanması protokolüdür.

<sup>1</sup> Doç. Dr., Acıbadem Maslak Hastanesi - Üremeye Yardımcı Tedaviler Merkezi burak\_elmas88@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0001-7977-4364

<sup>2</sup> Prof. Dr., Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi bulent.tiras@acibadem.edu.tr, ORCID iD: 0000-0003-2297-3332

türde yer bulmaktadır. Son yıllarda parenteral progesteron desteğini ön plana çıkaran yayınlar göze çarpmaktadır (43). **Luteal faz desteği DET protokollerinin temel bileşeni haline gelmiş**, fakat uygulanacak protokol kişisel hasta özelliklerine, uygulama kolaylığına ve yan etki toleransına göre uyarlanmalıdır. Bununla birlikte, DET sikluslarında luteal faz desteğinin türü, dozu ve uygulama yolu açısından bir fikir birliği bulunmamaktadır (44).

Sonuç olarak, dondurulmuş embriyo transferi (DET) sikluslarında endometriumun hangi protokolle en etkili şekilde hazırlanması gerektiği sorusu, halen netlik kazanmamış olup bu alandaki araştırmalar hızla devam etmektedir. Mevcut kanıtlar, DET sikluslarında kullanılan endometriyal hazırlık protokolleri arasında belirgin bir üstünlük saptanmadığını ortaya koymaktadır (27,33). Ancak bu alandaki çalışmaların büyük kısmı, metodolojik sınırlılıklar içeren, düşük kanıt düzeyine sahip ve klinik olarak anlamlı sonuçlar açısından yetersizdir. Bu nedenle, endometriyal hazırlık protokollerinin etkinliği ve güvenliğini değerlendirmek amacıyla daha kapsamlı ve iyi tasarlanmış randomize kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

## KAYNAKLAR

1. Glujovsky D, Pesce R, Fiszbajn G, et al. Endometrial preparation for women undergoing embryo transfer with frozen embryos or embryos derived from donor oocytes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jan 20;(1):CD006359.
2. Andersen AG, Als-Nielsen B, Hornnes PJ, et al. Time interval from human chorionic gonadotrophin (HCG) injection to follicular rupture. *Hum Reprod*. 1995 Dec;10(12):3202-3205.
3. Park SJ, Goldsmith LT, Skurnick JH, et al. Characteristics of the urinary luteinizing hormone surge in young ovulatory women. *Fertil Steril*. 2007 Sep;88(3):684-690.
4. Waldman IN, Racowsky C, Disler ER, et al. The clinical relevance of luteal phase progesterone support in true natural cycle cryopreserved blastocyst stage embryo transfers: a retrospective cohort study. *Fertil Res Pract*. 2021 Feb 9;7(1):4.
5. Fatemi HM, Kyrou D, Bourgain C, et al. Cryopreserved-thawed human embryo transfer: spontaneous natural cycle is superior to human chorionic gonadotropin-induced natural cycle. *Fertil Steril*. 2010 Nov;94(6):2054-2058.
6. Weissman A, Horowitz E, Ravhon A, et al. Spontaneous ovulation versus HCG triggering for timing natural-cycle frozen-thawed embryo transfer: a randomized study. *Reprod Biomed Online*. 2011 Oct;23(4):484-489.
7. Montagut M, Santos-Ribeiro S, De Vos M, et al. Frozen-thawed embryo transfers in natural cycles with spontaneous or induced ovulation: the search for the best protocol continues. *Hum Reprod*. 2016 Dec;31(12):2803-2810.
8. Mackens S, Stubbe A, Santos-Ribeiro S, et al. To trigger or not to trigger ovulation in a natural cycle for frozen embryo transfer: a randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 2020 May;35(5):1073-1081.
9. Fauser BC, de Jong D, Olivennes F, et al. Endocrine profiles after triggering of final oocyte maturation with GnRH agonist after cotreatment with the GnRH antagonist ganirelix during ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Feb;87(2):709-715.
10. Casper RF, Yanushpolsky EH. Optimal endometrial preparation for frozen embryo transfer cycles: window of implantation and progesterone support. *Fertil Steril*. 2016 Apr;105(4):867-872.
11. Eftekhari M, Rahsepar M, Rahmani E. Effect of progesterone supplementation on natural frozen-thawed embryo transfer cycles: a randomized controlled trial. *Int J Fertil Steril*. 2013;7(1):13-20.
12. Mizrachi Y, Horowitz E, Ganer Herman HG, et al. Should women receive luteal support following natural cycle frozen embryo transfer? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2021;27:643-650.
13. Groenewoud ER, Macklon NS, Cohlen BJ; ANTARCTICA Study Group. The effect of elevated progesterone levels before HCG triggering in modified natural cycle frozen-thawed embryo transfer cycles. *Reprod Biomed Online*. 2017 May;34(5):546-554.
14. Jahromi BN, Pourgholam F, Parsanezhad ME, et al. Role of estradiol level before progesterone start on outcomes of frozen embryo transfer; a systematic review and meta-analysis. *Contracept Reprod Med*. 2024 Dec;9(1):64.
15. Kalem Z, Kalem MN, Gürkan T. Methods for endometrial preparation in frozen-thawed embryo transfer cycles. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2016 Sep;17(3):168-172.
16. Mackens S, Santos-Ribeiro S, van de Vijver A, et al. Frozen embryo transfer: a review on the optimal endometrial preparation and timing. *Hum Reprod*. 2017 Nov;32(11):2234-2242.
17. Yang X, Bu Z, Hu L. Live Birth Rate of Frozen-Thawed Single Blastocyst Transfer After 6 or 7 Days of Progesterone Administration in Hormone Replacement Therapy Cycles: A Propensity Score-Matched Cohort Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Aug 11;12:706427.
18. Franasiak JM, Ruiz-Alonso M, Scott RT, et al. Both slowly developing embryos and a variable pace of luteal endometrial progression may conspire to prevent normal birth in spite of a capable embryo. *Fertil Steril*.

- 2016 Apr;105(4):861-866.
19. El-Toukhy T, Coomarasamy A, Khairy M, et al. The relationship between endometrial thickness and outcome of medicated frozen embryo replacement cycles. *Fertil Steril*. 2008 Apr;89(4):832-839.
  20. Zhang J. Resurgence of minimal stimulation in vitro fertilization with a protocol consisting of GnRH-agonist trigger and vitrified-thawed embryo transfer. *Int J Fertil Steril*. 2016 Jul-Sep;10(2):148-153.
  21. Navot D, Anderson TL, Droesch K, et al. Hormonal manipulation of endometrial maturation. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989 Apr;68(4):801-807.
  22. Leeton J, Rogers P, King C, et al. A comparison of pregnancy rates for 131 donor oocyte transfers using either a sequential or fixed regime of steroid replacement therapy. *Hum Reprod*. 1991 Feb;6(2):299-301.
  23. Rodríguez-Varela C, Salvaleda-Mateu M, Labarta E. Duration of oestrogen exposure does not affect reproductive outcome in artificial cycles: a retrospective analysis of more than 7000 hormonal replacement therapy cycles for an embryo transfer. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Aug 1;14:1233685.
  24. Wei C, Wu H, Yu Y, Li Y, Xiang S, Lian F. Effect of estrogen exposure on pregnancy outcomes in artificial frozen-thawed embryo transfer cycles. *Gynecol Endocrinol*. 2024 Dec;40(1):2352142.
  25. Dal Prato L, Borini A, Cattoli M, et al. Endometrial preparation for frozen-thawed embryo transfer with or without pretreatment with GnRH agonist. *Fertil Steril*. 2002 May;77(5):956-960.
  26. Van de Vijver A, Polyzos NP, Van Landuyt L, et al. Cryopreserved embryo transfer in an artificial cycle: is GnRH agonist down-regulation necessary? *Reprod Biomed Online*. 2014 Nov;29(5):588-594.
  27. Yarali H, Polat M, Mumusoglu S, et al. Preparation of endometrium for frozen embryo replacement cycles: a systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet*. 2016 Oct;33(10):1287-1304.
  28. Xu B, Hou Z, Liu N, et al. Pretreatment with a long-acting GnRH agonist for frozen-thawed embryo transfer cycles: how to improve live birth? *J Ovarian Res*. 2023 Sep;16(1):197.
  29. Aghahoseini M, Alyasin A, Rashidi S, et al. The efficacy of GnRH agonist before frozen embryo transfer in improving pregnancy outcome and decreasing miscarriage rate in hyperandrogenic PCOS women: a randomized clinical trial. *Minerva Ginecol*. 2020 Aug;72(4):344-351.
  30. Li X, Lin J, Zhang L, et al. Effects of GnRH agonist pretreatment on frozen embryo transfer outcomes in artificial cycles: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2023 Sep;308(3):675-683.
  31. Morozov V, Ruman J, Kenigsberg D, et al. Natural cycle cryo-thaw transfer may improve pregnancy outcome. *J Assist Reprod Genet*. 2007 Apr;24(4):119-123.
  32. Satwik R, Majumdar A, Mittal Gupta S, et al. Natural cycle versus hormone replacement cycle for transferring vitrified-warmed embryos in eumenorrhoeic women: a retrospective cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021 Aug;263:94-99.
  33. Ghobara T, Gelbaya TA, Ayeleke RO. Cycle regimens for endometrial preparation prior to frozen embryo transfer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2025 Jun;6(6):CD003414.
  34. Kalem Z, Namlı Kalem M, Bakırarar B, et al. Natural cycle versus hormone replacement therapy cycle in frozen-thawed embryo transfer. *Saudi Med J*. 2018 Nov;39(11):1102-1108.
  35. Groenewoud ER, Cantineau AEP, Kollen BJ, et al. What is the optimal means of preparing the endometrium in frozen-thawed embryo transfer cycles? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2013 Sep-Oct;19(5):458-470.
  36. Jin Z, Shi H, Bu Z, et al. Live birth rates after natural cycle versus hormone replacement therapy for single euploid blastocyst transfers: a retrospective cohort study. *Reprod Biomed Online*. 2021 Dec;43(6):1002-1010.
  37. Ginström Ernstad E, Wennerholm UB, Khatibi A, et al. Neonatal and maternal outcome after frozen embryo transfer: increased risks in programmed cycles. *Am J Obstet Gynecol*. 2019 Aug;221(2):126.e1-8.
  38. Khadem Ghaebi N, Mahmoudiniya M, Najaf Najafi M, Zohdi E, Attaran M. Comparison of letrozole with gonadotropin-releasing hormone agonist in frozen embryo transfer after recurrent implantation failure: An RCT. *Int J Reprod Biomed*. 2020 Feb 27;18(2):105-112.
  39. Peeraer K, Couck I, Debrock S, et al. Frozen-thawed embryo transfer in a natural or mildly hormonally stimulated cycle in women with regular ovulatory cycles: a randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 2015 Nov;30(11):2552-2562.
  40. Wu H, Zhou P, Lin X, et al. Endometrial preparation for frozen-thawed embryo transfer cycles: a systematic review and network meta-analysis. *J Assist Reprod Genet*. 2021;38:2967-2982.
  41. Zhang Y, Wu L, Li TC, et al. Systematic review update and meta-analysis of randomized and non-randomized controlled trials of ovarian stimulation versus artificial cycle for endometrial preparation prior to frozen embryo transfer in women with PCOS. *Reprod Biol Endocrinol*. 2022 Apr;20(1):62.
  42. Jiang Y, Wang L, Shen H, et al. The effect of progesterone supplementation for luteal phase support in natural cycle frozen embryo transfer: a systematic review and meta-analysis based on randomized controlled trials. *Fertil Steril*. 2023 Apr;119(4):597-605.
  43. Roque M, Haahr T, Geber S, et al. Fresh versus elective frozen embryo transfer in IVF/ICSI cycles: a systematic review and meta-analysis of reproductive outcomes. *Hum Reprod Update*. 2019 Jan;25(1):2-14.
  44. Almohammadi A, Raveendran A, Black M, et al. The optimal route of progesterone administration for luteal phase support in a frozen embryo transfer: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet*. 2023 Aug;308(2):341-350.

*Sabri Berkem ÖKTEN*<sup>1</sup>  
*Süheyl ÖKTEN*<sup>2</sup>

## GİRİŞ

Başarılı bir embriyo implantasyonu, yalnızca yüksek kaliteli bir embriyoyu değil, aynı zamanda reseptif bir endometriumu da gerektiren bir süreçtir. Taze embriyo transferi, dondurulmuş embriyo transferi sikluslarının aksine, kontrollü ovaryen hiperstimülasyon (KOH) nedeniyle oluşmuş suprafizyolojik hormonların etkisi altındaki bir endometriuma yapılmaktadır. Bu bağlamda esas zorluk, embriyo ile endometrium arasındaki implantasyon penceresi olarak adlandırılan ve endometriyumun embriyonun tutunmasına ve invazyonuna en açık olduğu kısa zaman dilimi arasındaki optimum senkronizasyonu sağlamakta yatmaktadır. Bu senkronizasyon, ovaryen stimülasyonun tipi ve şiddeti, luteal faz desteği (LFD), östradiol ve progesteron düzeylerindeki dinamik değişimler ile suprafizyolojik hormon seviyelerinin varlığı gibi birçok faktörden etkilenmektedir.

KOH uygulanan hemen her siklusta luteal fazda yetersizlik söz konusudur (1). Yardımcı üreme tekniklerinde, gelişen çok sayıda korpus luteum tarafından salgılanan suprafizyolojik steroid seviyeleri, negatif feedback yoluyla lüteinize edici hormonun (LH) salgılanmasını baskılar. Bu durum luteal fazın yeterli şekilde devam etme-

mesine neden olur. LH hormonu, luteal fazın ve korpus luteumun sürdürülebilirliğinde önemli bir rol oynar. Hipofizden salgılanan luteotropik hormonların azalması, erken luteolizis (korpus luteumun erken yıkımı) ve azalmış luteal steroidjenik kapasiteye yol açar. Ayrıca, prematür LH yükselmesini önlemek amacıyla kullanılan gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) agonistleri veya GnRH antagonistleri de fizyolojik pulsatileteyi baskılayabilir. Buna ek olarak, yumurta toplama aşamasında luteinize granüloza hücrelerinin aspirasyonu sonucunda steroid hormon düzeylerinde ani bir düşüşün meydana geldiği düşünülmektedir. Tüm bunların bir sonucu olarak, KOH döngüleri sırasında progesteron yetersizliğine ikincil, göreceli bir luteal faz yetmezliği gelişebilir (2). Dolayısıyla taze transfer sikluslarında da, gebelik oranlarını artırmak için luteal destek amaçlı progesteronun dışarıdan sağlanması gereklidir (1,3).

## LUTEAL FAZ DESTEĞİ

Başlangıçta Luteal faz Desteği (LFD)'nin taze embriyo transferlerinde gerekli olduğu tam olarak anlaşılamamış olsa da, sonradan bu ihtiyacın önemi fark edilmiştir (4). Taze transfer sikluslarında **LH uyarısının olası erken düşü-**

<sup>1</sup> Doç. Dr., Acıbadem Kozyatağı Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, berkemokten@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-7473-761X

<sup>2</sup> Prof. Dr., Özel Klinik, suheyllokten@hotmail.com

DOI: 10.37609/akya.3886. c5068

bazı olgularda OHSS gelişimi ile sonuçlanabilmektedir. Oosit sayısının gerek yüksekliği gerekse düşüklüğü luteal faz dinamiklerini etkileyebileceği için, GnRH agonist tetiklemesi sonrasında LFD bireyselleştirilmiş olarak uygulanmalıdır (39). Bu bağlamda, geç başlangıçlı OHSS'yi önlemek ve gereksiz hormonal müdahaleleri sınırlamak adına "luteal costing" yaklaşımı önerilmektedir. Bu yöntemde, günlük serum progesteron düzeyleri izlenmekte ve eğer bu değer 30 ng/mL'nin altına düşerse, hCG bolus uygulamaları ile luteal faz desteklenerek taze embriyo transferine olanak sağlanmaktadır (40).

## KAYNAKLAR

1. Fatemi HM, Popovic-Todorovic B, Papanikolaou E, et al. An update of luteal phase support in stimulated IVF cycles. *Human reproduction update*. England; 2007;13(6): 581–590. doi:10.1093/humupd/dmm021
2. Yanushpolsky EH. Luteal phase support in in vitro fertilization. *Seminars in reproductive medicine*. United States; 2015;33(2): 118–127. doi:10.1055/s-0035-1545363
3. Fauser BCJM, Devroey P. Reproductive biology and IVF: ovarian stimulation and luteal phase consequences. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. United States; 2003;14(5): 236–242. doi:10.1016/s1043-2760(03)00075-4
4. Beckers NGM, Macklon NS, Eijkemans MJ, et al. Nonsupplemented luteal phase characteristics after the administration of recombinant human chorionic gonadotropin, recombinant luteinizing hormone, or gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist to induce final oocyte maturation in in vitro fertilization. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. United States; 2003;88(9): 4186–4192. doi:10.1210/jc.2002-021953
5. van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, et al. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *The Cochrane database of systematic reviews*. England; 2015;2015(7): CD009154. doi:10.1002/14651858.CD009154.pub3
6. Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. England; 2005;8 Suppl 1: 3–63. doi:10.1080/13697130500148875
7. Rižner TL, Brožič P, Doucette C, et al. Selectivity and potency of the retroprogesterone dydrogesterone in vitro. *Steroids*. United States; 2011;76(6): 607–615. doi:10.1016/j.steroids.2011.02.043
8. Tournaye H, Sukhikh GT, Kahler E, et al. A Phase III randomized controlled trial comparing the efficacy, safety and tolerability of oral dydrogesterone versus micronized vaginal progesterone for luteal support in in vitro fertilization. *Human reproduction (Oxford, England)*. England; 2017;32(5): 1019–1027. doi:10.1093/humrep/dex023
9. Griesinger G, Blockeel C, Sukhikh GT, et al. Oral dydrogesterone versus intravaginal micronized progesterone gel for luteal phase support in IVF: a randomized clinical trial. *Human reproduction (Oxford, England)*. England; 2018;33(12): 2212–2221. doi:10.1093/humrep/dey306
10. Barbosa MWP, Valadares NPB, Barbosa ACP, et al. Oral dydrogesterone vs. vaginal progesterone capsules for luteal-phase support in women undergoing embryo transfer: a systematic review and meta-analysis. *JBRA assisted reproduction*. Brazil; 2018;22(2): 148–156. doi:10.5935/1518-0557.20180018
11. Tomic V, Tomic J, Klaić DZ, et al. Oral dydrogesterone versus vaginal progesterone gel in the luteal phase support: randomized controlled trial. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. Ireland; 2015;186: 49–53. doi:10.1016/j.ejogrb.2014.11.002
12. Cicinelli E, de Ziegler D. Transvaginal progesterone: evidence for a new functional 'portal system' flowing from the vagina to the uterus. *Human reproduction update*. England; 1999;5(4): 365–372. doi:10.1093/humupd/5.4.365
13. Bourgain C, Devroey P, Van Waesberghe L, et al. Effects of natural progesterone on the morphology of the endometrium in patients with primary ovarian failure. *Human reproduction (Oxford, England)*. England; 1990;5(5): 537–543. doi:10.1093/oxfordjournals.humrep.a137138
14. Child T, Leonard SA, Evans JS, et al. Systematic review of the clinical efficacy of vaginal progesterone for luteal phase support in assisted reproductive technology cycles. *Reproductive biomedicine online*. Netherlands; 2018;36(6): 630–645. doi:10.1016/j.rbmo.2018.02.001
15. Yanushpolsky E, Hurwitz S, Greenberg L, et al. Crinone vaginal gel is equally effective and better tolerated than intramuscular progesterone for luteal phase support in in vitro fertilization-embryo transfer cycles: a prospective randomized study. *Fertility and sterility*. United States; 2010;94(7): 2596–2599. doi:10.1016/j.fertnstert.2010.02.033
16. Dal Prato L, Bianchi L, Cattoli M, et al. Vaginal gel versus intramuscular progesterone for luteal phase supplementation: a prospective randomized trial. *Reproductive biomedicine online*. Netherlands; 2008;16(3): 361–367. doi:10.1016/s1472-6483(10)60597-4
17. Zarutskie PW, Phillips JA. A meta-analysis of the route of administration of luteal phase support in assisted reproductive technology: vaginal versus intramuscular progesterone. *Fertility and sterility*. United States; 2009;92(1): 163–169. doi:10.1016/j.fertnstert.2009.02.018
18. Vaisbuch E, Leong M, Shoham Z. Progesterone support in IVF: is evidence-based medicine translated to clinical practice? A worldwide web-based survey. *Reproductive biomedicine online*. Netherlands; 2012;25(2): 139–145. doi:10.1016/j.rbmo.2012.04.005

19. Lockwood G, Griesinger G, Cometti B. Subcutaneous progesterone versus vaginal progesterone gel for luteal phase support in in vitro fertilization: a noninferiority randomized controlled study. *Fertility and sterility*. United States; 2014;101(1): 112-119.e3. doi:10.1016/j.fertnstert.2013.09.010
20. Baker VL, Jones CA, Doody K, et al. A randomized, controlled trial comparing the efficacy and safety of aqueous subcutaneous progesterone with vaginal progesterone for luteal phase support of in vitro fertilization. *Human reproduction (Oxford, England)*. England; 2014;29(10): 2212-2220. doi:10.1093/humrep/deu194
21. Connell MT, Szatkowski JM, Terry N, et al. Timing luteal support in assisted reproductive technology: a systematic review. *Fertility and sterility*. United States; 2015;103(4): 939-946.e3. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.12.125
22. Sohn SH, Penzias AS, Emmi AM, et al. Administration of progesterone before oocyte retrieval negatively affects the implantation rate. *Fertility and sterility*. United States; 1999;71(1): 11-14. doi:10.1016/s0015-0282(98)00404-x
23. Williams SC, Oehninger S, Gibbons WE, et al. Delaying the initiation of progesterone supplementation results in decreased pregnancy rates after in vitro fertilization: a randomized, prospective study. *Fertility and sterility*. United States; 2001;76(6): 1140-1143. doi:10.1016/s0015-0282(01)02914-4
24. Kol S. Time, time, time: see what governs the luteal phase endocrinology. *Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. England; 2021;37(9): 775-777. doi:10.1080/09513590.2021.1939297
25. Zhao J, Hao J, Li Y. Individualized luteal phase support after fresh embryo transfer: unanswered questions, a review. *Reproductive health*. England; 2022;19(1): 19. doi:10.1186/s12978-021-01320-7
26. Labarta E, Mariani G, Rodríguez-Varela C, et al. Individualized luteal phase support normalizes live birth rate in women with low progesterone levels on the day of embryo transfer in artificial endometrial preparation cycles. *Fertility and sterility*. United States; 2022;117(1): 96-103. doi:10.1016/j.fertnstert.2021.08.040
27. Thomsen LH, Kesmodel US, Erb K, et al. The impact of luteal serum progesterone levels on live birth rates—a prospective study of 602 IVF/ICSI cycles. *Human reproduction (Oxford, England)*. England; 2018;33(8): 1506-1516. doi:10.1093/humrep/dey226
28. Pabuçcu E, Pabuçcu R, Gürkan T, et al. Luteal phase support in fresh and frozen embryo transfer cycles. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. 2020;49(10): 101838. doi:https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.101838
29. Tavaniotou A, Devroey P. Luteal hormonal profile of oocyte donors stimulated with a GnRH antagonist compared with natural cycles. *Reproductive biomedicine online*. Netherlands; 2006;13(3): 326-330. doi:10.1016/s1472-6483(10)61435-6
30. Zhang X-M, Lv F, Wang P, et al. Estrogen supplementation to progesterone as luteal phase support in patients undergoing in vitro fertilization: systematic review and meta-analysis. *Medicine*. United States; 2015;94(8): e459. doi:10.1097/MD.0000000000000459
31. Pinheiro LMA, Cândido P da S, Moreto TC, et al. Estradiol use in the luteal phase and its effects on pregnancy rates in IVF cycles with GnRH antagonist: a systematic review. *JBRA assisted reproduction*. Brazil; 2017;21(3): 247-250. doi:10.5935/1518-0557.20170046
32. Scheffer JB, Scheffer BB, Carvalho RF de, et al. A comparison of the effects of three luteal phase support protocols with estrogen on in vitro fertilization-embryo transfer outcomes in patients on a GnRH antagonist protocol. *JBRA assisted reproduction*. Brazil; 2019;23(3): 239-245. doi:10.5935/1518-0557.20190012
33. Munjal R, Gupta S. Addition of oestradiol to progesterone for luteal phase support in GnRh antagonist IVF/ICSI cycles. *Fertility Science and Research*. 2019;6(1). [https://journals.lww.com/fsar/fulltext/2019/06010/addition\\_of\\_oestradiol\\_to\\_progesterone\\_for\\_luteal.7.aspx](https://journals.lww.com/fsar/fulltext/2019/06010/addition_of_oestradiol_to_progesterone_for_luteal.7.aspx)
34. Huang N, Situ B, Chen X, et al. Meta-analysis of estradiol for luteal phase support in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Fertility and sterility*. United States; 2015;103(2): 367-73.e5. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.10.029
35. Kol S. A Rationale for Timing of Luteal Support Post Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Trigger. *Gynecologic and obstetric investigation*. Switzerland; 2019;84(1): 1-5. doi:10.1159/000491088
36. Elgindy EA, Sibai H, Mostafa MI, et al. Towards an optimal luteal support modality in agonist triggered cycles: a randomized clinical trial. *Human reproduction (Oxford, England)*. England; 2018;33(6): 1079-1086. doi:10.1093/humrep/dey054
37. Safraï M, Hertsberg S, Ben-Meir A, et al. Dydrogesterone supplementation in addition to routine micronized progesterone administration for luteal support in cycles triggered with lone GnRH agonist results in an acceptable pregnancy rate and avoids the need to freeze embryos. *Minerva obstetrics and gynecology*. Italy; 2023;75(1): 39-44. doi:10.23736/S2724-606X.21.04954-X
38. Ioannidou PG, Bosdou JK, Lainas GT, et al. How frequent is severe ovarian hyperstimulation syndrome after GnRH agonist triggering in high-risk women? A systematic review and meta-analysis. *Reproductive biomedicine online*. Netherlands; 2021;42(3): 635-650. doi:10.1016/j.rbmo.2020.11.008
39. Lawrenz B, Ruiz F, Engelmann N, et al. Individual luteolysis post GnRH-agonist-trigger in GnRH-antagonist protocols. *Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. England; 2017;33(4): 261-264. doi:10.1080/09513590.2016.1266325
40. Lawrenz B, Humaidan P, Kol S, et al. GnRH trigger and luteal coasting: a new approach for the ovarian hyperstimulation syndrome high-risk patient? *Reproductive biomedicine online*. Netherlands; 2018;36(1): 75-77. doi:10.1016/j.rbmo.2017.09.014

Gonca ÖZTEN DERE<sup>1</sup>  
Gürkan BOZDAĞ<sup>2</sup>

## GİRİŞ

İnfertilite günümüzde pek çok çift için ciddi bir stres kaynağı olmaya devam etmektedir. Yardımcı üreme teknolojileri (YÜT), 20. yüzyılın en çarpıcı tıbbi atılımlarından biri olarak infertil çiftlere çocuk sahibi olanağı sunmuş; teknoloji, laboratuvar altyapısı ve ovaryan stimülasyon protokollerindeki sürekli iyileşmeler sayesinde klinik gebelik oranları istikrarlı biçimde artmıştır. Avrupa Üreme Tıbbi Derneği'nin (ESHRE) 37 ülkeden >900.000 siklusu kapsayan 2021 European IVF Monitoring (EIM) raporunda, embriyo transferi başına klinik gebelik oranı in-vitro fertilizasyon (IVF) ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) sikluslarında %33,5'e ulaşmıştır (1). Transfer edilebilir embriyo başına gebelik olasılığını daha da artırmaya yönelik çalışmalar sürmekte olup, YÜT başarısını belirleyen temel unsurlar arasında kadın yaşı, embriyo kalitesi, endometriyal reseptivite ve intrauterin ortamın bütünlüğü öne çıkmaktadır.

Transvajinal ultrasonografi (TVUS), over, endometrium ve uterusu ait patolojilerin saptanmasında ilk basamak tarama yöntemidir. Değerlendirme, histerosalpingografi (HSG) veya salin infüzyon sonografisi (SIS) ile desteklenebilse de bu dolaylı görüntüleme teknikleri hafif uterin

anomalilerde yanlış negatif ya da yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir ve saptanan lezyonun niteliğini kesin olarak ortaya koyamaz. Buna karşılık histeroskopi, uterin kavitedeki fizyolojik veya patolojik değişikliklerin doğrudan görsel incelemesini mümkün kılar. Histeroskopi hedefe yönelik biyopsi alınmasına ve aynı seansta spesifik tedavilerin uygulanmasına olanak tanıyan altın standart yaklaşımdır (2).

YÜT başarısızlığında birçok farklı etken rol oynasa da bunlar arasında **uterin faktörler** de öne çıkmaktadır. **Endometrial polipler, miyomlar, endometrial hiperplazi, endometrit** gibi endometrium patolojileri embriyo implantasyonunu teorik olarak engelleyebilir. İntrauterin patolojilerin değerlendirme ve tedavisinde **histeroskopi hâlâ altın standarttır** (3). Son yıllarda histeroskopik aletler ve cerrahi tekniklerde kaydedilen büyük ilerlemeler ile cerrahi aletlerin minyatürize edilmesi ve gelişmiş görüntü kalitesi sayesinde histeroskopi hem hasta, hem de uygulayıcı açısından daha konforlu hâle gelerek üreme tıbbında kullanımını arttırmıştır. Literatürde normal transvajinal ultrasonografi bulgularına karşın, histeroskopi ile saptanan minör intrauterin anomalilerin prevalansının %30-45'e kadar çıkabildiği; saptanan anomalilerin oranının daha önce yardımcı üreme tekniği başarısızlığı yaşa-

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, goncaozten@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-8951-3037

<sup>2</sup> Prof. Dr. Bahçeci Sağlık Grubu, gbozdog75@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0002-6679-9623

DOI: 10.37609/akya.3886.

## KAYNAKLAR

1. Smeenk J, Wyns C, De Geyter C, Kupka M, Bergh C, Cuevas Saiz I, et al. ART in Europe, 2019: results generated from European registries by ESHRE†. *Hum Reprod.* 2023;38(12):2321-38. doi: 10.1093/humrep/dead197. PubMed PMID: 37847771; PubMed Central PMCID: PMC10694409.
2. Moore JF, Carugno J. *Hysteroscopy*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
3. Riemma G, Vitale SG, Manchanda R, Rathore A, Török P, De Angelis C, et al. The role of hysteroscopy in reproductive surgery: Today and tomorrow. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2022;51(4):102350. Epub 20220226. doi: 10.1016/j.jogoh.2022.102350. PubMed PMID: 35231646.
4. Pundir J, Pundir V, Omanwa K, Khalaf Y, El-Toukhy T. Hysteroscopy prior to the first IVF cycle: A systematic review and meta-analysis. *Reproductive Bio-Medicine Online.* 2014;28(2):151-61. doi: 10.1016/j.rbmo.2013.09.025.
5. Iakovidou MC, Kolibianakis E, Zepiridis L, Venetis C. The role of endometrial scratching prior to in vitro fertilization: an updated systematic review and meta-analysis. *Reproductive Biology and Endocrinology.* 2023;21(1):89. doi: 10.1186/s12958-023-01141-2.
6. Ghasemi M, Aleyasin A, Fatemi HM, Ghaemdoost F, Shahrakipour M. Uterine Cavity Irrigation With Office Hysteroscopy During Ovarian Stimulation for IVF: A Randomized Controlled Trial. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:778988. Epub 20220209. doi: 10.3389/fendo.2022.778988. PubMed PMID: 35222267; PubMed Central PMCID: PMC8864765.
7. Elsetohy KA, Askalany AH, Hassan M, Dawood Z. Routine office hysteroscopy prior to ICSI vs. ICSI alone in patients with normal transvaginal ultrasound: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;291(1):193-9. Epub 20140801. doi: 10.1007/s00404-014-3397-z. PubMed PMID: 25082070.
8. Smit JG, Kasius JC, Eijkemans MJC, Koks CAM, van Golde R, Nap AW, et al. Hysteroscopy before in-vitro fertilisation (inSIGHT): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10038):2622-9. Epub 20160427. doi: 10.1016/s0140-6736(16)00231-2. PubMed PMID: 27132052.
9. Cimadomo D, de Los Santos MJ, Griesinger G, Lanas G, Le Clef N, McLernon DJ, et al. ESHRE good practice recommendations on recurrent implantation failure. *Hum Reprod Open.* 2023;2023(3):hoad023. Epub 20230615. doi: 10.1093/hropen/hoad023. PubMed PMID: 37332387; PubMed Central PMCID: PMC10270320.
10. Tanacan A, Mumusoglu S, Yarali H, Bozdogan G. The effect of performing hysteroscopy prior to the first in vitro fertilization (IVF) cycle on live birth rate. *Gynecol Endocrinol.* 2019;35(5):443-7. Epub 20190106. doi: 10.1080/09513590.2018.1534953. PubMed PMID: 30614317.
11. Ben Abid H, Fekih M, Fathallah K, Chachia S, Bibi M, Khairi H. Office hysteroscopy before first in vitro fertilization. A randomized controlled trial. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2021;50(7):102109. Epub 20210313. doi: 10.1016/j.jogoh.2021.102109. PubMed PMID: 33727208.
12. Carrera Roig M, Pérez Milán F, Alonso L, Domínguez JA, Carugno T, Moratalla E, et al. A Controversial Old Topic Revisited: Should Diagnostic Hysteroscopy Be Routinely Performed Prior to the First IVF Cycle? A Systematic Review and Updated Meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2023;30(12):951-60. Epub 20230627. doi: 10.1016/j.jmig.2023.06.010. PubMed PMID: 37379898.
13. Wang Y, Tang Z, Wang C, Teng X, He J. Whether hysteroscopy improves fertility outcomes in infertile women: a meta-analysis and systematic review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15:1489783. Epub 20241216. doi: 10.3389/fendo.2024.1489783. PubMed PMID: 39736864; PubMed Central PMCID: PMC11683682.
14. Lensen S, Osavlyuk D, Armstrong S, Stadelmann C, Hennes A, Napier E, et al. A Randomized Trial of Endometrial Scratching before In Vitro Fertilization. *N Engl J Med.* 2019;380(4):325-34. doi: 10.1056/NEJMoa1808737. PubMed PMID: 30673547.
15. van Hoogenhuijze NE, Lahoz Casarramona G, Lensen S, Farquhar C, Kamath MS, Kunjummen AT, et al. Endometrial scratching in women undergoing IVF/ICSI: an individual participant data meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2023;29(6):721-40. doi: 10.1093/humupd/dmad014. PubMed PMID: 37336552; PubMed Central PMCID: PMC10628489.
16. Metwally M, Chatters R, Dimairo M, Walters S, Pye C, White D, et al. A randomised controlled trial to assess the clinical effectiveness and safety of the endometrial scratch procedure prior to first-time IVF, with or without ICSI. *Hum Reprod.* 2021;36(7):1841-53. doi: 10.1093/humrep/deab041. PubMed PMID: 34050362; PubMed Central PMCID: PMC8213451.
17. Berntsen S, Hare KJ, Løssl K, Bogstad J, Palmø J, Prætorius L, et al. Endometrial scratch injury with office hysteroscopy before IVF/ICSI: A randomised controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;252:112-7. Epub 20200617. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.06.034. PubMed PMID: 32593936.
18. Zikopoulos A, Galani A, Siristatidis C, Georgiou I, Mastora E, Paraskevaidi M, et al. Is Hysteroscopy Prior to IVF Associated with an Increased Probability of Live Births in Patients with Normal Transvaginal Scan Findings after Their First Failed IVF Trial? *Journal of Clinical Medicine.* 2022;11(5):1217. PubMed PMID: doi:10.3390/jcm11051217.
19. El-Toukhy T, Campo R, Khalaf Y, Tabanelli C, Gianaroli L, Gordts SS, et al. Hysteroscopy in recurrent in-vitro fertilisation failure (TROPHY): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10038):2614-21. Epub 20160427. doi: 10.1016/s0140-6736(16)00258-0. PubMed PMID: 27132053.
20. Cao H, You D, Yuan M, Xi M. Hysteroscopy after repeated implantation failure of assisted reproductive technology: A meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res.*

- 2018;44(3):365-73. Epub 20180103. doi: 10.1111/jog.13571. PubMed PMID: 29297956.
21. Rackow BW, Jorgensen E, Taylor HS. Endometrial polyps affect uterine receptivity. *Fertil Steril.* 2011;95(8):2690-2. Epub 20110126. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.12.034. PubMed PMID: 21269620; PubMed Central PMCID: PMC3096716.
  22. Freytag D, Günther V, Maass N, Alkatout I. Uterine Fibroids and Infertility. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(8). Epub 20210812. doi: 10.3390/diagnostics11081455. PubMed PMID: 34441389; PubMed Central PMCID: PMC8391505.
  23. Triantafyllidou O, Korompokis I, Chasiakou S, Bakas P, Kalampokas T, Simopoulou M, et al. Impact of Hysteroscopic Polypectomy on IVF Outcomes in Women with Unexplained Infertility. *J Clin Med.* 2024;13(16). Epub 20240813. doi: 10.3390/jcm13164755. PubMed PMID: 39200896; PubMed Central PMCID: PMC11355372.
  24. Pereira N, Amrane S, Estes JL, Lekovich JB, Elias RT, Chung PH, et al. Does the time interval between hysteroscopic polypectomy and start of in vitro fertilization affect outcomes? *Fertil Steril.* 2016;105(2):539-44.e1. Epub 20151118. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.10.028. PubMed PMID: 26604066.
  25. Bosteels J, van Wessel S, Weyers S, Broekmans FJ, D'Hooghe TM, Bongers MY, et al. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;12(12):Cd009461. Epub 20181205. doi: 10.1002/14651858.CD009461.pub4. PubMed PMID: 30521679; PubMed Central PMCID: PMC6517267.
  26. Zhang H, He X, Tian W, Song X, Zhang H. Hysteroscopic Resection of Endometrial Polyps and Assisted Reproductive Technology Pregnancy Outcomes Compared with No Treatment: A Systematic Review. *J Minim Invasive Gynecol.* 2019;26(4):618-27. Epub 20181215. doi: 10.1016/j.jmig.2018.10.024. PubMed PMID: 30557636.
  27. Penzias A, Bendikson K, Butts S, Coutifaris C, Falcone T, Fossum G, et al. Removal of myomas in asymptomatic patients to improve fertility and/or reduce miscarriage rate: a guideline. *Fertility and Sterility.* 2017;108(3):416-25. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.06.034.
  28. Rikken JFW, Kowalik CR, Emanuel MH, Bongers MY, Spinder T, Jansen FW, et al. Septum resection versus expectant management in women with a septate uterus: an international multicentre open-label randomized controlled trial. *Hum Reprod.* 2021;36(5):1260-7. doi: 10.1093/humrep/deab037. PubMed PMID: 33793794; PubMed Central PMCID: PMC8058590.
  29. Rikken JFW, Kowalik CR, Emanuel MH, Mol BWJ, van der Veen F, van Wely M, et al. Septum resection for women of reproductive age with a septate uterus. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2017(1). doi: 10.1002/14651858.CD008576.pub4. PubMed PMID: CD008576.

*Sümeyye MERMİ<sup>1</sup>*  
*Mustafa ÖZTÜRK<sup>2</sup>*

## GİRİŞ

Kronik endometrit (KE), endometriyal stromada plazma hücre infiltrasyonu ile karakterize, endometriyumun dirençli ve genellikle asemptomatik inflamasyonu olarak tanımlanır ve tekrarlayan implantasyon başarısızlığı (TİB) ve tekrarlayan gebelik kayıpları (TGK) ile ilişkilidir. Bu patolojinin üreme sağlığı üzerindeki etkileri, son yıllarda yapılan çalışmalarla daha iyi anlaşılmaya başlanmıştır; özellikle TİB ve TGK olgularında dikkat çekici bir yer edinmiştir (1).

Endometriyal örneklerin yaklaşık %8'inde histolojik olarak kronik endometrit saptanmaktadır (2). Bu olguların yaklaşık üçte birinde belirgin bir etioloji bulunmamaktadır ve bu durum gebelik veya postpartum dönemde olmayan hastalarda kronik endometritin en sık nedeninin idiyopatik endometrit olmasına yol açmaktadır (3)(4)(Tablo 1).

Kronik endometrit, sıklıkla asemptomatik olması nedeniyle tanıda gözden kaçabilmektedir. Ancak infertilite nedeniyle değerlendirilen kadınlarda prevalansının %2.8 ile %56.8 arasında bildirildiği, TİB olgularında %14–67.5, TGK olgularında ise %9.3–67.6 gibi yüksek oranlarda saptandığı belirtilmiştir (1). Bu oranlar, KE'nin

subklinik seyrinin ve tanısız zorluklarının klinik sonuçlar üzerindeki potansiyel etkisini göstermektedir.

Son yıllarda artan IVF uygulamaları ile birlikte embriyo kalitesine rağmen tekrarlayan implantasyon başarısızlığı yaşayan çiftlerde endometriyal faktörlerin daha fazla sorgulanmaya başlanması, KE'yi bu alanda önemli bir gündem maddesi haline getirmiştir (5). Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği (ESHRE) tarafından yayımlanan tekrarlayan implantasyon başarısızlığı iyi uygulama önerilerinde, embriyo kalitesi ve uterin faktörler başta olmak üzere implantasyon başarısızlığına katkıda bulunabilecek tüm etkenlerin dikkatle değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Bu kapsamda, endometriyal patolojiler içerisinde kronik endometrit, potansiyel olarak implantasyon sürecini olumsuz etkileyebilecek inflamatuvar bir durum olarak ele alınmakta ve uygun hastalarda endometriyal değerlendirme, tanı ve tedavi süreçlerinin kişiselleştirilmiş bir şekilde planlanması önerilmektedir (5).

KE'nin, endometriyal mikrobiyota değişiklikleri, sitokin dengesizlikleri ve anormal immün yanıtlar üzerinden endometriyal reseptiviteyi olumsuz etkileyebileceği, bunun da embriyonun

<sup>1</sup> Op. Dr., Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi ÜYTE Kliniği, drsumeyyemermi@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-3646-6465

<sup>2</sup> Prof. Dr., Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi ÜYTE Kliniği, drmozturk@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-1847-8868

sinde MDR mikroorganizmaların daha sık izole edildiğini ortaya koymaktadır. Kliniğimizde, KE tedavisinde standart kombinasyon yaklaşım olarak doksisisiklin (200 mg/gün) ve metronidazol (500 mg/gün) kombinasyonu 14 gün süreyle uygulanmakta; gastrointestinal yan etki veya ilaç intoleransı durumlarında ise tedavi rejimi olarak levofloksasin ve metronidazol kombinasyonu tercih edilmektedir. Uygulanan tedavilerin etkinliği, tedavi sonrası gerçekleştirilen histeroskopik tabanlı değerlendirmeler ile objektif olarak doğrulanmıştır.

## KAYNAKLAR

- Kimura F, Takebayashi A, Ishida M, Nakamura A, Kitazawa J, Morimune A, et al. Review: Chronic endometritis and its effect on reproduction. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2019 May 6;45(5):951–60.
- Michels TC. Chronic endometritis. *Am Family Physician*. 1995 Jul;52(1):217–22.
- Greenwood SM, Moran JJ. Chronic endometritis: morphologic and clinical observations. *Obstetrics and gynecology*. 1981 Aug;58(2):176–84.
- Katherine T Chen. Endometritis unrelated to pregnancy. [Online] [https://www.uptodate.com/contents/endometritisunrelatedtopregnancysearch=CHRONIC20ENDOMETRITIS&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#references](https://www.uptodate.com/contents/endometritisunrelatedtopregnancysearch=CHRONIC20ENDOMETRITIS&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#references)
- Cimadomo D, de los Santos MJ, Griesinger G, Lainas G, Le Clef N, McLernon DJ, et al. ESHRE good practice recommendations on recurrent implantation failure. *Human Reproduction Open*. 2023 Jun 1;2023(3).
- Espinós JJ, Fabregues F, Fontes J, García-Velasco JA, Llacer J, Requena A, et al. Impact of chronic endometritis in infertility: a SWOT analysis. *Reproduction Biomedicine Online*. 2021 May;42(5):939–51.
- Cicinelli E, Matteo M, Trojano G, Mitola PC, Tinelli R, Vitagliano A, et al. Chronic endometritis in patients with unexplained infertility: Prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2018 Jan 14;79(1).
- Li J, Wei J, Chen S, Wang X, Chen J, Zeng D, et al. Prevalence and risk factors for chronic endometritis in patients with adenomyosis and infertility: a retrospective cohort study. *BMC Womens Health*. 2024 Jul 16;24(1):403.
- Cimadomo D, Craciunas L, Vermeulen N, Vomstein K, Toth B. Definition, diagnostic and therapeutic options in recurrent implantation failure: an international survey of clinicians and embryologists. *Human Reproduction*. 2021 Jan 25;36(2):305–17.
- Akopians A, Pisarska M, Wang E. The Role of Inflammatory Pathways in Implantation Failure: Chronic Endometritis and Hydrosalpinges. *Semin Reproduction Medicine*. 2015 Jul 1;33(04):298–304.
- Kitaya K, Tada Y, Hayashi T, Taguchi S, Funabiki M, Nakamura Y. Comprehensive Endometrial Immunoglobulin Subclass Analysis in Infertile Women Suffering from Repeated Implantation Failure with or without Chronic Endometritis. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2014 Oct 5;72(4):386–91.
- Di Pietro C, Cicinelli E, Guglielmino MR, Ragusa M, Farina M, Palumbo MA, et al. Altered Transcriptional Regulation of Cytokines, Growth Factors, and Apoptotic Proteins in the Endometrium of Infertile Women with Chronic Endometritis. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2013 May 28;69(5):509–17.
- Yoshii N, Hamatani T, Inagaki N, Hosaka T, Inoue O, Yamada M, et al. Successful implantation after reducing matrix metalloproteinase activity in the uterine cavity. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2013 Dec 11;11(1):37.
- Veiga EC de A, Soares Junior JM, Samama M, Ikeda F, Francisco LS, Sartor A, et al. Chronic endometritis and assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2023;69(10).
- Vitagliano A, Saccardi C, Noventa M, Di Spiezio Sardo A, Saccone G, Cicinelli E, et al. Effects of chronic endometritis therapy on in vitro fertilization outcome in women with repeated implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2018 Jul;110(1):103–112.e1.
- Ticconi C, Inversetti A, Marraffa S, Campagnolo L, Arthur J, Zambella E, et al. Chronic endometritis and recurrent reproductive failure: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Immunology*. 2024 Aug 16;15.
- Moreno I, Cicinelli E, Garcia-Grau I, Gonzalez-Monfort M, Bau D, Vilella F, et al. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2018 Jun;218(6):602.e1–602.e16.
- Liu H, Song J, Zhang F, Li J, Kong W, Lv S, et al. A New Hysteroscopic Scoring System for Diagnosing Chronic Endometritis. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2020 Jul;27(5):1127–32.
- Kitaya K, Nagai Y, Arai W, Sakuraba Y, Ishikawa T. Characterization of Microbiota in Endometrial Fluid and Vaginal Secretions in Infertile Women with Repeated Implantation Failure. *Mediators Inflammation*. 2019 May 21;2019:1–10.
- Kitaya K, Yasuo T, Yamaguchi T. Bridging the Diagnostic Gap between Histopathologic and Hysteroscopic Chronic Endometritis with Deep Learning Models. *Medicina (B Aires)*. 2024 Jun 12;60(6):972.
- Küçük T, Safali M. “Chromohysteroscopy” for evaluation of endometrium in recurrent in vitro fertilization failure. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2008 Mar 29;25(2–3):79–82.

22. Ozturk M, Ulubay M, Alanbay I, Keskin U, Karasahin E, Yenen MC. Using narrow-band imaging with conventional hysteroscopy increases the detection of chronic endometritis in abnormal uterine bleeding and postmenopausal bleeding. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2016 Jan;42(1):67–71.
23. Cheng X, Huang Z, Xiao Z, Bai Y. Does antibiotic therapy for chronic endometritis improve clinical outcomes of patients with recurrent implantation failure in subsequent IVF cycles? A systematic review and meta-analysis. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2022 Aug 13;39(8):1797–813.
24. Yasuo T, Kitaya K. Challenges in Clinical Diagnosis and Management of Chronic Endometritis. *Diagnostics*. 2022 Nov 5;12(11):2711.
25. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recommendations Report*. 2021 Jul 23;70(4):1–187.
26. Kitaya K, Matsubayashi H, Takaya Y, Nishiyama R, Yamaguchi K, Takeuchi T, et al. Live birth rate following oral antibiotic treatment for chronic endometritis in infertile women with repeated implantation failure. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2017 Nov 13;78(5).
27. Di Gennaro F, Guido G, Frallonardo L, Pennazzi L, Bevilacqua M, Locantore P, et al. Chronic Endometritis and Antimicrobial Resistance: Towards a Multidrug-Resistant Endometritis? An Expert Opinion. *Microrganisms*. 2025 Jan 17;13(1):197.
28. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, Lepera A, Alfonso R, Indraccolo U, et al. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. *Human Reproduction*. 2015 Feb 1;30(2):323–30.
29. Vitagliano A, Laganà AS, De Ziegler D, Cicinelli R, Santarsiero CM, Buzzaccarini G, et al. Chronic Endometritis in Infertile Women: Impact of Untreated Disease, Plasma Cell Count and Antibiotic Therapy on IVF Outcome—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics*. 2022 Sep 18;12(9):2250.
30. Di Gennaro F, Guido G, Frallonardo L, Pennazzi L, Bevilacqua M, Locantore P, et al. Chronic Endometritis and Antimicrobial Resistance: Towards a Multidrug-Resistant Endometritis? An Expert Opinion. *Microrganisms*. 2025 Jan 17;13(1):197.

*M. Funda Cevher AKDULUM*<sup>1</sup>

*Erhan DEMİRDAĞ*<sup>2</sup>

*Fulya Deniz GEÇER*<sup>3</sup>

*Mesut ÖKTEM*<sup>4</sup>

## GİRİŞ

İnfertilite, üreme çağındaki çiftlerin yaklaşık %9'unu etkiler ve tüm vakaların %20-35'ine kadın faktörleri katkıda bulunur<sup>1</sup>. Yardımcı üreme teknolojisi (ART), son yirmi yıldır infertilite tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Yüksek maliyet, nispeten düşük implantasyon ve IVF döngülerindeki artan çoklu gebelik oranları, bu hastalarda başarının öngörücülerinin değerlendirilmesi ihtiyacını doğurmuştur. Bu başarıyı etkileyen önemli faktörlerden biri endometriyal reseptivitedir. Embriyo kalitesine ek olarak, endometriyumun reseptivitesi de implantasyon sürecinde rol oynar<sup>2,3</sup>.

Yardımcı üreme teknolojisi geliştirildiğinden beri, klinisyenler ve araştırmacılar canlı doğum oranını artırmak için prosedürlerini iyileştirmeyi amaçladılar<sup>4</sup>. Endometriyum kalınlığı, yardımcı üremede başarı için bir prognostik faktör olarak tanımlanmıştır<sup>5</sup>. Embriyo transferi öncesi optimal endometriyumun nasıl karakterize edileceği hala açık bir sorudur<sup>4</sup>.

Menstruel siklus boyunca endometriyal değişiklikler, siklusun steroid durumunu yansıtır. Endometriyumun fonksiyonel tabakası, luteinize edici hormon (LH) dalgalanmasının başlangıcında maksimuma ulaşana kadar östrojen (E2) etkisi altında proliferer olur. Progesteronun (P4) ovulasyon öncesi ve sonrası yükselişi endometriyumdaki ve endometriyal paterndeki değişikliklerle paraleldir.

İnvaziv olmaması ve evrensel kullanılabilirliği nedeniyle sonografi, ART'de endometriyal reseptivite (ER) değerlendirilmesi için en sık kullanılan yöntemdir. Geleneksel iki boyutlu ultrason ile endometriyal reseptiviteyi değerlendirmek için kullanılan parametreler, endometriyal kalınlığın ve endometriyal paternin (EnP) bir değerlendirmesidir. Üç boyutlu ve dört boyutlu ultrasonun ortaya çıkmasıyla, bu araştırma yönteminin tahmin değerini artırmak için ek faktörler çalışılmıştır. Bunlar, uterus ve subendometriyal kan akışının endometriyal hacim ve Doppler sonografisinin ölçümünü içerir<sup>6</sup>.

<sup>1</sup> Doç. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., Reprodüktif Endokrinoloji ve İnfertilite BD., fundacevher@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-2285-7112

<sup>2</sup> Doç. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., Reprodüktif Endokrinoloji ve İnfertilite BD., erhan55\_gs@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0003-4599-3854

<sup>3</sup> Araş. Gör. Dr. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., Reprodüktif Endokrinoloji ve İnfertilite BD., fulyadenizgecer@gmail.com, ORCID iD: 0009-0002-6585-7534

<sup>4</sup> Prof. Dr. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., Reprodüktif Endokrinoloji ve İnfertilite BD., mesutoktem@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-5555-8189

## KAYNAKLAR

- Saponara S, Angioni S, Parry JP, et al. The Pivotal role of hysteroscopy in diagnosing subtle uterine lesions in infertile patients: Seeing the unseen can make the difference. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* Feb 2025;305:132-141.
- Al-Ghamdi A, Coskun S, Al-Hassan S, Al-Rejjal R, Awartani K. The correlation between endometrial thickness and outcome of in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET) outcome. *Reprod Biol Endocrinol.* Sep 2 2008;6:37.
- Grunfeld L, Walker B, Bergh PA, Sandler B, Hofmann G, Navot D. High-resolution endovaginal ultrasonography of the endometrium: a noninvasive test for endometrial adequacy. *Obstet Gynecol.* Aug 1991;78(2):200-204.
- Miravet-Valenciano JA, Rincon-Bertolin A, Vilella F, Simon C. Understanding and improving endometrial receptivity. *Curr Opin Obstet Gynecol.* Jun 2015;27(3):187-192.
- Liu KE, Hartman M, Hartman A. Management of thin endometrium in assisted reproduction: a clinical practice guideline from the Canadian Fertility and Andrology Society. *Reprod Biomed Online.* Jul 2019;39(1):49-62.
- Strohmer H, Obruca A, Radner KM, Feichtinger W. Relationship of the individual uterine size and the endometrial thickness in stimulated cycles. *Fertil Steril.* May 1994;61(5):972-975.
- Barker MA, Boehnlein LM, Kovacs P, Lindheim SR. Follicular and luteal phase endometrial thickness and echogenic pattern and pregnancy outcome in oocyte donation cycles. *J Assist Reprod Genet.* May 2009;26(5):243-249.
- Wang Y, Tang Z, Teng X. New advances in the treatment of thin endometrium. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15:1269382.
- Wu Y, Gao X, Lu X, et al. Endometrial thickness affects the outcome of in vitro fertilization and embryo transfer in normal responders after GnRH antagonist administration. *Reprod Biol Endocrinol.* Oct 9 2014;12:96.
- Simeonov M, Sapir O, Lande Y, et al. The entire range of trigger-day endometrial thickness in fresh IVF cycles is independently correlated with live birth rate. *Reprod Biomed Online.* Aug 2020;41(2):239-247.
- Liu KE, Hartman M, Hartman A, Luo ZC, Mahutte N. The impact of a thin endometrial lining on fresh and frozen-thaw IVF outcomes: an analysis of over 40 000 embryo transfers. *Hum Reprod.* Oct 1 2018;33(10):1883-1888.
- Kasius A, Smit JG, Torrance HL, et al. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* Jul-Aug 2014;20(4):530-541.
- Xu J, Zhang S, Jin L, et al. The Effects of Endometrial Thickness on Pregnancy Outcomes of Fresh IVF/ICSI Embryo Transfer Cycles: An Analysis of Over 40,000 Cycles Among Five Reproductive Centers in China. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:788706.
- Ata B, Linan A, Kalafat E, et al. Effect of the endometrial thickness on the live birth rate: insights from 959 single euploid frozen embryo transfers without a cutoff for thickness. *Fertil Steril.* Jul 2023;120(1):91-98.
- Genovese H, Mayo CA, Kalafat E, et al. Does endometrial thickness impact live birth rate following a frozen embryo transfer: outcomes of 30 676 euploid single embryo transfers. *Hum Reprod.* Jul 10 2025.
- Sundstrom P. Establishment of a successful pregnancy following in-vitro fertilization with an endometrial thickness of no more than 4 mm. *Hum Reprod.* Jun 1998;13(6):1550-1552.
- Zhang X, Lv H, Weng Q, et al. "Thin endometrium" at single-cell resolution. *Am J Obstet Gynecol.* Apr 2025;232(4S):S135-S148.
- Dain L, Bider D, Levron J, Zinchenko V, Westler S, Dirnfeld M. Thin endometrium in donor oocyte recipients: enigma or obstacle for implantation? *Fertil Steril.* Nov 2013;100(5):1289-1295.
- Miwa I, Tamura H, Takasaki A, Yamagata Y, Shimamura K, Sugino N. Pathophysiologic features of "thin" endometrium. *Fertil Steril.* Apr 2009;91(4):998-1004.
- Scioscia M, Lamanna G, Lorusso F, Serrati G, Selvaggi LE, Depalo R. Characterization of endometrial growth in proliferative and early luteal phase in IVF cycles. *Reprod Biomed Online.* Jan 2009;18(1):73-78.
- Wang Y, Lyu W, Xu W, Yu Y. Asherman syndrome in adenomyosis treated with uterine artery embolization: incidence predictive factors. *Radiol Med.* May 2020;125(5):437-443.
- Ng EH, Chan CC, Tang OS, Yeung WS, Ho PC. Endometrial and subendometrial vascularity is higher in pregnant patients with livebirth following ART than in those who suffer a miscarriage. *Hum Reprod.* Apr 2007;22(4):1134-1141.
- March CM. Management of Asherman's syndrome. *Reprod Biomed Online.* Jul 2011;23(1):63-76.
- Park HJ, Kim YS, Yoon TK, Lee WS. Chronic endometritis and infertility. *Clin Exp Reprod Med.* Dec 2016;43(4):185-192.
- Aghajanova L, Velarde MC, Giudice LC. Altered gene expression profiling in endometrium: evidence for progesterone resistance. *Semin Reprod Med.* Jan 2010;28(1):51-58.
- Amir W, Micha B, Ariel H, Liat LG, Jehoshua D, Adrian S. Predicting factors for endometrial thickness during treatment with assisted reproductive technology. *Fertil Steril.* Apr 2007;87(4):799-804.
- Stewart CL, Kaspar P, Brunet LJ, et al. Blastocyst implantation depends on maternal expression of leukaemia inhibitory factor. *Nature.* Sep 3 1992;359(6390):76-79.
- Garcia-Velasco JA, Acevedo B, Alvarez C, et al. Strategies to manage refractory endometrium: state of the art in 2016. *Reprod Biomed Online.* May 2016;32(5):474-489.
- Torres R, Habana A, Tansengco L. The effect of estrogen supplementation on the endometrium and pregnancy rate among infertile women treated with clomifene citrate: a meta-analysis. *Fertility and Sterility.* 2005;84:S162-S163.

30. Çetinkaya K, Kadanalı S. The effect of administering vaginal estrogen to clomiphene citrate stimulated cycles on endometrial thickness and pregnancy rates in unexplained infertility. *Journal of the Turkish German Gynecological Association*. 2012;13(3):157.
31. Jimenez PT, Schon SB, Odem RR, Ratts VS, Jungheim ES. A retrospective cross-sectional study: fresh cycle endometrial thickness is a sensitive predictor of inadequate endometrial thickness in frozen embryo transfer cycles. *Reproductive biology and endocrinology*. 2013;11(1):35.
32. Hosseini Aghdam S, Ghasemzadeh A, Farzadi L, et al. Growth Hormone: A Potential Treatment of Patients with Refractory Thin Endometrium: A Clinical Trial Study. *Int J Fertil Steril*. Oct 9 2022;16(4):251-255.
33. Fogle RH, Li A, Paulson RJ. Modulation of HOXA10 and other markers of endometrial receptivity by age and human chorionic gonadotropin in an endometrial explant model. *Fertil Steril*. Mar 1 2010;93(4):1255-1259.
34. Craciunas L, Tsampras N, Raine-Fenning N, Coomarasamy A. Intrauterine administration of human chorionic gonadotropin (hCG) for subfertile women undergoing assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev*. Oct 20 2018;10(10):CD011537.
35. Wang P, Yang H, Chen Z, et al. Agonist long protocol improves outcomes of vitrified-warmed embryo transfer in repeatedly thin endometrium. *Reprod Biomed Online*. Mar 2023;46(3):527-535.
36. Wei L, Tian B, Wang S, Xu S, Zhang C. Gonadotropin Releasing Hormone Agonists Combined with Hormone Replacement Therapy Significantly Improves Reproductive Outcomes for Patients with Thin Endometrium and Intramural Fibroids in Frozen Embryo Transfer Cycles. *Drug Des Devel Ther*. 2025;19:173-183.
37. Shi Q, Huang C, Liu J, et al. Hormone replacement therapy alone or in combination with tamoxifen in women with thin endometrium undergoing frozen-thawed embryo transfer: A retrospective study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1102706.
38. Hsieh YY, Tsai HD, Chang CC, Lo HY, Chen CL. Low-dose aspirin for infertile women with thin endometrium receiving intrauterine insemination: a prospective, randomized study. *J Assist Reprod Genet*. Mar 2000;17(3):174-177.
39. Chen Y, Liu L, Luo Y, Chen M, Huan Y, Fang R. Effects of Aspirin and Intrauterine Balloon on Endometrial Repair and Reproductive Prognosis in Patients with Severe Intrauterine Adhesion: A Prospective Cohort Study. *Biomed Res Int*. 2017;2017:8526104.
40. Li X, Luan T, Zhao C, et al. Effect of sildenafil citrate on treatment of infertility in women with a thin endometrium: a systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res*. Nov 2020;48(11):300060520969584.
41. Koo HS, Yoon MJ, Hong SH, et al. Non-invasive Intrauterine Administration of Botulinum Toxin A Enhances Endometrial Angiogenesis and Improves the Rates of Embryo Implantation. *Reprod Sci*. Jun 2021;28(6):1671-1687.
42. Krief F, Simon C, Goldstein R, Ellenberg LP, Ledee N. Efficacy of tocopherol and pentoxifylline combined therapy for women undergoing assisted reproductive treatment with poor endometrial development: a retrospective cohort study on 143 patients. *Hum Fertil (Camb)*. Dec 2021;24(5):367-375.
43. So S, Yamaguchi W, Murabayashi N, Miyano N, Tawara F, Kanayama N. Beneficial effect of l-arginine in women using assisted reproductive technologies: a small-scale randomized controlled trial. *Nutr Res*. Oct 2020;82:67-73.
44. Patel NH, Jadeja YD, Patel NH, et al. Birth of a healthy infant after bone marrow-derived cell therapy. *Clin Exp Reprod Med*. Sep 2021;48(3):268-272.
45. Isik G, Oktem M, Guler I, et al. The impact of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) on thin endometrium of an animal model with rats. *Gynecol Endocrinol*. May 2021;37(5):438-445.
46. Kunicki M, Lukaszuk K, Liss J, Skowronska P, Szczyp-tanska J. Granulocyte colony stimulating factor treatment of resistant thin endometrium in women with frozen-thawed blastocyst transfer. *Syst Biol Reprod Med*. Feb 2017;63(1):49-57.
47. Liu X, Qian C, Jiang X, et al. Efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of thin endometrium: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Pregnancy Childbirth*. Aug 30 2024;24(1):567.
48. Farifteh F, Fazeli E, Zeinab Hosseini S, et al. Intrauterine administration of autologous peripheral blood mononuclear cells regulates the endometrium estrogen and progesterone receptor expression: An RCT. *Int J Reprod Biomed*. May 2023;21(4):343-354.
49. Zhang X, Chen Y, Zhao R, et al. The clinical efficacy of Jinfeng pill in the treatment of thin endometrial infertility: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med*. Dec 2021;10(12):12529-12537.
50. Mahajan N, Sharma S. The endometrium in assisted reproductive technology: How thin is thin? *J Hum Reprod Sci*. Jan-Mar 2016;9(1):3-8.

# Tekrarlayan Gebelik Kayıplarının (RPL) Tanımı ve Yönetimi

*Elif MEŞECİ<sup>1</sup>*

*Cem FİCİCİOĞLU<sup>2</sup>*

## GİRİŞ

Tekrarlayan gebelik kaybı (TGK), üreme tıbbının en karmaşık konularından biri olup etiyojisi, değerlendirilmesi ve tedavisi açısından hâlâ birçok bilinmezliği barındırmaktadır. Kullanılan tanımlama kriterlerindeki farklılıklar ve yetersiz veri analizi gibi nedenler TGK'nın gerçek sıklığını hesaplamayı zorlaştırırsa da prevalansının %0.6 ile %5 arasında değiştiği rapor edilmiştir (1-5).

Farklı patofizyolojik etiyojilerle karşımıza çıkan TGK'nın bilinen nedenleri arasında maternal immünolojik faktörler, tromboz eğilimi, uterus anatomisindeki anormallikler, endokrin bozukluklar ve embriyonik kromozomal anomaliler yer almaktadır. Vakaların yaklaşık %35 ila %60'ında ise kesin bir neden tespit edilememekte ve bu durum, olguların önemli bir bölümünün idiyopatik (açıklanamayan) olarak sınıflandırılmasına yol açmaktadır (6, 7).

TGK'nın tanımlaması konusunda uniform bir konsensüs yoktur. Amerikan Jinekoloji ve Obstetrik Derneği (ACOG), TGK'yı ardışık en az iki gebelik kaybı olarak tanımlarken (8,9), Amerikan Üreme Tıbbı Derneği (ASRM) ve Avrupa İnsan Üremesi ve Embriyoloji Derneği (ESHRE), iki veya daha fazla klinik olarak doğrulanmış gebe-

lik kaybını TGK olarak kabul etmektedir. ASRM, bu kayıpların ultrason veya histopatolojik inceleme ile belgelenmesini şart koşarken, ESHRE gebeliğin serum veya idrarla ölçülen koryonik gonadotropin seviyeleriyle doğrulanmasını yeterli görmektedir. Her iki kuruluş da dış gebelik ve molar gebelikleri gebelik kaybı kapsamına dahil etmemektedir (3,10). Kraliyet Kadın Hastalıkları ve Doğum Derneği (RCOG) ise TGK'yı üç veya daha fazla gebelik kaybı olarak tanımlamakta ve biyokimyasal gebelik kayıplarını da bu kapsamda değerlendirmektedir (11). Benzer şekilde, Almanya, Avusturya ve İsviçre Kadın Hastalıkları ve Doğum Dernekleri (DGGG/OEGGG/SGGG) de TGK'yı üç veya daha fazla ardışık gebelik kaybı olarak kabul etmektedir (12).

TGK için en önemli risk faktörleri anne yaşı ve daha önce gerçekleşen düşüklerin sayısıdır. Gebelik kaybı riski 30 yaş ve altındaki kadınlarda %25 iken, bu oran 40 yaş ve üzerindeki kadınlarda %50 ila %60'a kadar yükselmektedir (13,14). Diğer taraftan önceki bir tek düşük sonrasında gebelik kaybı yaşama riski %12-%20 arasında değişirken, iki gebelik kaybı sonrası bu oran %29'a, üç gebelik kaybı sonrası ise %36'ya çıkmaktadır. Ayrıca ileri baba yaşının da TGK riskini artıran faktörlerden biri olduğu bildirilmektedir (11,15,16).

<sup>1</sup> Doç. Dr., Acıbadem Kozyatağı Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Tüp Bebek Merkezi  
elfmasc@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0002-6881-5009

<sup>2</sup> Prof. Dr., Acıbadem Kozyatağı Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Tüp Bebek Merkezi Başkanı,  
cemficcioğlu@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-6153-7499

dınlarda hCG tedavisinin etkisini incelemiş ve bu tedavi ile gebelik kayıplarının önlenmesinde yeterli kanıt bulunmadığı sonucuna varmıştır (93). RCOG kılavuzunda, TGK yaşayan kadınlarda, progesteron tedavisinin gebelik üzerinde etkinliği ile ilgili yeterli kanıt bulunmadığı belirtilmektedir (11). Cochrane veritabanı meta-analizi de, progesteronun TGK yaşayan kadınlarda canlı doğum oranını belirgin şekilde etkilemediğini rapor etmiştir (94). Ancak, bazı araştırmalar, progesteron kullanımının TGK tedavisinde olumlu sonuçlar gösterebileceğini ileri sürmektedir. Bu nedenle, yakın zamanda elde edilen araştırma sonuçlarına ve güncellenmiş ESHRE kılavuzuna dayanarak, üç veya daha fazla tekrarlayan düşük öyküsü olan kadınların yönetiminde vajinal progesteron önerilebilir (10,95,96).

Diğer taraftan, TGK tedavisinde çeşitli immünolojik ve farmakolojik tedavi yöntemleri de araştırılmıştır. Örneğin, lenfosit immünoterapisi, anti-TNF-alfa ajanları, granülosit koloni uyarıcı faktör, paternal hücre immünizasyonu, lipozomlar, antikoagülan tedavi, glukokortikoidler ve intravenöz immünoglobulin gibi tedaviler değerlendirilmiş, ancak bu yöntemlerin TGK üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır (11,97-100). Bununla birlikte, tacrolimus gibi immünosupresif tedaviler, özellikle immün yanıtın düzenlenmesinde potansiyel bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilmektedir. Gebelikteki olumlu sonuçlar ve güvenlik profili göz önüne alındığında, tacrolimusun maternal-fetal immün bozukluklara bağlı üreme başarısızlıklarının yönetimi için umut verici bir seçenek olabileceği belirtilmiştir (101).

Açıklanamayan TGK tedavisinde PGT ve in vitro fertilizasyon gibi yöntemlerin etkinliği konusunda da net bir bilimsel kanıt bulunmamaktadır (102). Bununla birlikte oosit bağışının TGK yaşayan kadınlar için etkili bir tedavi yöntemi olabileceği bazı araştırmalar tarafından rapor edilmiştir (103).

## SONUÇ

TGK geniş spekturumlu etiyolojik ve klinik prezentasyonlarla karşımıza çıkan, değerlendirme ve tedavi konularında birçok çözülmemiş soru barındıran, üreme tibbinin en heterojen konusudur. TGK'nın etiyolojisi çoğu olguda belirlenemese de sistematik bir değerlendirme yapılması, modifiye edilebilir risk faktörlerinin yönetilmesi ve her hasta için kişiye özel tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi önemlidir (91). Ayrıca, hastaların tıbbi durumlarına odaklanmanın yanı sıra, psikolojik desteğin (tender-loving care) prognoza olumlu katkı sağlayacağı da unutulmamalıdır (3,104,105).

## KAYNAKLAR

1. Dimitriadis E, Menkhorst E, Saito S, et al. Recurrent pregnancy loss. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 2020;6:98.
2. Carp H. Recurrent Pregnancy Loss: Causes, Controversies and Treatment. 3rd ed. Series in Maternal-Fetal Medicine. Boca Raton, FL: CRC Press; 2020
3. Practice Committee of the American Society for Reproductive M. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2012;98(5):1103-1111. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.06.048
4. Ford HB, Schust DJ. Recurrent pregnancy loss: etiology, diagnosis, and therapy. *Rev Obstet Gynecol* 2009;2: 76-83
5. Larsen EC, Christiansen OB, Kolte AM, et al. New insights into mechanisms behind miscarriage. *BMC medicine* 2013;11: 154
6. Li TC, Makris M, Tomsu M, et al. Recurrent miscarriage: aetiology, management and prognosis. *Hum Reprod Update.* 2002; 8(5): 463-81. <https://doi.org/10.1093/humupd/8.5.463> PMID: 12398226
7. Diejomaoh MFE. Recurrent spontaneous miscarriage is still a challenging diagnostic and therapeutic quagmire. *Med Princ Pract.* 2015; 24 Suppl 1: 38-55. <https://doi.org/10.1159/000365973>
8. ACOG practice bulletin: No 24, Feb 2001, Management of Recurrent Early Pregnancy Loss. (2002). *International Journal of Gynecology & Obstetrics,* 2001;78(2), 179-190. [https://doi.org/10.1016/s0020-7292\(02\)00197-2](https://doi.org/10.1016/s0020-7292(02)00197-2)
9. Bardos J, Hercz D, Friedenthal J, et al. A national survey on public perceptions of miscarriage. *Obstet Gynecol.* 2015 Jun;125(6):1313-1320. doi: 10.1097/AOG.0000000000000859
10. Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss: an update in 2022. *Hum Reprod Open.* 2023;2023(1):hoad002.

- doi:10.1093/hropen/hoad002
11. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent First-trimester and Second-Trimester Miscarriage; Green-Top Guideline No. 17; RCOG: London, UK, 2011; Available online: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg17/>
  12. Toth B, Würfel W, Bohlmann M, et al. Recurrent miscarriage: diagnostic and therapeutic procedures. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry Number 015/050). *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2018; 78: 364–381.
  13. Clifford K, Rai R, Regan L. Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod* 1997; 2: 387–9.
  14. Quenby S, Farquharson RG. Human chorionic gonadotropin supplementation in recurring pregnancy loss: a controlled trial. *Fertil Steril* 1994; 4: 708–10.
  15. Huang T, Owolabi T, Summers AM, et al. The identification of risk of spontaneous fetal loss through second-trimester maternal serum screening. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005; 193, 395–403.
  16. Jaslow CR, Carney JL, Kutteh WH. Diagnostic factors identified in 1020 women with two versus three or more recurrent pregnancy losses. *Fertil Steril.* 2010; 93, 1234–1243.
  17. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Katano K, et al. Abnormal embryonic karyotype is the most frequent cause of recurrent miscarriage. *Hum Reprod.* 2012;27(8):2297–2303.
  18. Werner M, Reh A, Grifo J, et al. Characteristics of chromosomal abnormalities diagnosed after spontaneous abortions in an infertile population. *J Assist Reprod Genet.* 2012;29(8):817–820
  19. Sierra S, Stephenson M. Genetics of recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med.* 2006;24(1):17.
  20. Yatsenko SA, Quesada-Candela C, Saller DN, et al. Cytogenetic signatures of recurrent pregnancy losses. *Prenat Diagn.* 2021;41(1):70-78. doi:10.1002/pd.5838
  21. Hyde KJ, Schust DJ. Genetic Considerations in Recurrent Pregnancy Loss. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2015; 5, a023119
  22. American Society of Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: A committee opinion. *Fertility and Sterility*, 2020;113(3), 1103–1111. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.11.025>
  23. Li YH & Marren A. Recurrent pregnancy loss: A summary of international evidencebased guidelines and Practice. *Australian Journal of General Practice*, 2018;47(7), 432–436. <https://doi.org/10.31128/ajgp-01-18-4459>
  24. European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Recurrent pregnancy loss. Strombeek-Bever: ESHRE; 2017 [<https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Recurrent-pregnancy-loss.aspx>]
  25. Leible S, Munoz H, Walton R, et al. Uterine artery blood flow velocity waveforms in pregnant women with Mullerian duct anomaly: a biologic model for uteroplacental insufficiency. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;178(5):1048–1053. doi:10.1016/s0002-9378(98)70546-0.
  26. Graupera B, Pascual MA, Hereter L, et al. Accuracy of three-dimensional ultrasound compared with magnetic resonance imaging in diagnosis of Mullerian duct anomalies using ESHRE-ESGE consensus on the classification of congenital anomalies of the female genital tract. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;46(5):616–622. doi:10.1002/uog.14825
  27. Cekdemir YE, Mutlu U, Acar D, et al. The accuracy of three-dimensional ultrasonography in the diagnosis of Mullerian duct anomalies and its concordance with magnetic resonance imaging. *J Obstet Gynaecol.* 2022;42(1):67- 73. doi:10.1080/01443615.2021.1877646.
  28. Grimbizis GF, Camus M, Tarlatzis BC, et al. Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. *Hum Reprod Update.* 2001;7(2):161–174
  29. Valle RF, Ekpo GE. Hysteroscopic metroplasty for the septate uterus: review and meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2013;20(1): 22–42
  30. Akhtar MA, Saravelos SH, Li TC, et al, Gynaecologists. reproductive implications and management of congenital uterine anomalies: Scientific Impact Paper No. 62 November 2019. *BJOG.* 2020;127(5):e1-e13. doi:10.1111/1471- 0528.15968.
  31. Alborzi S, Asadi N, Zolghadri J, et al. Laparoscopic metroplasty in bicornuate and didelphic uteri. *Fertil Steril.* 2009; 92(1):352–355. 19.
  32. Brucker SY, Rall K, Campo R, et al. Treatment of congenital malformations. *Semin Reprod Med.* 2011;29(2):101–112
  33. Grimbizis GF, Gordts S, Di Spiezio SA, et al. The ESHRE/ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. *Hum Reprod.* 2013;28(8):2032–44.
  34. Pfeifer SM, Attaran M, Goldstein J, et al. ASRM mullerian anomalies classification 2021. *Fertil Steril.* 2021;116(5):1238–52
  35. Shah K, Bhat P, Bhat R, et al. An update on recurrent early pregnancy loss: causes, controversies and cure. *J Clin Diagn Res.* 2018;12:QE01–QE05
  36. Bajekal N, Li TC. Fibroids, infertility and pregnancy wastage. *Hum Reprod Update* 2000; 6: 614–20
  37. Speroff L, Fritz MA. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 7th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005
  38. Deans R, Abbott J. Review of intrauterine adhesions. *J Minim Invasive Gynecol.* 2010;17(5):555–569
  39. Regan L, Rai R, Saravelos S, et al. Recurrent Miscarriage Green-top Guideline No. 17. RCOG Green-top Guidelines. *BJOG* 2023. DOI: 10.1111/1471-0528.17515
  40. McNamee KM, Dawood F, Farquharson RG. Mid-trimester pregnancy loss. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2014;41(1):87–102.
  41. Gilner J, Biggio J. Management of Short Cervix during Pregnancy: A Review. *Am J Perinatol.* 2016;33(3):245–52.

42. Drakeley AJ, Roberts D, Alfirevic Z. Cervical stitch (cerclage) for preventing pregnancy loss in women. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003;2003(1):CD003253.
43. McQueen DB, Perfetto CO, Hazard FK, et al. Pregnancy outcomes in women with chronic endometritis and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril.* 2015;104(4):927–931.
44. Bouet PE, El Hachem H, Monceau E, et al. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis. *Fertil Steril.* 2016;105(1): 106–110.
45. Peuranpää P, Holster T, Saqib S, et al. Female reproductive tract microbiota and recurrent pregnancy loss: A nested case-control study. *Reprod. Biomed. Online* 2022;45(6):1021–1031.
46. Hirahara F, Andoh N, Sawai K, et al. Hyperprolactinemic recurrent miscarriage and results of randomized bromocriptine treatment trials. *Fertil Steril.* 1998;70(2):246–252
47. Quenby S, Gallos ID, Dhillon-Smith RK, et al. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *Lancet* 2021;397:1658–67.
48. Coomarasamy A, Dhillon-Smith RK, Papadopoulou A, et al. Recurrent miscarriage: evidence to accelerate action. *Lancet* 2021;397:1675–82
49. Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, et al. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol.* 2008;112(1):85–92.
50. Liu H, Shan Z, Li C, et al. Maternal subclinical hypothyroidism, thyroid autoimmunity, and the risk of miscarriage: a prospective cohort study. *Thyroid.* 2014;24(11):1642–1649.
51. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Subclinical hypothyroidism in the infertile female population: a guideline. *Fertil Steril.* 2024;121(5):765–782. doi:10.1016/j.fertnstert.2023.12.038
52. Dhillon-Smith RK, Boelaert K, Jevc YB, et al. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Subclinical Hypothyroidism and Antithyroid Autoantibodies in Women with Subfertility or Recurrent Pregnancy Loss: Scientific Impact Paper No. 70. *BJOG.* 2022 Nov;129(12):e75–88.
53. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid.* 2017;27(3):315–89.
54. Cocksedge KA, Saravelos SH, Metwally M, et al. How common is polycystic ovary syndrome in recurrent miscarriage? *Reprod. BioMedicine Online* 2009;19, 572–576.
55. Boomsma CM, Fauser BC, Macklon NS. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. *Semin. Reprod. Med.* 2008;26, 72–84
56. Kazerooni T, Gahfarparasand F, Asadi N, et al. Correlation between thrombophilia and recurrent pregnancy loss in patients with polycystic ovary syndrome: A comparative study. *J Chin Med Assoc* 2013;76:282–88
57. Zolghadri J, Tavana Z, Kazerooni T, et al. Relationship between abnormal glucose tolerance test and history of previous recurrent miscarriages, and beneficial effect of metformin in these patients: A prospective clinical study. *Fertil Steril* 2008;90:727–30.
58. Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, et al. ESHRE guideline: Recurrent pregnancy loss. *Hum. Reprod. Open* 2018, 2018;6:2018(2):hoy004. doi: 10.1093/hropen/hoy004.
59. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine . Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency: a committee opinion *Fertil Steril.* 2015;103(4):e27–32. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.12.128.
60. Yengel I, Yorulmaz T, Api M. Association between FVL G1691A, FII G20210A, and MTHFR C677T and A1298C polymorphisms and Turkish women with recurrent pregnancy loss. *Med Glas (Zenica).* 2020;17(1):129–135. doi: 10.17392/1062-20
61. Bigdeli R, Younesi MR, Panahnejad E, et al. Association between thrombophilia gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss risk in the Iranian population. *Syst Biol Reprod Med.* 2018;64(4): 274–282. doi: 10.1080/19396368.2018.1456576
62. Wolski H, Barlik M, Drews K, et al. Contribution of inherited thrombophilia to recurrent miscarriage in the Polish population. *Ginekol Pol.* 2017;88(7):385–392. doi: 10.5603/GP.a2017.0072
63. Fakhri-Eldeen A, Badawy A, Abu Alsel B, et al. Factor V Leiden G1691A and Prothrombin G20210A mutations are associated with repeated spontaneous miscarriage in Northern area of Saudi Arabia *Genet. Mol. Res.* 2017;16(4): gmr16039810 doi: 10.4238/gmr16039810
64. Dizon-Townson D, Miller C, Sibai B, et al. The relationship of the factor V Leiden mutation and pregnancy outcomes for mother and fetus. *National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Obstet Gynecol.* 2005;106(3):517–524. doi: 10.1097/01.AOG.0000173986.32528.ca
65. Silver RM, Zhao Y, Spong CY, et al. Prothrombin gene G20210A mutation and obstetric complications. *Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units (NICHD MFMU) Network. Obstet Gynecol.* 2010;115(1):14–20. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181c88918
66. American College of Obstetricians and Gynecologists Women's Health Care Physicians. ACOG Practice Bulletin No. 138: inherited thrombophilias in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;122(3):706–717
67. Liu X, Chen Y, Ye C, et al. Hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss: a systematic review and metaanalysis. *Hum Reprod.* 2021;36(5):1213–29
68. Rai RS, Regan L, Chitolie A, et al. Placental thrombosis and second trimester miscarriage in association with activated protein C resistance. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996;103(8):842–4.
69. Zhou WJ, Yang HL, Mei J, et al. Fructose 1,6-bisphosphate prevents pregnancy loss by inducing decidual COX-

- 2(+)  
2(+) macrophage differentiation. *Sci Adv* 2022;8:eabj2488
70. Sammaritano LR. Antiphospholipid syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2020;34:101463
  71. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J. Thromb. Haemost.* 2006;4:295–306
  72. Kutteh WH, Hinote CD. Antiphospholipid antibody syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2014;41(1):113–132
  73. Brezina PR, Kutteh WH. Classic and cutting-edge strategies for the management of early pregnancy loss. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2014;41(1):1–18
  74. Ziakas PD, Pavlou M, Voulgarelis M. Heparin treatment in antiphospholipid syndrome with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010; 115:1256–1262
  75. D'Ippolito S, Ticconi C, Tersigni C, et al. The pathogenic role of autoantibodies in recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol.* 2020;83:e13200
  76. Kutteh WH, Yetman DL, Carr AC, et al. Increased prevalence of antithyroid antibodies identified in women with recurrent pregnancy loss but not in women undergoing assisted reproduction. *Fertil Steril.* 1999;71(5):843–848.
  77. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(Suppl 1):S1–47.
  78. Esplin MS, Branch DW, Silver R, et al. Thyroid autoantibodies are not associated with recurrent pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 166(Pt 1): 1583–6
  79. Coulam CB, Acacio B. Does immunotherapy for treatment of reproductive failure enhance live births? *Am J Reprod Immunol* 2012;67(4):296–304
  80. Wong LF, Porter TF, Scott JR. Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;10:CD000112
  81. Ng SC, Gilman-Sachs A, Thaker P et al. Expression of intracellular Th1 and Th2 cytokines in women with recurrent spontaneous abortion, implantation failures after IVF/ET or normal pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 2002; 48: 77–86
  82. Kwak-Kim JY, Chung-Bang HS, Ng SC et al. Increased T helper 1 cytokine responses by circulating T cells are present in women with recurrent pregnancy losses and in infertile women with multiple implantation failures after IVF. *Hum Reprod* 2003; 18: 767–773
  83. ACOG practice bulletin. Management of recurrent pregnancy loss. Number 24, February 2001. (Replaces Technical Bulletin Number 212, September 1995). American College of Obstetricians and Gynecologists. *ACOG Practice Bulletin* 2001; 24: 1–12.
  84. Ryan CE, Schust DJ. Recurrent pregnancy loss. 2nd ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 2012. p. 1.03. eBook ISBN: 9781003222590.
  85. Egerup P, Lindschou J, Gluud C, et al. The effects of immunotherapy with intravenous immunoglobulins versus no intervention, placebo, or usual care in patients with recurrent miscarriages: a protocol for a systematic review with metaanalyses, trial sequential analyses, and individual patient data meta-analyses of randomised clinical trials. *Syst Rev* 2014;3:89
  86. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins. Obstetrics Practice Bulletin No. 118: Antiphospholipid Syndrome. *Obstet. Gynecol.* 2011;117, 192–199.
  87. American College of Obstetricians and Gynecologists Women's Health Care Physicians. ACOG Practice Bulletin No. 138: Inherited thrombophilias in pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 2013;122:706–716
  88. Vomstein K, Feil K, Strobel L, et al. Immunological risk factors in recurrent pregnancy loss: guidelines versus current state of the art. *J Clin Med.* 2021;10(5):869.
  89. Christiansen OB, Mathiesen O, Lauritsen JG, Grønnet N. Idiopathic recurrent spontaneous abortion. Evidence of a familial predisposition. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1990;69(7–8):597–601.
  90. Kolte AM, Nielsen HS, Moltke I, et al. A genome-wide scan in affected sibling pairs with idiopathic recurrent miscarriage suggests genetic linkage. *Mol Hum Reprod.* 2011;17(6):379–385
  91. Lund M, Kamper-Jørgensen M, Nielsen HS, et al. Prognosis for live birth in women with recurrent miscarriage: what is the best measure of success? *Obstet Gynecol.* 2012;119(1):37–43
  92. Kling C, Magez J, Hedderich J, et al. Two-year outcome after recurrent first trimester miscarriages: prognostic value of the past obstetric history. *Arch Gynecol Obstet.* 2016;293(5): 1113–1123.
  93. Scott JR, Pattison N. Human chorionic gonadotrophin for recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD000101
  94. Devall AJ, Papadopoulou A, Podesek M, et al. Progestogens for preventing miscarriage: A network meta-analysis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2021; 4. Art. No.: CD013792. DOI: 10.1002/14651858.CD013792.pub2
  95. Arab H, Alharbi AJ, Oraif A, et al. The Role of Progestogens In Threatened And Idiopathic Recurrent Miscarriage. *Int. J. Women's Health* 2019;11:589–596.
  96. Bashiri A, Galperin G, Zeadna A, et al. Increased live birth rate with dydrogesterone among patients with recurrent pregnancy loss regardless of other treatments. *J Clin Med.* 2023;12(6):1967.
  97. Carp H. Immunotherapy for recurrent pregnancy loss. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2019;60:77–86
  98. Wong LF, Porter TF, Scott JR. Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;10:CD000112.
  99. Roussev RG, Ng SC, Coulam CB. Natural killer cell functional activity suppression by intravenous immunoglobulin, intralipid and soluble human leukocyte antigen-G. *Am J Reprod Immunol* 2007; 57: 262–269
  100. Ticconi C, Pietropolli A, Di Simone N, et al. Endometrial immune dysfunction in recurrent pregnancy loss. *Int J Mol Sci* 2019;20:5332
  101. Hisano, M.; Nakagawa, K.; Kwak-Kim, J.; Sugiyama, R.; Sago, H.; Yamaguchi, K. Changes in the T-helper 1 and

- 2 cell populations during pregnancy in tacrolimus-treated women with repeated implantation failure and recurrent pregnancy loss. *Hum. Fertil.* 2022; 25:975–982
102. Shahine LK, Cedars MI. Preimplantation genetic diagnosis does not increase pregnancy rates in patients at risk for aneuploidy. *Fertil Steril* 2006;1:51–56.
103. Remohi J, Gallardo E, Levy M, et al. Oocyte donation in women with recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod* 1996; 9: 2048–51.
104. Stray-Pedersen B, Stray-Pedersen S. Etiologic factors and subsequent reproductive performance in 195 couples with a prior history of habitual abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:140–6.
105. Clifford K, Rai R, Regan L. Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod* 1997; 12: 387–389

## MESA, TESA, mTESE : Teknik ve Proğnostik Faktörler

*Kaan AYDOS*<sup>1</sup>

*O. Sena AYDOS*<sup>2</sup>

### GİRİŞ

İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI)'nin 1992 yılında Palermo ve ark. tarafından uygulanarak ilk gebeliğin elde edilmesi, infertilite tedavisinde yeni bir dönem başlatmıştır (1). Hemen arkasından, obstrüktif azospermi (OA) olgularında epididimden veya testislerden elde edilen spermatozoalar kullanılarak ICSI denemeleri başlamış ve başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Ancak, primer testiküler yetmezliğe bağlı non-obstrüktif azospermi (NOA) olguları sperm elde edilmesindeki güçlükler nedeniyle en problemli olguları teşkil etmektedir.

### MİKROTESE

Tüm testis dokusunun mikroskopik büyütme altında incelenmesine olanak tanıyan mikrodiseksiyon testiküler sperm ekstraksiyonu (mTESE) yöntemi, klasik TESE yöntemine göre yaklaşık 1.5 kat daha başarılıdır ve bu nedenle NOA hastaları için altın standart cerrahi teknik olarak kabul edilmektedir (2). Ayrıca, testis dokusunun 24–36X büyütme ile incelenmesi, klasik TESE'ye kıyasla daha fazla sayıda sperm elde edilmesini sağlar. TESE sırasında ameliyatın mikroskop

kullanılarak yapılması hem vasküler travmayı minimize ederek testis içerisinde hematoma gelişme riskini ortadan kaldırır hem de çıkarılan doku volümünü anlamlı ölçüde azaltır. Gerçekten de bu yöntem, çıkarılan doku miktarını randomize biyopsileme ile çıkarılan doku miktarına göre oldukça azaltmaktadır.

mTESE'nin klasik TESE'ye göre üstünlüğü yakın zamanda yapılan meta-analizlerde de ortaya konmuştur. Buna göre mTESE'nin sperm elde etme oranı (%49), klasik TESE'ye (%35.8) göre daha yüksek olarak gösterilmiştir (RR 1.37 (1.14–1.65);  $p = 0.0004$ ). Özellikle Sertoli cell only (SCO) sendromu vakalarında, mTESE ile sperm elde etme oranı %36.1 iken, klasik TESE ile bu oran %13.3'de kalmaktadır (RR 2.70 (1.72–4.24);  $p < 0.0001$ ) (3).

mTESE uygulanırken cerrahın becerisi ve deneyimi, başarılı sperm elde edilmesi açısından kritik öneme sahiptir. mTESE'nin sperm elde etme oranı cerrahın yıllık vaka sayısından büyük ölçüde etkilenmektedir. Ishikawa ve ark. (4), ilk 100 mTESE vakasından sonra başarı oranının arttığını göstermiştir. Dabaja ve Schlegel (5) ise cerrahın 500'den fazla mTESE işlemi yapmış olması durumunda, SRR'nin daha da arttığını gözlemlemiştir.

<sup>1</sup> Prof.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD., drkaanaydos@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-7691-5459

<sup>2</sup> Prof.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD., saydos@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-6978-3566

duyarlılık ve %100 özgüllük sağlandığı görülmüştür. Aynı çalışmada, ELISA testi ile epididime özgü bir protein olan “extracellular matrix protein 1” (ECM1) bakıldığında, NOA ile OA’yı ayırt etmede %81 duyarlılık ve %100 özgüllük elde edilmiştir.

LIM15, diğer adıyla DNA mayotik rekombinaz 1 (DMC1), sadece mayoz bölünmeye özgü bir rekombinazdır ve özellikle spermatogenez sürecinin leptoten ve zigoten evrelerinde ekspresyon edilir (80,81). Ejakülatta LIM15 gen ekspresyon düzeyinin, mTESE öncesinde sperm elde etme oranını öngörmeye faydalı bir moleküler belirteç olduğu gösterilmiştir (82). Ayrıca, testiküler dokuda ekspresyon seviyeleri ölçüldüğünde CD133 ve CD24 belirteçlerinin spermatogenez evreleri ile yakın ilişkili olduğu, neticede NOA olgularında testislerde sperm bulma başarısını öngörmeye önemli olabilecekleri bildirilmiştir (83).

NOA ve OA yönetimiyle ilişkili olarak araştırılmakta olan pek çok başka biyobelirteç de bulunmakta olup, klinik uygulamalardaki rolleri üzerinde çalışmalar devam etmektedir.

## KAYNAKLAR

- Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet*. 1992 Jul 4;340(8810):17-8. doi: 10.1016/0140-6736(92)92425-f.
- Colpi GM, Caroppo E. Performing Microdissection Testicular Sperm Extraction: Surgical Pearls from a High-Volume Infertility Center. *J Clin Med*. 2021 Sep 22;10(19):4296. doi: 10.3390/jcm10194296.
- Esteves SC, Ramasamy R, Colpi GM, Carvalho JF, Schlegel PN. Sperm retrieval rates by micro-TESE versus conventional TESE in men with non-obstructive azoospermia-the assumption of independence in effect sizes might lead to misleading conclusions. *Hum Reprod Update*. 2020 Jun 18;26(4):603-605. doi: 10.1093/humupd/dmaa006.
- Ishikawa T, Nose R, Yamaguchi K, Chiba K, Fujisawa M. Learning curves of microdissection testicular sperm extraction for nonobstructive azoospermia. *Fertil Steril*. 2010 Aug;94(3):1008-11. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.03.108. Epub 2009 May 8.
- Dabaja AA, Schlegel PN. Microdissection testicular sperm extraction: an update. *Asian J Androl*. 2013 Jan;15(1):35-9. doi: 10.1038/aja.2012.141. Epub 2012 Dec 17.
- Ibis MA, Ozdemir EU, Obaid K, Akpınar C, Özmen B, Aydos K, Yaman O. Testicular sperm retrieval for intracytoplasmic sperm injection: when to consider it after unsuccessful intracytoplasmic sperm injection with ejaculated sperm? *Andrology*. 2025 Feb;13(2):243-250. doi: 10.1111/andr.13643. Epub 2024 Apr 2.
- Modarresi T, Sabbaghian M, Shahverdi A, Hosseinfar H, Akhlaghi AA, Sadighi Gilani MA. Enzymatic digestion improves testicular sperm retrieval in non-obstructive azoospermic patients. *Iran J Reprod Med*. 2013 Jun;11(6):447-52.
- Aydos K, Demirel LC, Baltacı V, Unlü C. Enzymatic digestion plus mechanical searching improves testicular sperm retrieval in non-obstructive azoospermia cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005 May 1;120(1):80-6. doi: 10.1016/j.ejogrb.2004.10.009.
- Raman JD, Schlegel PN. Testicular sperm extraction with intracytoplasmic sperm injection is successful for the treatment of nonobstructive azoospermia associated with cryptorchidism. *J Urol*. 2003 Oct;170(4 Pt 1):1287-90. doi: 10.1097/01.ju.0000080707.75753.ec.
- Temple-Smith PD, Southwick GJ, Yates CA, Trounson AO, de Kretser DM. Human pregnancy by in vitro fertilization (IVF) using sperm aspirated from the epididymis. *J In Vitro Fert Embryo Transf*. 1985 Sep;2(3):119-22. doi: 10.1007/BF01131497.
- Esteves SC, Miyaoka R, Agarwal A. Sperm retrieval techniques for assisted reproduction. *Int Braz J Urol*. 2011 Sep-Oct;37(5):570-83. doi: 10.1590/s1677-55382011000500002.
- Schroeder-Printzen I, Zumbé J, Bispink L, Palm S, Schneider U, Engelmann U, Weidner W. Microsurgical epididymal sperm aspiration: aspirate analysis and straws available after cryopreservation in patients with non-reconstructable obstructive azoospermia. *MESA/TESE Group Giessen. Hum Reprod*. 2000 Dec;15(12):2531-5. doi: 10.1093/humrep/15.12.2531.
- Craft I, Shrivastav P. Treatment of male infertility. *Lancet*. 1994 Jul 16;344(8916):191-2. doi: 10.1016/s0140-6736(94)92792-8.
- Esteves SC, Miyaoka R, Orosz JE, Agarwal A. An update on sperm retrieval techniques for azoospermic males. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013;68 Suppl 1(Suppl 1):99-110. doi: 10.6061/clinics/2013(sup01)11.
- Morey AF, Deshon GE Jr, Rozanski TA, Dresner ML. Technique of biopsy gun testis needle biopsy. *Urology*. 1993 Sep;42(3):325-6. doi: 10.1016/0090-4295(93)90625-k.
- Turek PJ, Cha I, Ljung BM. Systematic fine-needle aspiration of the testis: correlation to biopsy and results of organ “mapping” for mature sperm in azoospermic men. *Urology*. 1997 May;49(5):743-8. doi: 10.1016/S0090-4295(97)00154-4.
- Humm KC, Sakkas D. Role of increased male age in IVF and egg donation: is sperm DNA fragmentation responsible? *Fertil Steril*. 2013 Jan;99(1):30-36. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.11.024.
- Okada H, Goda K, Yamamoto Y, Sofikitis N, Miyagawa I, Mio Y, Koshida M, Horie S. Age as a limiting factor for successful sperm retrieval in patients

- with nonmosaic Klinefelter's syndrome. *Fertil Steril*. 2005 Dec;84(6):1662-4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.05.053.
19. Bernie AM, Ramasamy R, Schlegel PN. Predictive factors of successful microdissection testicular sperm extraction. *Basic Clin Androl*. 2013 Oct 2;23:5. doi: 10.1186/2051-4190-23-5.
  20. Ghalayini IF, Al-Ghazo MA, Hani OB, Al-Azab R, Bani-Hani I, Zayed F, Haddad Y. Clinical comparison of conventional testicular sperm extraction and microdissection techniques for non-obstructive azoospermia. *J Clin Med Res*. 2011 May 19;3(3):124-31. doi: 10.4021/jocmr542w.
  21. Chen X, Ma Y, Zou S, Wang S, Qiu J, Xiao Q, Zhou L, Ping P. Comparison and outcomes of nonobstructive azoospermia patients with different etiology undergoing MicroTESE and ICSI treatments. *Transl Androl Urol*. 2019 Aug;8(4):366-373. doi: 10.21037/tau.2019.04.08.
  22. Wisner A, Raviv G, Weissenberg R, Elizur SE, Levron J, Machtinger R, Madgar I. Does age at orchidopexy impact on the results of testicular sperm extraction? *Reprod Biomed Online*. 2009 Dec;19(6):778-83. doi: 10.1016/j.rbmo.2009.09.031.
  23. Althakafi SA, Mustafa OM, Seyam RM, Al-Hathal N, Kattan S. Serum testosterone levels and other determinants of sperm retrieval in microdissection testicular sperm extraction. *Transl Androl Urol*. 2017 Apr;6(2):282-287. doi: 10.21037/tau.2017.02.04.
  24. Iwatsuki S, Sasaki S, Taguchi K, Hamakawa T, Mizuno K, Okada A, Kubota Y, Umemoto Y, Hayashi Y, Yasui T. Effect of obesity on sperm retrieval outcome and reproductive hormone levels in Japanese azoospermic men with and without Klinefelter syndrome. *Andrology*. 2017 Jan;5(1):82-86. doi: 10.1111/andr.12281. Epub 2016 Sep 21.
  25. Ramasamy R, Bryson C, Reifsnnyder JE, Neri Q, Palermo GD, Schlegel PN. Overweight men with nonobstructive azoospermia have worse pregnancy outcomes after microdissection testicular sperm extraction. *Fertil Steril*. 2013 Feb;99(2):372-6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.10.025. Epub 2012 Oct 31.
  26. Tsujimura A. Microdissection testicular sperm extraction: prediction, outcome, and complications. *Int J Urol*. 2007 Oct;14(10):883-9. doi: 10.1111/j.1442-2042.2007.01828.x.
  27. Ravizzini P, Carizza C, Abdelmassih V, Abdelmassih S, Azevedo M, Abdelmassih R. Microdissection testicular sperm extraction and IVF-ICSI outcome in nonobstructive azoospermia. *Andrologia*. 2008 Aug;40(4):219-26. doi: 10.1111/j.1439-0272.2008.00846.x.
  28. Kizilkan Y, Toksoz S, Turunc T, Ozkardes H. Parameters predicting sperm retrieval rates during microscopic testicular sperm extraction in nonobstructive azoospermia. *Andrologia*. 2019 Dec;51(11):e13441. doi: 10.1111/and.13441. Epub 2019 Oct 4.
  29. Devroey P, Liu J, Nagy Z, Goossens A, Tournaye H, Camus M, Van Steirteghem A, Silber S. Pregnancies after testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection in non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod*. 1995 Jun;10(6):1457-60. doi: 10.1093/humrep/10.6.1457.
  30. Li H, Chen LP, Yang J, Li MC, Chen RB, Lan RZ, Wang SG, Liu JH, Wang T. Predictive value of FSH, testicular volume, and histopathological findings for the sperm retrieval rate of microdissection TESE in nonobstructive azoospermia: a meta-analysis. *Asian J Androl*. 2018 Jan-Feb;20(1):30-36. doi: 10.4103/aja.aja\_5\_17.
  31. Bryson CF, Ramasamy R, Sheehan M, Palermo GD, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Severe testicular atrophy does not affect the success of microdissection testicular sperm extraction. *J Urol*. 2014 Jan;191(1):175-8. doi: 10.1016/j.juro.2013.07.065. Epub 2013 Aug 1.
  32. Qi L, Liu YP, Zhang NN, Su YC. Predictors of testicular sperm retrieval in patients with non-obstructive azoospermia: a review. *J Int Med Res*. 2021 Apr;49(4):3000605211002703. doi: 10.1177/03000605211002703.
  33. Haydardedeoglu B, Turunc T, Kilicdag EB, Gul U, Bagis T. The effect of prior varicocelectomy in patients with nonobstructive azoospermia on intracytoplasmic sperm injection outcomes: a retrospective pilot study. *Urology*. 2010 Jan;75(1):83-6. doi: 10.1016/j.urology.2009.09.023. Epub 2009 Nov 13.
  34. Hsiao W, Stahl PJ, Osterberg EC, Nejat E, Palermo GD, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Successful treatment of postchemotherapy azoospermia with microsurgical testicular sperm extraction: the Weill Cornell experience. *J Clin Oncol*. 2011 Apr 20;29(12):1607-11. doi: 10.1200/JCO.2010.33.7808. Epub 2011 Mar 14.
  35. Ramasamy R, Ricci JA, Palermo GD, Gosden LV, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Successful fertility treatment for Klinefelter's syndrome. *J Urol*. 2009 Sep;182(3):1108-13. doi: 10.1016/j.juro.2009.05.019. Epub 2009 Jul 18.
  36. Wosnitzer M, Goldstein M, Hardy MP. Review of Azoospermia. *Spermatogenesis*. 2014 Mar 31;4:e28218. doi: 10.4161/spmg.28218.
  37. Caroppo E, Colpi EM, Gazzano G, Vaccaluzzo L, Scroppo FI, D'Amato G, Colpi GM. Testicular histology may predict the successful sperm retrieval in patients with non-obstructive azoospermia undergoing conventional TESE: a diagnostic accuracy study. *J Assist Reprod Genet*. 2017 Jan;34(1):149-154. doi: 10.1007/s10815-016-0812-3. Epub 2016 Sep 21.
  38. Bernie AM, Shah K, Halpern JA, Scovell J, Ramasamy R, Robinson B, Schlegel PN. Outcomes of microdissection testicular sperm extraction in men with nonobstructive azoospermia due to maturation arrest. *Fertil Steril*. 2015 Sep;104(3):569-73.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.05.037. Epub 2015 Jun 18.
  39. Kalsi J, Thum MY, Muneer A, Abdullah H, Minhas S. In the era of micro-dissection sperm retrieval (m-TESE) is an isolated testicular biopsy necessary in the management of men with non-obstructive azoospermia? *BJU Int*. 2012 Feb;109(3):418-24. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10399.x. Epub 2011 Aug 26.
  40. Hubbard L, Rambhatla A, Colpi GM. Differentiation between nonobstructive azoospermia and obstructive azoospermia: then and now. *Asian J Androl*. 2024 Sep

13. doi: 10.4103/aja202475. Epub ahead of print.
41. Ventimiglia E, Ippolito S, Capogrosso P, Pederzoli F, Cazzaniga W, Boeri L, Cavarretta I, Alfano M, Viganò P, Montorsi F, Salonia A. Primary, secondary and compensated hypogonadism: a novel risk stratification for infertile men. *Andrology*. 2017 May;5(3):505-510. doi: 10.1111/andr.12335.
  42. Seo JT, Ko WJ. Predictive factors of successful testicular sperm recovery in non-obstructive azoospermia patients. *Int J Androl*. 2001 Oct;24(5):306-10. doi: 10.1046/j.1365-2605.2001.00307.x.
  43. Yildirim ME, Koc A, Kaygusuz IC, Badem H, Karatas OF, Cimentepe E, Unal D. The association between serum follicle-stimulating hormone levels and the success of microdissection testicular sperm extraction in patients with azoospermia. *Urol J*. 2014 Sep 6;11(4):1825-8.
  44. Uemura KI, Iwahata T, Ide H, Osaka A, Hiramatsu I, Sugimoto K, Okada H, Saito K. Preoperative testosterone and follicle stimulating hormone levels are important predictors for sperm retrieval by microdissection testicular sperm extraction in non-mosaic Klinefelter syndrome. *Andrologia*. 2022 Dec;54(11):e14588. doi: 10.1111/and.14588. Epub 2022 Sep 13.
  45. Ramasamy R, Ricci JA, Leung RA, Schlegel PN. Successful repeat microdissection testicular sperm extraction in men with nonobstructive azoospermia. *J Urol*. 2011 Mar;185(3):1027-31. doi: 10.1016/j.juro.2010.10.066. Epub 2011 Jan 19.
  46. Chen SC, Hsieh JT, Yu HJ, Chang HC. Appropriate cut-off value for follicle-stimulating hormone in azoospermia to predict spermatogenesis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2010 Sep 8;8:108. doi: 10.1186/1477-7827-8-108.
  47. Jahromi BN, Zeyghami S, Parsanezhad ME, Ghaemmaghami P, Zarei A, Kutenae MA, Sohail P, Keshavarz P. Determining an optimal cut-off value for follicle-stimulating hormone to predict microsurgical testicular sperm extraction outcome in patients with non-obstructive azoospermia. *Arch Endocrinol Metab*. 2020 Apr;64(2):165-170. doi: 10.20945/2359-3997000000217. Epub 2020 Mar 27.
  48. Liu YP, Qi L, Zhang NN, Shi H, Su YC. Follicle-stimulating hormone may predict sperm retrieval rate and guide surgical approach in patients with non-obstructive azoospermia. *Reprod Biol*. 2020 Dec;20(4):573-579. doi: 10.1016/j.repbio.2020.10.006. Epub 2020 Nov 14.
  49. Kalsi JS, Shah P, Thum Y, Muneer A, Ralph DJ, Minhas S. Salvage micro-dissection testicular sperm extraction; outcome in men with non-obstructive azoospermia with previous failed sperm retrievals. *BJU Int*. 2015 Sep;116(3):460-5. doi: 10.1111/bju.12932. Epub 2015 Jun 3.
  50. Mehmood S, Aldaweesh S, Junejo NN, Altaweel WM, Kattan SA, Alhathal N. Microdissection testicular sperm extraction: Overall results and impact of preoperative testosterone level on sperm retrieval rate in patients with nonobstructive azoospermia. *Urol Ann*. 2019 Jul-Sep;11(3):287-293. doi: 10.4103/UA.UA\_36\_18.
  51. Reifsnnyder JE, Ramasamy R, Hussein J, Schlegel PN. Role of optimizing testosterone before microdissection testicular sperm extraction in men with nonobstructive azoospermia. *J Urol*. 2012 Aug;188(2):532-6. doi: 10.1016/j.juro.2012.04.002. Epub 2012 Jun 15.
  52. Tsujimura A, Matsumiya K, Miyagawa Y, Takao T, Fujita K, Koga M, Takeyama M, Fujioka H, Okuyama A. Prediction of successful outcome of microdissection testicular sperm extraction in men with idiopathic non-obstructive azoospermia. *J Urol*. 2004 Nov;172(5 Pt 1):1944-7. doi: 10.1097/01.ju.0000142885.20116.60.
  53. Samli MM, Dogan I. An artificial neural network for predicting the presence of spermatozoa in the testes of men with nonobstructive azoospermia. *J Urol*. 2004 Jun;171(6 Pt 1):2354-7. doi: 10.1097/01.ju.0000125272.03182.c3.
  54. Deng C, Liu D, Zhao L, Lin H, Mao J, Zhang Z, Yang Y, Zhang H, Xu H, Hong K, Jiang H. Inhibin B-to-Anti-Müllerian Hormone Ratio as Noninvasive Predictors of Positive Sperm Retrieval in Idiopathic Non-Obstructive Azoospermia. *J Clin Med*. 2023 Jan 7;12(2):500. doi: 10.3390/jcm12020500.
  55. Pozzi E, Corsini C, Belladelli F, Bertini A, Negri F, Raffo M, Saccà A, Ventimiglia E, Boeri L, Fallara G, d'Arma A, Pagliardini L, Viganò P, Pontillo M, Lucianò R, Colecchia M, Ramasamy R, Montorsi F, Alfano M, Salonia A. Role of Follicle-stimulating Hormone, Inhibin B, and Anti-Müllerian Hormone in Predicting Sperm Retrieval from Men with Nonobstructive Azoospermia Undergoing Microdissection Testicular Sperm Extraction: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Open Sci*. 2024 May 27;65:3-12. doi: 10.1016/j.euros.2024.05.001.
  56. Boitrelle F, Robin G, Marcelli F, Albert M, Leroy-Martin B, Dewailly D, Rigot JM, Mitchell V. A predictive score for testicular sperm extraction quality and surgical ICSI outcome in non-obstructive azoospermia: a retrospective study. *Hum Reprod*. 2011 Dec;26(12):3215-21. doi: 10.1093/humrep/der314. Epub 2011 Sep 18.
  57. Mitchell V, Robin G, Boitrelle F, Massart P, Marchetti C, Marcelli F, Rigot JM. Correlation between testicular sperm extraction outcomes and clinical, endocrine and testicular histology parameters in 120 azoospermic men with normal serum FSH levels. *Int J Androl*. 2011 Aug;34(4):299-305. doi: 10.1111/j.1365-2605.2010.01094.x. Epub 2010 Aug 1.
  58. Tunc L, Kirac M, Gurocak S, Yucel A, Kupeli B, Alkibay T, Bozkirli I. Can serum Inhibin B and FSH levels, testicular histology and volume predict the outcome of testicular sperm extraction in patients with non-obstructive azoospermia? *Int Urol Nephrol*. 2006;38(3-4):629-35. doi: 10.1007/s11255-006-0095-1. Epub 2006 Nov 3.
  59. Meachem SJ, Nieschlag E, Simoni M. Inhibin B in male reproduction: pathophysiology and clinical relevance. *Eur J Endocrinol*. 2001 Nov;145(5):561-71. doi: 10.1530/eje.0.1450561.
  60. Lima TFN, Patel P, Blachman-Braun R, Madhusoodanan V, Ramasamy R. Serum 17-Hydroxyprogesterone is a Potential Biomarker for Evaluating Intratesticular

- Testosterone. *J Urol.* 2020 Sep;204(3):551-556. doi: 10.1097/JU.0000000000001016. Epub 2020 Mar 13.
61. Reddy R, Mason M, Patel M, Ramasamy R. Clinical utility of serum 17-hydroxyprogesterone as a marker for medical therapy for male infertility: recommendations based on clinical scenarios. *Int J Impot Res.* 2023 Mar;35(2):79-81. doi: 10.1038/s41443-022-00541-z. Epub 2022 Feb 23.
  62. Benderradji H, Prasivoravong J, Marcelli F, Barbotin AL, Catteau-Jonard S, Marchetti C, Guittard C, Puech P, Mitchell V, Rigot JM, Villers A, Pigny P, Leroy C. Contribution of serum anti-Müllerian hormone in the management of azoospermia and the prediction of testicular sperm retrieval outcomes: a study of 155 adult men. *Basic Clin Androl.* 2021 Jun 17;31(1):15. doi: 10.1186/s12610-021-00133-9.
  63. Alfano M, Ventimiglia E, Locatelli I, Capogrosso P, Cazzaniga W, Pederzoli F, Frego N, Matloob R, Saccà A, Pagliardini L, Viganò P, Zerbi P, Nebuloni M, Pontillo M, Montorsi F, Salonia A. Anti-Müllerian Hormone-to-Testosterone Ratio is Predictive of Positive Sperm Retrieval in Men with Idiopathic Non-Obstructive Azoospermia. *Sci Rep.* 2017 Dec 15;7(1):17638. doi: 10.1038/s41598-017-17420-z.
  64. Toulis KA, Iliadou PK, Venetis CA, Tsametsis C, Tartzis BC, Papadimas I, Goulis DG. Inhibin B and anti-Müllerian hormone as markers of persistent spermatogenesis in men with non-obstructive azoospermia: a meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *Hum Reprod Update.* 2010 Nov-Dec;16(6):713-24. doi: 10.1093/humupd/dmq024. Epub 2010 Jul 1.
  65. Lotti F, Maggi M. Ultrasound of the male genital tract in relation to male reproductive health. *Hum Reprod Update.* 2015 Jan-Feb;21(1):56-83. doi: 10.1093/humupd/dmu042. Epub 2014 Jul 19.
  66. Eisenberg ML, Betts P, Herder D, Lamb DJ, Lipshultz LI. Increased risk of cancer among azoospermic men. *Fertil Steril.* 2013 Sep;100(3):681-5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.05.022. Epub 2013 Jun 21.
  67. Nariyoshi S, Nakano K, Sukegawa G, Sho T, Tsuji Y. Ultrasonographically determined size of seminiferous tubules predicts sperm retrieval by microdissection testicular sperm extraction in men with nonobstructive azoospermia. *Fertil Steril.* 2020 Jan;113(1):97-104. e2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.08.061.
  68. Pezzella A, Barbonetti A, D'Andrea S, Necozone S, Micillo A, Di Gregorio A, Francavilla F, Francavilla S. Ultrasonographic caput epididymis diameter is reduced in non-obstructive azoospermia compared with normozoospermia but is not predictive for successful sperm retrieval after TESE. *Hum Reprod.* 2014 Jul;29(7):1368-74. doi: 10.1093/humrep/deu092. Epub 2014 May 7.
  69. Altinkilic B, Pilatz A, Diemer T, Wolf J, Bergmann M, Schönbrunn S, Ligges U, Schuppe HC, Weidner W. Prospective evaluation of scrotal ultrasound and intratesticular perfusion by color-coded duplex sonography (CCDS) in TESE patients with azoospermia. *World J Urol.* 2018 Jan;36(1):125-133. doi: 10.1007/s00345-017-2039-z. Epub 2017 Apr 20.
  70. Cai W, Min X, Chen D, Fan C, Feng Z, Li B, Zhang P, You H, Xie J, Liu J, Wang L. Noninvasive Differentiation of Obstructive Azoospermia and Nonobstructive Azoospermia Using Multimodel Diffusion Weighted Imaging. *Acad Radiol.* 2021 Oct;28(10):1375-1382. doi: 10.1016/j.acra.2020.05.039. Epub 2020 Jul 1.
  71. Hesham Said A, Ragab A, Zohdy W, Ibrahim AS, Abd El Basset AS. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy for non-invasive characterization of azoospermia: A prospective comparative single-center study. *Andrology.* 2023 Sep;11(6):1096-1106. doi: 10.1111/andr.13392. Epub 2023 Feb 6.
  72. Reynolds S, Calvert SJ, Paley MN, Pacey AA. <sup>1</sup>H Magnetic Resonance Spectroscopy of live human sperm. *Mol Hum Reprod.* 2017 Jul 1;23(7):441-451. doi: 10.1093/molehr/gax025.
  73. Mader I, Rauer S, Gall P, Klose U. <sup>1</sup>H MR spectroscopy of inflammation, infection and ischemia of the brain. *Eur J Radiol.* 2008 Aug;67(2):250-257. doi: 10.1016/j.ejrad.2008.02.033. Epub 2008 Apr 14.
  74. Tsili AC, Astrakas L, Sofikitis N, Argyropoulou MI. Proton MR Spectroscopy in Assessing the Biochemical Milieu of Human Testes. *J Magn Reson Imaging.* 2022 Feb;55(2):404-413. doi: 10.1002/jmri.27416. Epub 2020 Oct 31.
  75. Karakus C, Ozyurt R. Correlation between high Choline metabolite signal in spectroscopy and sperm retrieval chance at micro-TESE. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022 Feb;26(4):1125-1130. doi: 10.26355/eurrev\_202202\_28102.
  76. Wang H, Guan J, Lin J, Zhang Z, Li S, Guo Y, Cai H. Diffusion-Weighted and Magnetization Transfer Imaging in Testicular Spermatogenic Function Evaluation: Preliminary Results. *J Magn Reson Imaging.* 2018 Jan;47(1):186-190. doi: 10.1002/jmri.25732. Epub 2017 Apr 13.
  77. Storey P, Gonen O, Rosenkrantz AB, Khurana KK, Zhao T, Bhatta R, Alukal JP. Quantitative Proton Spectroscopy of the Testes at 3 T: Toward a Noninvasive Biomarker of Spermatogenesis. *Invest Radiol.* 2018 Feb;53(2):87-95. doi: 10.1097/RLI.0000000000000414.
  78. Ntorkou A, Tsili AC, Astrakas L, Goussia A, Panopoulou E, Sofikitis N, Argyropoulou MI. In vivo biochemical investigation of spermatogenic status: <sup>1</sup>H-MR spectroscopy of testes with nonobstructive azoospermia. *Eur Radiol.* 2020 Aug;30(8):4284-4294. doi: 10.1007/s00330-020-06767-z. Epub 2020 Mar 30.
  79. Korbakis D, Schiza C, Brinc D, Soosaipillai A, Karakosta TD, Légaré C, Sullivan R, Mullen B, Jarvi K, Diamandis EP, Drabovich AP. Preclinical evaluation of a TEX101 protein ELISA test for the differential diagnosis of male infertility. *BMC Med.* 2017 Mar 23;15(1):60. doi: 10.1186/s12916-017-0817-5.
  80. Sauvageau S, Stasiak AZ, Banville I, Ploquin M, Stasiak A, Masson JY. Fission yeast rad51 and dmc1, two efficient DNA recombinases forming helical nucleoprotein filaments. *Mol Cell Biol.* 2005 Jun;25(11):4377-87. doi: 10.1128/MCB.25.11.4377-4387.2005.
  81. Wang M, Liu X, Chang G, Chen Y, An G, Yan L, Gao

- S, Xu Y, Cui Y, Dong J, Chen Y, Fan X, Hu Y, Song K, Zhu X, Gao Y, Yao Z, Bian S, Hou Y, Lu J, Wang R, Fan Y, Lian Y, Tang W, Wang Y, Liu J, Zhao L, Wang L, Liu Z, Yuan R, Shi Y, Hu B, Ren X, Tang F, Zhao XY, Qiao J. Single-Cell RNA Sequencing Analysis Reveals Sequential Cell Fate Transition during Human Spermatogenesis. *Cell Stem Cell*. 2018 Oct 4;23(4):599-614.e4. doi: 10.1016/j.stem.2018.08.007. Epub 2018 Aug 30.
82. Ibis MA, Aydos K, Baltaci V, Aktuna S, Yaman O. Can PCNA and LIM15 gene expression levels predict sperm retrieval success in men with non-obstructive azoospermia? *Rev Int Androl*. 2022 Oct;20 Suppl 1:S31-S38. doi: 10.1016/j.androl.2021.04.002. Epub 2022 May 12.
83. Yukselten Y, Aydos OSE, Sunguroglu A, Aydos K. Investigation of CD133 and CD24 as candidate azoospermia markers and their relationship with spermatogenesis defects. *Gene*. 2019 Jul 20;706:211-221. doi: 10.1016/j.gene.2019.04.028. Epub 2019 May 1.
84. Zhang YS, Li LL, Xue LT, Zhang H, Zhu YY, Liu RZ. Complete Azoospermia Factor b Deletion of Y Chromosome in an Infertile Male With Severe Oligoasthenozoospermia: Case Report and Literature Review. *Urology*. 2017 Apr;102:111-115. doi: 10.1016/j.urology.2016.07.022.

# Erkek İnfertilitesinde Endokrin Testler ve Yönetime Etkisi

Selahittin ÇAYAN<sup>1</sup>

## GİRİŞ

Dünyada bölgelere göre değişmekle birlikte subfertilite nedeniyle başvuran erkeklerin yaklaşık %10'unda primer veya başka bir hastalığa sekunder endokrinopati saptanır. Erkek infertilitesine yol açabilecek endokrinolojik bozukluklar 2 başlık altında toplanır: hormon eksikliği ile karakterize olanlar ve hormon fazlalığı ile karakterize olanlar (1-4).

Obes infertil erkeklerde tek başına kilo kaybı ile bile serum testosteron düzeyine artışla birlikte sperm parametrelerinde iyileşme saptanması ve endokrin bozuklukların medikal tedavi veya yaşam stili değişiklikleri ile tedavisinin mümkün olması erkek infertilitesinde endokrinolojik değerlendirmenin önemini ortaya koymuştur (5).

Gonadotropinler olarak Follikül uyarısı hormon (FSH) ve luteinizan hormon (LH) hedef organda membran reseptörlerine bağlanırlar. FSH, Sertoli hücrelerine etki ederek spermatogonial olgunlaşmayı hızlandırır. Leydig hücrelerinde LH, testosteron sentezine ve salınımına neden olur (3,4,6). Normal spermatogenez desteklemek için testiküler testosteron seviyesi serumdan çok daha yüksek olmalıdır. Bu intratestiküler testosteron, Sertoli hücreleri üzerindeki etkilerinin bir sonucu olarak dolaylı yoldan germ hücre olgunlaşmasını artırır (7,8).

## İNFERTİL ERKEKLERDE ENDOKRİN DEĞERLENDİRMESİ

İnfertil bir erkeğin değerlendirmesinde endokrinolojik değerlendirme her olguda rutin olarak gerekli değildir (3,5). Değerlendirme endikasyonu: bozulmuş sperm parametreleri (sperm sayısının 10 milyon/ml altında olması), cinsel istekte azalma ve/veya erektil disfonksiyon varlığıdır (5). Erkeklerde endokrin değerlendirmesi serum FSH ve total testosteron düzeylerinin ölçülmesi ile başlar. Total testosteronun 300 ng/dl altı varlığında, serum LH ve prolaktin düzeylerinin ölçümü bozukluğun hipotalamus-hipofiz-testis hangi düzeyde olduğunun saptanmasını sağlar. Ayrıca erkeklerde serum prolaktin düzeyinin yüksekliğinde hipofizin manyetik rezonans incelenmesi (MRI) gereklidir.

## ENDOKRİN BOZUKLUKLAR:

Erkek infertilitesine yol açabilecek endokrin bozukluklar tablo 1 de belirtilmektedir: hipofiz bezi hastalıkları, izole hipogonadotropik hipogonadizm, izole LH eksikliği, izole FSH eksikliği, androjen fazlalığı, östrojen fazlalığı, hiperprolaktinemi, tiroid fonksiyon bozuklukları ve glukokortikoid fazlalığıdır (3,4).

<sup>1</sup> Prof. Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD., selcayan@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0003-4784-2208

DOI: 10.37609/akya.3886. c5074

## KAYNAKLAR

1. Sengupta P, Dutta S, Karkada IR, Chinni SV. Endocrinopathies and male infertility. *Life*. MDPI;2022;12,1-23.
2. Haywood S, Lam I, Laborde EL, Brannigan R. Endocrinopathies. In *Male Infertility*; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 2020; pp. 49–56.
3. Salonia A, Boeri L, Capogrosso P, Corona G, Dinkelman-Smith M, et al. EAU guidelines on sexual and reproductive health. *European Association of Urology*, 2025.
4. Lipshultz LI, Howards SS, Niederberger CS. *Infertility in the male*. Cambridge University Press Cambridge UK 2009.
5. McGriff SC, Lo EM, Hotaling JM, Pastuszak AW. Optimal endocrine evaluation and treatment of male infertility. *Urol Clin N Am*, 2020;139-146.
6. Sengupta P, Arafa M, Elbardisi H. Hormonal regulation of spermatogenesis. Molecular signalign in spermatogenesis and male infertility. CRC press, Boca Raton, USA, 2019; pp 41-49.
7. Kim HH, Schlegel PN. Endocrine manipulation in male infertility. *Urol Clin N Am* 2008, 35, 303-318.
8. Christin-Maitre S, Young J. Androgens and spermatogenesis. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2022 Jun;83(3):155-158. doi: 10.1016/j.ando.2022.04.010.
9. Efesoy O, Çayan S, Akbay E. The efficacy of recombinant human follicle-stimulating hormone in the treatment of various types of male-factor infertility at a single university hospital. *J Androl*. 2009 Nov-Dec;30(6):679-84.
10. Çayan S, Orhan I, Altay B, Aşçı R, Akbay E, Ayas B, Yaman Ö. Fertility outcomes and predictors for successful sperm retrieval and pregnancy in 327 azoospermic men with a history of cryptorchidism who underwent microdissection testicular sperm extraction. *Andrology* 2021 Jan;9(1):253-259.
11. Saylam B, Çayan S. The effect of aromatase inhibitor letrozole on body mass index, serum hormones, and sperm parameters in infertile men. *Fertil Steril*. 2011 Feb;95(2):809-11.

# Erkek İnfertilitesinde Hormonların, Adjuvan Tedavilerin ve PRP'nin Yeri

Ahmet Hakan HALILOĞLU<sup>1</sup>

## GİRİŞ

Erkek infertilitesi sıklığı günden güne artan ve toplam infertilite içerisindeki rolü yükselen bir konudur. Etyolojisinin belli olmadığı önemli bir hasta grubunda tedavi seçenekleri konusunda da tartışmalı uygulamalar mevcuttur. Öyle ki kanıt düzeyi yüksek olmamasına rağmen rutin kullanıma girmiş tedavi seçenekleri vardır. Kabul edilen erkek infertilite sıklığının genel infertilite içerisindeki rolü %50 civarında iken yapılan çalışmalar, tüm infertilite nedenleri içerisinde infertil çiftlerin %70'e yakın ihtimalle az ya da çok erkek faktörü barındırdığı yönündedir. Bu konuda son yıllarda hormonal tedavilerin de sıklıkla uygulandığını görüyoruz. Hormonal tedaviler erkek infertilitesinde sadece hipogonadotropik hipogonadizm hastalarında kanıt düzeyi yüksek bir şekilde tedavi algoritmalarında yer alır. Bunun dışındaki hastalarda kullanımı sınırlıdır. Azospermi ve oligozospermi olan seçilmiş hastalarda hormonal tedavi seçenekleri günümüzde de uygulanmaktadır. Bu konuda yapılan çalışmalar çok farklı sonuçlar sunmaktadır öyle ki hormonal tedavinin hipogonadotropik hipogonadizm dışındaki hasta grubunda etkisinin olmadığını gösteren çalışmalar yanında, aksine etkinliği yönünde fikir bildiren çalışmalarda mevcuttur. Bu durumda konuya özellikle ge-

niş gruplarda yapılacak klinik çalışmalar ile ele alarak karar verilmelidir. Son yıllarda özellikle follikül stimüle eden hormon (FSH) tedavisi konusunda çalışmalar artmıştır. Azospermik ve oligospermik hastalarda FSH tedavilerinin gebelik oranlarını arttırabildiğine dair veriler mevcuttur. Bütün bunlara rağmen tedavinin dozu ve süresi konusunda da belirgin bir fikir birliği maalesef yoktur.

## HORMON TEDAVİSİNİN MEKANİZMASI

FSH iki alt ünite sahip bir hormondur. Bunlar alfa ve beta alt ünitleridir. FSH hormonunun etkinliğini bu iki alt birimin birbirleriyle ilişkisi belirler. Hormonun reseptöre bağlanma yeteneği ve metabolik aktivitesi ve klirensi, bu alt birimlerin konfigürasyonuna göre değişen FSH izoformlarında farklıdır. Yani FSH tedavisi demek tüm preparatlarla aynı şekilde uygulanmaz. FSH'nın yarılanma ömrü ve reseptör asiditesi bu mekanizmalarla değişiklik gösterir (1). Yapılan çalışmalar benzer yaşlardaki erkek ve kadınların arasında erkeklerdeki FSH etkinliğinin kadınlara göre daha yüksek olduğunu göstermektedir. FSH hipofiz bezinde gonadotropin salgılatıcı (GnRH) hormonunun salgılanmasıyla uyarılır ve düzenlenir. FSH hormonunun testis üzerindeki etkileri inhibin b geri bildirişiyle düzenlenir (2,3). FSH

<sup>1</sup> Prof. Dr., Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD., ahmethakan75@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0002-6008-2509

NOA olgularında yapılan çalışmalar sınırlı sayıda hastada uygulanmış ve olumlu sonuçlar bildirilmiştir. Çalışma sayılarının az olması, istatistiksel olarak yeterli verinin henüz toplanmamış olmasından dolayı her ne kadar olumlu sonuçlar bildirildiğini söylesek de PRP'nin erkek infertilitesi konusunda etkinliğini kanıtlanmış bir tedavi olmasını söylememiz için henüz erkendir. Özellikle oligospermik hastalarda yapılan yeni çalışmalar PRP'nin yeterli klinik veri olduğunda sperm parametreleri ve kalitesi üzerinde olumlu sonuçlar verebileceğini göstermektedir.

Buradaki en önemli nokta hasta seçimi olmasıdır. Erkek infertilitesinin tedavi aşamalarında klinik kanıt düzeyi yüksek tedavi basamakları kesinlikle atlanmamalı ve hasta seçimi diğer tedavilerden fayda görmeyen hastalar içerisinde seçilmelidir. Mümkünse seçilen hastaların metabolik problemlerinin olmaması, diyabet gibi kronik hastalıklarının bulunmaması, karaciğer ve böbrek sağlığının yerinde olması, malignite ve kemoterapi öyküsünün olmaması, madde bağımlılığı hikayesinin olmaması hasta seçiminde önemli olarak düşünülmüştür.

Genellikle PRP hazırlanması otolog olarak alınan 5 ml kanın üç bin devirde beş dakika çevrildikten sonra kırmızı hücrelerinin ayrılarak plazmasının elde edilmesiyle başlar. Ardından plazma 3500 devirde 15 dakika daha santrifüj edildikten sonra elde edilen plazma PRP olarak adlandırılır. PRP uygulamasıyla ilgili değişik protokoller ve veriler olmakla beraber bunlar rutin kullanımda bir standardize zemine oturmamıştır. PRP'yi aktive etmek için 23 mikrolitre %10'luk kalsiyum klorür eklenmesi, 37 derecede 15 dakika inkübe edildikten sonra dört bin devirde on dakika daha çevrilerek aktif PRP elde edildiği çalışmalarda tarif edilmiştir. Bu konuda yapılan çalışmada PRP uygulaması sonrasında kontrol grubuna göre progresif sperm hareketleri belirgin olarak daha yüksek olarak bulunmuştur (48). PRP uygulaması yapılan hasta grubunda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında özellikle oligospermik hastalarda sperm konsantrasyonu-

nun progresif hareketliliğin ve DNA bütünlüğünün olumlu yönde düzeldiği görülmektedir. Bu bulgular PRP'nin otolog bir uygulama olmasından da kaynaklı olarak erkek infertilitesi açısından tedavi seçeneği olma potansiyeli taşıdığını göstermektedir. PRP'nin sperm parametreleri üzerindeki etkisinin mekanizmalarını ortaya çıkartmak için, olası etki ve yan etkilerinin belirlenmesi için yeterli denek sayısı ile klinik çalışmaların yapılması gereği şarttır (48).

Köpekler üzerinde yapılan bir PRP çalışmasında testise PRP enjeksiyonu yapılan köpekler dördüncü haftada kontrol grubuna göre testis hacminde belirgin bir artış olduğu görülmüştür. Testis hacmindeki ikinci yükselmenin 6. ve 8. Haftalarda olduğu kayıtlara geçmiştir. Yine PRP yapılan testisler kan akımı açısından aynı çalışmada incelendiğinde PRP sonrası köpeklerde kontrol grubuna göre testis kanlanmaları arasında belirgin bir fark izlenmezken sperm konsantrasyonları, hareket yüzdeleri ve morfolojileri anlamında kontrol grubuna göre PRP yapılan grupta belirgin bir iyileşme olduğu görülmüştür. PRP sonrası semen analizindeki pik düzelmenin 60 gün civarında olduğu karşımıza çıkmaktadır. PRP yapılan grubun hormonal değerleri incelendiğinde testosteron seviyeleri anlamında PRP uygulanmasının üzerinden iki hafta geçtikten sonra testosteron seviyesinin belirgin olarak yükseldiği karşımıza çıkmaktadır (49).

## KAYNAKLAR

1. Wide L, Naessen T, Sundstrom-Poromaa I, Eriksson K. Sulfonation and sialylation of gonadotropins in women during the menstrual cycle, after menopause, and with polycystic ovarian syndrome and in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4410-7.
2. Campo S, Andreone L, Ambao V, Urrutia M, Calandra RS, Rulli SB. Hormonal regulation of follicle-stimulating hormone glycosylation in males. *Front Endocrinol* 2019;10:17.
3. Boepple PA, Hayes FJ, Dwyer AA, Raivio T, Lee H, Crowley WF Jr, et al. Relative roles of inhibin B and sex steroids in the negative feedback regulation of follicle-stimulating hormone in men across the full spectrum of seminiferous epithelium function. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1809-14.

4. Meroni SB, Galardo MN, Rindone G, Gorga A, Riera MF, Cigorraga SB. Molecular mechanisms and signaling pathways involved in Sertoli cell proliferation. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019;10:224.
5. Tapanainen JS, Aittomäki K, Min J, Vaskivuo T, Huhtaniemi IT. Men homozygous for an inactivating mutation of the follicle-stimulating hormone (FSH) receptor gene present variable suppression of spermatogenesis and fertility. *Nat Genet* 1997;15:205–6.
6. Zheng J, Mao J, Cui M, Liu Z, Wang X, Xiong S, et al. Novel FSH mutation in a male patient with isolated FSH deficiency and infertility. *Eur J Med Genet* 2017;60:335–9.
7. Sharpe RM, McKinnell C, Kivlin C, Fisher JS. Proliferation and functional maturation of Sertoli cells, and their relevance to disorders of testis function in adulthood. *Reproduction* 2003;125:769–84.
8. Verhoeven G, Cailleau J. Follicle-stimulating hormone and androgens increase the concentration of the androgen receptor in Sertoli cells. *Endocrinology* 1988;122:1541–50.
9. Gupta A, Vats A, Ghosal A, Mandal K, Sarkar R, Bhattacharya I, et al. Folliclestimulating hormone-mediated decline in miR-92a-3p expression in pubertal mice Sertoli cells is crucial for germ cell differentiation and fertility. *Cell Mol Life Sci* 2022;79:136.
10. Young J, Xu C, Papadakis GE, Acierno JS, Maione L, Hietamäki J, et al. Clinical management of congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Endocr Rev* 2019;40:669–710.
11. Acosta AA, Oehninger S, Ertunc H, Philput C. Possible role of pure human follicle-stimulating hormone in the treatment of severe male-factor infertility by assisted reproduction: preliminary report. *Fertil Steril* 1991;55:1150–6.
12. Bartoov B, Eltes F, Lunenfeld E, Har-Even D, Lederman H, Lunenfeld B. Sperm quality of subfertile males before and after treatment with human folliclestimulating hormone. *Fertil Steril* 1994;61:727–34.
13. Attia AA, Abou-Setta AM, Al-Inany HG. Gonadotropins for idiopathic male factor subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;8:CD005071.
14. Simoni M, Santi D. FSH treatment for male idiopathic infertility: time for a paradigm change. *Andrology* 2020;8:435–44.
15. Caroppo E, Colpi GM. Hormonal treatment of men with nonobstructive azoospermia: what does the evidence suggest? *J Clin Med* 2021;10:387.
16. Aydos K, Unlu C, Demirel LC, Evirgen O, Tolunay O. The effect of pure FSH administration in non-obstructive azoospermic men on testicular sperm retrieval. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;108:54–8.
17. Fowler RE, Edwards RG. Induction of superovulation and pregnancy in mature mice by gonadotropins. *J Endocrinol* 1957;15:374–84.
18. Ramaswamy S, Marshall GR, McNeilly AS, Plant TM. Dynamics of the follicle-stimulating hormone (FSH)-inhibin B feedback loop and its role in regulating spermatogenesis in the adult male rhesus monkey (*Macaca mulatta*) as revealed by unilateral orchidectomy. *Endocrinology* 2000; 141:18–27.
19. Paradisi R, Natali F, Fabbri R, Battaglia C, Seracchioli R, Venturoli S. Evidence for a stimulatory role of high doses of recombinant human folliclestimulating hormone in the treatment of male-factor infertility. *Andrologia* 2014;46:1067–72.
20. Damber JE, Abramsson L, Duchek M. Tamoxifen treatment of idiopathic oligozoospermia: effect on hCG-induced testicular steroidogenesis and semen variables. *Scand J Urol Nephrol* 1989;23:241–6.
21. Chehab M, Madala A, Trussell JC. On-label and off-label drugs used in the treatment of male infertility. *Fertil Steril* 2015;103:595–604.
22. Chua ME, Escusa KG, Luna S, Tapia LC, Dofitas B, Morales M. Revisiting oestrogen antagonists (clomiphene or tamoxifen) as medical empiric therapy for idiopathic male infertility: a metaanalysis. *Andrology* 2013;1:749–57.
23. Moein MR, Tabibnejad N, Ghasemzadeh J. Beneficial effect of tamoxifen on sperm recovery in infertile men with nonobstructive azoospermia. *Andrologia* 2012;44(Suppl. 1):194–8.
24. Patel DP, Brant WO, Myers JB, Presson AP, Johnstone EB, Dorais JA, et al. The safety and efficacy of clomiphene citrate in hypoandrogenic and subfertile men. *Int J Impot Res* 2015;27:221–4.
25. Kadioglu TC, Koçsal IT, Tunc M, Nane I, Tellaloglu S. Treatment of idiopathic and postvaricocelelectomy oligozoospermia with oral tamoxifen citrate. *BJU Int* 1999;83:646–8.
26. Kotoulas IG, Cardamakis E, Michopoulos J, Mitropoulos D, Dounis A. Tamoxifen treatment in male infertility. I. Effect on spermatozoa. *Fertil Steril* 1994;61:911–4.
27. Tsourdi E, Kourtis A, Farmakiotis D, Katsikis I, Salmas M, Panidis D. The effect of selective estrogen receptor modulator administration on the hypothalamic-pituitary-testicular axis in men with idiopathic oligozoospermia. *Fertil Steril* 2009;91(Suppl.): 1427–30.
28. Chudnovsky A, Niederberger CS. Gonadotropin therapy for infertile men with hypogonadotropic hypogonadism. *J Androl* 2007;28:644–6.
29. Buchter D, Behre HM, Kliesch S, Nieschlag E. Pulsatile GnRH or human chorionic gonadotropin/human menopausal gonadotropin as effective treatment for men with hypogonadotropic hypogonadism: a review of 42 cases. *Eur J Endocrinol* 1998;139:298–303.
30. Han TS, Bouloux PM. What is the optimal therapy for young males with hypogonadotropic hypogonadism? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;72:731–7.
31. Liu L, Banks SM, Barnes KM, Sherins RJ. Two-year comparison of testicular responses to pulsatile gonadotropin-releasing hormone and exogenous gonadotropins from the inception of therapy in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:1140–5.
32. Hsieh TC, Pastuszak AW, Hwang K, Lipshultz LI. Concomitant intramuscular human chorionic gonadotropin preserves spermatogenesis in men undergoing testosterone replacement therapy. *J Urol* 2013;189:647–50.

33. Dohle GR, Arver S, Bettocchi C, Jones TH, Kliesch S. EAU Guidelines on Male Hypogonadism. Available at: <http://uroweb.org/guideline/male-hypogonadism/>. Accessed November 2017.
34. Ribeiro MA, Gameiro LF, Scarano WR, Briton-Jones C, Kapoor MB, Rosa MB, et al. Aromatase inhibitors in the treatment of oligozoospermic or azoospermic men: a systematic review of randomized controlled trials. *JBRA Assist Reprod* 2016;20:82–8.
35. Raman JD, Schlegel PN. Aromatase inhibitors for male infertility. *J Urol* 2002;167:624–9.
36. Loves S, Ruinemans-Koerts J, de Boer H. Letrozole once a week normalizes serum testosterone in obesity-related male hypogonadism. *Eur J Endocrinol* 2008;158:741–7.
37. Stephens SM, Polotsky AJ. Big enough for an aromatase inhibitor? How adiposity affects male fertility. *Semin Reprod Med* 2013;31:251–7.
38. Dabaja AA, Schlegel PN. Medical treatment of male infertility. *Transl Androl Urol* 2014;3:9–16.
39. Leder BZ, Rohrer JL, Rubin SD, Gallo J, Longcope C. Effects of aromatase inhibition in elderly men with low or borderline-low serum testosterone levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1174–80.
40. Sokol RZ, Steiner BS, Bustillo M, Petersen G, Swerdloff RS. A controlled comparison of the efficacy of clomiphene citrate in male infertility. *Fertil Steril*. 1988;49(5):865–70.
41. Mandal A, Chattopadhyay S, Sasmal C, Maiti TK, Bhattacharyya S. Effects of clomiphene citrate on seminal parameters in idiopathic oligospermia: a single blinded prospective randomized controlled trial. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2019;9(1):94.
42. Mičić S, Dotlić R. Evaluation of sperm parameters in clinical Trial with Clomiphene Citrate of Oligospermic men. *J Urol*. 1985;133(2):221–2.
43. Haje M, Naoom K. Combined tamoxifen and L-Carnitine therapies for the treatment of idiopathic male infertility attending intracytoplasmic sperm injection: a Randomized Controlled Trial. *Int J Infertil Fetal Med*. 2015;6(1):20–4.
44. Pavlovich CP, King P, Goldstein M, Schlegel PN: Evidence of a treatable endocrinopathy in infertile men. *J Urol* 2001, 165: 837–841.
45. Majzoub A, Arafa M, Al Said S, Agarwal A, Seif A, Al Naimi A, El Bardisi H: Outcome of testicular sperm extraction in nonmosaic Klinefelter syndrome patients: what is the best approach? *Andrologia* 2016, 48:171–176.
46. Reifsnyder JE, Ramasamy R, Husseini J, Schlegel PN: Role of optimizing testosterone before microdissection testicular sperm extraction in men with nonobstructive azoospermia. *J Urol* 2012, 188:532–536.
47. Showell MG, Mackenzie-Proctor R, Brown J, Yazdani A, Stankiewicz MT, et al. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 12: CD007411.
48. Fazli F, Torkashvand H, Soltanian AR, Babalhaeji A, Olomi H, Pilehvari S. Effects of Testicular Platelet-Rich Plasma (PRP) Injection on Sperm Parameters in Men with Severe Oligoasthenoteratozoospermia (OAT): A Clinical Evaluation. *Int J Fertil Steril*. 2024 Jul 13;18(Suppl 1):71-76. doi: 10.22074/ijfs.2024.2011066.1535.
49. Mohamed A, Fathi M, Shamaa AA, El Shahat KH. Impact of autologous platelet- rich plasma used for treatment of oligospermia in dogs on the quility of semen and testicular blood flow. *Vet Res Commun*. 2025 May 1;49(3):182. doi: 10.1007/s11259-025-10734-8.

*Merve ÖNDER*<sup>1</sup>  
*İsmail GÜLER*<sup>2</sup>

## GİRİŞ

Vücut dışında yapay sperm veya oosit eldesi yani herhangi bir hücreden insan gametleri yaratmak In-Vitro Gametogenezis (IVG) olarak adlandırılmaktadır. IVG üreme biyolojisinde bir devrim olup, gelecekte potansiyel etik ve sosyal çıkarımlara neden olabilecek bilimsel bir gelişmedir. Günümüzde IVG ile pluripotent kök hücrelerden (PSC'ler) yararlanarak doğal yollarla gamet üretimini sağlayamayan non-obstruktif tip azospermik (NOA) erkekler gibi bireylerde gamet üretilmesi ile üreme seçeneklerini genişletme gibi üreme potansiyellerinin sağlanması amaçlanmaktadır. Bununla birlikte, IVG için en önemli zorluklar, karmaşık testis nişi mikro çevresinin kopyalanması, türetilmiş gametlerin genetik ve epigenetik stabilitesinin sağlanması, güvenilirlik, güvenlik ve yanlış endikasyonlarda kullanma gibi etik sorunlar olarak karşımıza çıkmaktadır (1).

IVG'nin bilimsel temeli embriyonik kök hücreler (ESC'ler) ve indüklenmiş pluripotent kök hücreler (iPSC'ler) dahil olmak üzere PSC'lerin ilkel germ hücresi benzeri hücrelere (PGC-LC'ler) farklılaşma ve daha sonra fonksiyonel gametlere olgunlaşma yeteneğine dayanır. Bu-

nunla birlikte tıpta embriyonik ve indüklenmiş PSC'ler, dönüştürücü potansiyelleri nedeniyle bir yandan felç, körlük ve Parkinson gibi hastalıkların tedavilerinde de araştırılmaktadır. Tarihsel bakışısıyla IVG için önemli bir kilometre taşı 2009'da farelerde germ hücreye dönüşüm için gerekli olan kemik morfogenetik protein (BMP4) gibi sinyallerin tanımlanması oldu (2). Sonra in-vitro erkek ve dişi fare üreme hücrelerinin tam gelişim döngüsü başarıyla oluşturularak canlı yavruların doğumu elde edildi (3, 4). Devamında "germ hücresi dönüşümü (XY'den XX'e dönüşüm)" yoluyla erkek fareden türetilen iPSC'lerden fonksiyonel oositlerin üretildiği gösterildi (5). Farelerdeki bu gelişmelere rağmen insan oosit ve sperminin yeniden yapılandırılmasının daha da zor olduğu tespit edildi. Hayvan çalışmalarındaki bu başarılar sonrası oogonia ve prospermatogonia insan iPSC'lerinden üretildi (6, 7). Diğer bir insan çalışmasında sekiz NOA'lı erkekte alınan insan pluripotent kök hücreleri (hPSC'ler) bir 3D biyomimetik kültür sistemi kullanılarak başarıyla indüklendi ve hPGCLC'ler elde edildi. Peri-implantasyon insan gelişimini taklit eden bu kültür sistemi, parakrin sinyalleme yoluyla hPGCLC spesifikasyonunu indüklemek için amniyotik ektoderm benzeri hücreleri

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Bilecik Bozüyük Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, mrvn1995@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-0572-3369

<sup>2</sup> Prof. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., driguler@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0002-8098-2483

ması, insan embriyo kültürü ve germ hattı modifikasyonları üzerindeki kısıtlamalar nedeniyle IVG klinik uygulamaları için ilerleme gecikmektedir. Kamuoyu kabulü açısından da üreme teknolojilerine yönelik toplumsal güvensizlik, özellikle marjinal topluluklar arasında, yaygın olarak benimsenmesinin önünde engeller oluşturmaktadır (1).

Deneysel ve teknolojik zorluklar bakımından kültür ortamlarının veya sistemlerinin optimizasyonu için 3D bioprinting ve mikroakışkan sistemler gibi gelişmiş doku mühendisliği platformları da dahil olmak üzere SSC tanımlama, izolasyon ve farklılaşma için güvenilir sistemler geliştirmek ve daha fazla iyileştirmek gerekir. Somatik hücrelerin organ kültürü sistemlerindeki germ hücreleriyle nasıl etkileşime girdiğinin sınırlı anlaşılması, ilerlemeyi engellemektedir. Hayvansal kaynaklı serum ve bileşenlere bağımlılık deneysel sonuçlarda değişkenlik ve tutarsızlığa neden olmaktadır. IVG'nin güvenli ve etkili klinik uygulamasını sağlamak için disiplinler arası iş birliği, düzenleyicilerin geliştirilmesi ve halkın buna katılımı ile bütün bu zorlukların üstesinden gelmek gerekmektedir (12, 15, 16, 19).

Sonuç olarak IVG, germ hücresi gelişimine ilişkin gelişmeler ve infertilite tedavisinde umut verici çözümler sunmaktadır. IVG ile doğal gonadal mikro çevreyi taklit ederek kök hücrelerden veya izole edilmiş germ hücrelerinden fonksiyonel gametler üretilebilir. IVG, insan ilkel germ hücresi benzeri hücrelerin mitotik pro-spermatogonia veya oogonia benzeri hücrelere farklılaşması da dahil olmak üzere, germ hücresi gelişiminin kilit aşamalarını başarıyla yeniden oluşturmuştur. IVG ayrıca hayvan modellerinde haploid germ hücrelerinin ve canlı yavruların üretilmesini sağlayarak doğurganlık restorasyonu ve genetik kaynakların korunması potansiyelini ortaya koymuştur. Bununla birlikte, IVG sonrası in-vivo spermatogenezin çoğaltılması, iyi bir mayoz bölünmenin elde edilmesi, genetik ve epigenetik stabilitenin sağlanması dahil olmak üzere önemli zorluklar devam etmektedir.

Etik ve düzenleyici kısıtlamalar, insan embriyonik gelişimini anlamaya ve insan olmayan primat modellerinden yararlanmaya odaklanan mevcut araştırmalarla klinik uygulamasını sınırlamaktadır. Bu sınırlamaların üstesinden gelmek ve tam terapötik potansiyelini ortaya çıkarmak için sürekli disiplinler arası araştırma ve IVG metodolojilerinin daha iyileştirilmesi gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Le Goff A, Jeffries Hein R, Hart AN, Roberson I, Landecker HL. Anticipating in vitro gametogenesis: Hopes and concerns for IVG among diverse stakeholders. *Stem Cell Reports*. 2024;19(7):933-45.
2. Ohinata Y, Ohta H, Shigeta M, Yamanaka K, Wakayama T, Saitou M. A signaling principle for the specification of the germ cell lineage in mice. *Cell*. 2009;137(3):571-84.
3. Hikabe O, Hamazaki N, Nagamatsu G, Obata Y, Hirao Y, Hamada N, et al. Reconstitution in vitro of the entire cycle of the mouse female germ line. *Nature*. 2016.
4. Yoshino T, Suzuki T, Nagamatsu G, Yabukami H, Ikegaya M, Kishima M, et al. Generation of ovarian follicles from mouse pluripotent stem cells. *Science*. 2021;373(6552).
5. Murakami K, Hamazaki N, Hamada N, Nagamatsu G, Okamoto I, Ohta H, et al. Generation of functional oocytes from male mice in vitro. *Nature*. 2023;615(7954):900-6.
6. Yamashiro C, Sasaki K, Yabuta Y, Kojima Y, Nakamura T, Okamoto I, et al. Generation of human oogonia from induced pluripotent stem cells in vitro. *Science*. 2018;362(6412):356-60.
7. Hwang YS, Suzuki S, Seita Y, Ito J, Sakata Y, Aso H, et al. Reconstitution of prospermatogonial specification in vitro from human induced pluripotent stem cells. *Nat Commun*. 2020;11(1):5656.
8. Esfahani SN, Zheng Y, Arabpour A, Irizarry AMR, Kobayashi N, Xue X, et al. Derivation of human primordial germ cell-like cells in an embryonic-like culture. *Nat Commun*. 2024;15(1):167.
9. Murase Y, Yokogawa R, Yabuta Y, Nagano M, Katou Y, Mizuyama M, et al. In vitro reconstitution of epigenetic reprogramming in the human germ line. *Nature*. 2024;631(8019):170-8.
10. Dawson EPM, C.; Bowman, K. In Vitro Derived Human Gametes as a Reproductive Technology: Scientific, Ethical, and Regulatory Implications: Proceedings of a Workshop (2023): The National Academies Press; 2023.
11. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 2006;126(4):663-76.
12. Bashiri Z, Gholipourmalekabadi M, Khadivi F, Salem M, Afzali A, Cham TC, et al. In vitro spermatogene-

- sis in artificial testis: current knowledge and clinical implications for male infertility. *Cell Tissue Res.* 2023;394(3):393-421.
13. Sasaki K, Yokobayashi S, Nakamura T, Okamoto I, Yabuta Y, Kurimoto K, et al. Robust In Vitro Induction of Human Germ Cell Fate from Pluripotent Stem Cells. *Cell Stem Cell.* 2015;17(2):178-94.
  14. Tang WW, Kobayashi T, Irie N, Dietmann S, Surani MA. Specification and epigenetic programming of the human germ line. *Nat Rev Genet.* 2016;17(10):585-600.
  15. Diao L, Turek PJ, John CM, Fang F, Reijo Pera RA. Roles of Spermatogonial Stem Cells in Spermatogenesis and Fertility Restoration. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:895528.
  16. Liu S, Wu J, Zhao X, Yu M, Taniguchi M, Bao H, et al. Recent Progress of Induced Spermatogenesis In Vitro. *Int J Mol Sci.* 2024;25(15).
  17. Kervancioglu G, Karadeniz Z, Kervancioglu E. Current Approach to Spermatogonial Stem Cells in Vitro Maturation. *Clinical and Experimental Health Sciences.* 2022;12(1):268-73.
  18. Khampang S, Cho IK, Punyawai K, Gill B, Langmo JN, Nath S, et al. Blastocyst development after fertilization with in vitro spermatids derived from nonhuman primate embryonic stem cells. *F S Sci.* 2021;2(4):365-75.
  19. Horvath-Pereira BO, Almeida G, da Silva Júnior LN, do Nascimento PG, Horvath Pereira BO, Fireman J, et al. Biomaterials for Testicular Bioengineering: How far have we come and where do we have to go? *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1085872.
  20. Gholami K, Pourmand G, Koruji M, Ashouri S, Abasi M. Organ culture of seminiferous tubules using a modified soft agar culture system. *Stem Cell Res Ther.* 2018;9(1):249.
  21. Lee JH, Kim HJ, Kim H, Lee SJ, Gye MC. In vitro spermatogenesis by three-dimensional culture of rat testicular cells in collagen gel matrix. *Biomaterials.* 2006;27(14):2845-53.
  22. Veisi M, Mansouri K, Assadollahi V, Jalili C, Pirnia A, Salahshoor MR, et al. Evaluation of co-cultured spermatogonial stem cells encapsulated in alginate hydrogel with Sertoli cells and their transplantation into azoospermic mice. *Zygote.* 2022;30(3):344-51.
  23. Komeya M, Kimura H, Nakamura H, Yokonishi T, Sato T, Kojima K, et al. Long-term ex vivo maintenance of testis tissues producing fertile sperm in a microfluidic device. *Sci Rep.* 2016;6:21472.
  24. Lei WL, Du Z, Meng TG, Su R, Li YY, Liu W, et al. SRSF2 is required for mRNA splicing during spermatogenesis. *BMC Biol.* 2023;21(1):231.

*Mustafa BAHÇECİ<sup>1</sup>*  
*Necati FINDIKLI<sup>2</sup>*

## GİRİŞ

İnfertilite, diğer adı ile kısırlık, hormonal dengesizlikler ve genetik yatkınlıklardan yaşam tarzı ve çevre koşullarına kadar uzanan sebepleri olan, dünya çapında milyonlarca çifti etkileyen multifaktöryel bir problemdir. Geleneksel infertilite tanı ve tedavi yaklaşımları genellikle kapsamlı zaman, kaynak ve uzman yorumu gerektirir. Son yıllarda yapay zekâ (YZ) üreme tıbbi alanında dönüştürücü bir araç olarak ortaya çıkmıştır ve Yardımcı Üreme Tekniklerinin (YÜT) doğruluğunu, verimliliğini ve kişiselleştirilmesini artırmak için gelişmiş yetenekler sunmaktadır. YZ teknolojileri, geniş ve karmaşık veri kümelerini analiz etme, gizli kalıpları belirleme ve YÜT hizmetlerinde klinik karar alma süreçlerini geliştirerek veri-odaklı öngörüler sağlama konusunda önemli bir potansiyele sahiptir. Bu teknolojiler, gelişmeye ve üreme tıbbi uygulamalarına başarılı bir şekilde uygulanmaya devam ettikçe daha erişilebilir, uygun maliyetli ve kişiselleştirilmiş YÜT uygulamalarının da önünün açılması beklenmektedir.

In vitro fertilizasyon yöntemi ile döllenmiş ilk bebeğin 1978 yılında İngiltere'de doğumundan günümüze YÜT tedavileri devamlı olarak yaygınlaşmakta, değişmekte ve gelişmektedir.

Son 40 yılda YÜT tedavileri sonrasında dünya genelinde 8 milyondan fazla bebeğin doğduğu bildirilmiştir (1). Bununla birlikte infertilite (kısırlık) nedenini veya nedenlerini doğru bir şekilde teşhis edebilme, alta yatan faktörleri de ele alarak etkili bir tedavi stratejisi geliştirmenin anahtarıdır ve bunun başarılabilmesi tedavi başarısızlıklarına, gereksiz müdahalelere, duygusal sıkıntılara ve hastalar için ağır mali yüklerle neden olabilmektedir (2).

YÜT tedavileri günümüzde önemli oranda gözlem ve izlem gerektiren, klinik ile IVF Laboratuvarının müdahil olduğu pek çok önemli karar aşaması ve noktasına sahip, karmaşık ve çok aşamalı süreçlerdir. Her ne kadar bu süreçlerin bazılarında kararlar net kanıtlara göre alınıyor olsa da, önemli bir kısmında subjektiftir ve uygulayıcıların tecrübe ve bilgisine göre ciddi oranda değişkenlik göstermektedir. Son yıllardaki teknolojik gelişmeler, tıpta biyomedikal verilerin hacminde ve derinliğinde önemli bir artışa neden olmuştur ve bu durum, tanı ve tedavi açısından yeni fırsatların önünü açarken, aynı zamanda beraberinde çok sayıda zorluk ta getirmektedir (3). Özellikle son onbeş, moleküler biyoloji, genetik ve biyoinformatik alanındaki gelişmeler sayesinde infertilite tanısı, yönetimi ve tedavisinde büyük miktardaki OMIC verisi-

<sup>1</sup> Prof. Dr., Bahçeci Sağlık Grubu, mahceci@bahceci.com, ORCID iD: 0000-0002-5626-3251

<sup>2</sup> M.Sc., Ph.D., Erasme Hastanesi, Jinekoloji ve Obstetrik Dept., Fertilite Kliniği, IVF Laboratuvarı, findikli.necati@hubruxelles.be, ORCID ID: 0000-0001-9362-5912

dir. Tüm çalışmalarda nihai hedef, geliştirilen/ geliştirilecek YZ-destekli çözümler sayesinde infertilitenin altında yatan nedenlerin daha erken ve daha hassas bir şekilde belirlenmesi, bireysel hasta profillerine uygun, kişiye özel tedavi planlarının oluşturulabilmesi ve başarılı olarak tamamlanan maliyeti optimize edilmiş bir tanı/ tedavi hizmetinin sağlanabilmesidir. Ticarileştirilme potansiyelleri yüksek olmasına rağmen, klinik ve laboratuvar kaynaklı farklılıklara bağlı olarak çıktılar son derece heterojendir ve neredeyse tamamı hala üstünlüklerini tıbbi hizmet sağlayıcılarına kanıtlamak için harici doğrulama, standardizasyon ve uygun RCT çalışmalara ihtiyaç duymaktadır. Dahası, son çalışmalar etik avantajları ve teknik uygulanabilirliği nedeniyle, kara kutudan daha yorumlanabilir türlere doğru yazılım mimarileri açısından sürekli ve rekabetçi bir evrimi de göstermektedir (82). Yapay zeka tabanlı araçların YÜT tedavilerine getirebileceği tüm heyecan ve vaatlerin yanı sıra, potansiyel faydalarını en üst düzeye çıkarmak için çözülmesi gereken bazı önemli zorluklar (veri kalitesi ve güvenliği, YÜT'nin göreceli olarak karmaşık bir süreç gerektirmesi, teknik ve finansal yetersizlikler, hukuki kısıtlamalar ve etik belirsizlikler vb.) da bulunmaktadır (83).

Bu zorluklara rağmen, YÜT alanında yapay zekâ algoritmalarının veya yapay zekâ tabanlı dijital uygulamaların araştırma, geliştirme, doğrulama ve entegrasyonu katlanarak artmaktadır. Mevcut araçlar için çok merkezli klinik doğrulama çalışmalarını iyileştirmeyi ve başarıyla gerçekleştirmeyi hedeflemenin yanı sıra, yakın gelecekteki araştırmaların başarısı, veri toplama süreçlerinin standardizasyonunu ile birlikte küresel olarak kullanılabilir yorumlanabilir yapay zekâ araçlarının geliştirilebilmesine bağlıdır. Tıbbın diğer dallarında olduğu gibi, üreme tıbbında da yapay zekâ destekli dijital dönüşüm kaçınılmazdır. Bu dönüşümün, çağdaş infertilite tanı ve YÜT tedavi uygulamalarını yeniden şekillendirmesi, yeni yollar açarak mevcut engelleri aşması kaçınılmazdır.

## KAYNAKLAR

1. Fauser BC. Towards the global coverage of a unified registry of IVF outcomes. *Reprod Biomed Online*. 2019 Feb;38(2):133–7.
2. Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and Management of Infertility: A Review. *JAMA*. 2021 Jul 6;326(1):65–76.
3. Andreu-Perez J, Poon CCY, Merrifield RD, Wong STC, Yang GZ. Big data for health. *IEEE J Biomed Health Inform*. 2015 Jul;19(4):1193–208.
4. Yu Z, Li M, Peng W. Exploring biomarkers of premature ovarian insufficiency based on oxford nanopore transcriptional profile and machine learning. *Sci Rep*. 2023 Jul 17;13(1):11498.
5. Qu Y, Chen M, Wang Y, Qu L, Wang R, Liu H, et al. Rapid screening of infertility-associated gynecological conditions via ambient glow discharge mass spectrometry utilizing urine metabolic fingerprints. *Talanta*. 2024 Jul 1;274:125969.
6. Jakubczyk P, Paja W, Pancierz K, Cebulski J, Depciuch J, Uzun Ö, et al. Determination of idiopathic female infertility from infrared spectra of follicle fluid combined with gonadotrophin levels, multivariate analysis and machine learning methods. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2022 Jun;38:102883.
7. Sengupta P, Dutta S, Liew F, Samrot A, Dasgupta S, Rajput MA, et al. Reproductomics: Exploring the Applications and Advancements of Computational Tools. *Physiol Res*. 2024 Nov 12;73(5):687–702.
8. Dabi Y, Suisse S, Marie Y, Delbos L, Poilblanc M, Descamps P, et al. New class of RNA biomarker for endometriosis diagnosis: The potential of salivary piRNA expression. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2023 Dec;291:88–95.
9. Chen P, Yang M, Wang Y, Guo Y, Liu Y, Fang C, et al. Aging endometrium in young women: molecular classification of endometrial aging-based markers in women younger than 35 years with recurrent implantation failure. *J Assist Reprod Genet*. 2022 Sep;39(9):2143–51.
10. Wang R, Pan W, Jin L, Li Y, Geng Y, Gao C, et al. Artificial intelligence in reproductive medicine. *Reproduction*. 2019 Oct;158(4):R139–54.
11. Rosenwaks Z. Artificial intelligence in reproductive medicine: a fleeting concept or the wave of the future? *Fertility and Sterility*. 2020 Nov;114(5):905–7.
12. Hanassab S, Abbara A, Yeung AC, Voliotis M, Tsaneva-Atanasova K, Kelsey TW, et al. The prospect of artificial intelligence to personalize assisted reproductive technology. *NPJ Digit Med*. 2024 Mar 1;7(1):55.
13. Jiang VS, Pavlovic ZJ, Hariton E. The Role of Artificial Intelligence and Machine Learning in Assisted Reproductive Technologies. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2023 Dec;50(4):747–62.
14. Cohen J, Silvestri G, Paredes O, Martin-Alcala HE, Chavez-Badiola A, Alikani M, et al. Artificial intelligence in assisted reproductive technology: separating the dream from reality. *Reprod Biomed Online*. 2025 Apr;50(4):104855.
15. Jenkins J, van der Poel S, Krüssel J, Bosch E, Nelson SM, Pinborg A, et al. Empathetic application of machine learning may address appropriate utilization of

- ART. *Reprod Biomed Online*. 2020 Oct;41(4):573–7.
16. Coelho Neto MA, Ludwin A, Borrell A, Benacerraf B, Dewailly D, da Silva Costa F, et al. Counting ovarian antral follicles by ultrasound: a practical guide. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018 Jan;51(1):10–20.
  17. Li H, Fang J, Liu S, Liang X, Yang X, Mai Z, et al. CR-U-net: A Composite Network for Ovary and Follicle Segmentation in Ultrasound Images. *IEEE J Biomed Health Inform*. 2020 Apr;24(4):974–83.
  18. Mathur P, Kakwani K, Diplav null, Kudavelly S, Ga R. Deep Learning based Quantification of Ovary and Follicles using 3D Transvaginal Ultrasound in Assisted Reproduction. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*. 2020 Jul;2020:2109–12.
  19. Yang X, Li H, Wang Y, Liang X, Chen C, Zhou X, et al. Contrastive rendering with semi-supervised learning for ovary and follicle segmentation from 3D ultrasound. *Med Image Anal*. 2021 Oct;73:102134.
  20. Noor N, Vignarajan C, Malhotra N, Vanamail P. Three-Dimensional Automated Volume Calculation (Sonography-Based Automated Volume Count) versus Two-Dimensional Manual Ultrasonography for Follicular Tracking and Oocyte Retrieval in Women Undergoing in vitro Fertilization-Embryo Transfer: A Randomized Controlled Trial. *J Hum Reprod Sci*. 2020;13(4):296.
  21. Liang X, Liang J, Zeng F, Lin Y, Li Y, Cai K, et al. Evaluation of oocyte maturity using artificial intelligence quantification of follicle volume biomarker by three-dimensional ultrasound. *Reprod Biomed Online*. 2022 Dec;45(6):1197–206.
  22. Abbara A, Patel A, Hunjan T, Clarke SA, Chia G, Eng PC, et al. FSH Requirements for Follicle Growth During Controlled Ovarian Stimulation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:579.
  23. Broekmans FJ. Individualization of FSH Doses in Assisted Reproduction: Facts and Fiction. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:181.
  24. Fanton M, Nutting V, Rothman A, Maeder-York P, Hariton E, Barash O, et al. An interpretable machine learning model for individualized gonadotrophin starting dose selection during ovarian stimulation. *Reprod Biomed Online*. 2022 Dec;45(6):1152–9.
  25. Ferrand T, Boulant J, He C, Chambost J, Jacques C, Pena CA, et al. Predicting the number of oocytes retrieved from controlled ovarian hyperstimulation with machine learning. *Hum Reprod*. 2023 Oct 3;38(10):1918–26.
  26. Ishihara O, Arce JC, Japanese Follitropin Delta Phase 3 Trial (STORK) Group. Individualized follitropin delta dosing reduces OHSS risk in Japanese IVF/ICSI patients: a randomized controlled trial. *Reprod Biomed Online*. 2021 May;42(5):909–18.
  27. Correa N, Cerquides J, Arcos JL, Vassena R, Popovic M. Personalizing the first dose of FSH for IVF/ICSI patients through machine learning: a non-inferiority study protocol for a multi-center randomized controlled trial. *Trials*. 2024 Jan 11;25(1):38.
  28. Correa N, Cerquides J, Arcos JL, Vassena R. Supporting first FSH dosage for ovarian stimulation with machine learning. *Reprod Biomed Online*. 2022 Nov;45(5):1039–45.
  29. Zieliński K, Puksza S, Mickiewicz M, Kotlarz M, Wygocki P, Zielen M, et al. Personalized prediction of the secondary oocytes number after ovarian stimulation: A machine learning model based on clinical and genetic data. *PLoS Comput Biol*. 2023 Apr;19(4):e1011020.
  30. Hariton E, Chi EA, Chi G, Morris JR, Braatz J, Rajpurkar P, et al. A machine learning algorithm can optimize the day of trigger to improve in vitro fertilization outcomes. *Fertil Steril*. 2021 Nov;116(5):1227–35.
  31. AlSaad R, Abd-Alrazaq A, Choucair F, Ahmed A, Aziz S, Sheikh J. Harnessing Artificial Intelligence to Predict Ovarian Stimulation Outcomes in In Vitro Fertilization: Scoping Review. *J Med Internet Res*. 2024 Jul 5;26:e53396.
  32. Fanton M, Nutting V, Solano F, Maeder-York P, Hariton E, Barash O, et al. An interpretable machine learning model for predicting the optimal day of trigger during ovarian stimulation. *Fertil Steril*. 2022 Jul;118(1):101–8.
  33. Letterie G, Mac Donald A. Artificial intelligence in in vitro fertilization: a computer decision support system for day-to-day management of ovarian stimulation during in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2020 Nov;114(5):1026–31.
  34. Robertson I, Chmiel FP, Cheong Y. Streamlining follicular monitoring during controlled ovarian stimulation: a data-driven approach to efficient IVF care in the new era of social distancing. *Hum Reprod*. 2021 Jan 1;36(1):99–106.
  35. Letterie G, MacDonald A, Shi Z. An artificial intelligence platform to optimize workflow during ovarian stimulation and IVF: process improvement and outcome-based predictions. *Reprod Biomed Online*. 2022 Feb;44(2):254–60.
  36. Targosz A, Przystałka P, Wiaderkiewicz R, Mrugacz G. Semantic segmentation of human oocyte images using deep neural networks. *BioMed Eng OnLine*. 2021 Dec;20(1):40.
  37. Fjeldstad J, Qi W, Siddique N, Mercuri N, Nayot D, Krivoi A. Segmentation of mature human oocytes provides interpretable and improved blastocyst outcome predictions by a machine learning model. *Sci Rep*. 2024 May 8;14(1):10569.
  38. Borges E, Braga D, Del Collado M, Iaconelli A, Fjeldstad J, Mercuri N, et al. Artificial intelligence-driven oocyte assessment for predicting blastulation and high-quality blastocyst formation in severe male factor infertility. *F S Sci*. 2025 Jul 15;S2666-335X(25)00047-3.
  39. Finelli R, Leisegang K, Tumallapalli S, Henkel R, Agarwal A. The validity and reliability of computer-aided semen analyzers in performing semen analysis: a systematic review. *Transl Androl Urol*. 2021 Jul;10(7):3069–79.
  40. Hicks SA, Andersen JM, Witczak O, Thambawita V, Halvorsen P, Hammer HL, et al. Machine Learning-Based Analysis of Sperm Videos and Participant Data for Male Fertility Prediction. *Sci Rep*. 2019 Nov 14;9(1):16770.
  41. Ottl S, Amiriparian S, Gerczuk M, Schuller BW. motilitAI: A machine learning framework for automatic prediction of human sperm motility. *iScience*. 2022 Aug

- 19;25(8):104644.
42. Mendizabal-Ruiz G, Chavez-Badiola A, Aguilar Figueroa I, Martinez Nuño V, Flores-Saiffe Farias A, Valencia-Murillo R, et al. Computer software (SiD) assisted real-time single sperm selection associated with fertilization and blastocyst formation. *Reprod Biomed Online*. 2022 Oct;45(4):703–11.
  43. You JB, McCallum C, Wang Y, Riordon J, Nosrati R, Sinton D. Machine learning for sperm selection. *Nat Rev Urol*. 2021 Jul;18(7):387–403.
  44. Montjean D, Godin Pagé MH, Pacios C, Calvé A, Hamiche G, Benkhalifa M, et al. Automated Single-Sperm Selection Software (SiD) during ICSI: A Prospective Sibling Oocyte Evaluation. *Med Sci (Basel)*. 2024 Mar 27;12(2):19.
  45. Movahed RA, Mohammadi E, Orooji M. Automatic segmentation of Sperm's parts in microscopic images of human semen smears using concatenated learning approaches. *Comput Biol Med*. 2019 Jun;109:242–53.
  46. Javadi S, Mirroshandel SA. A novel deep learning method for automatic assessment of human sperm images. *Comput Biol Med*. 2019 Jun;109:182–94.
  47. Nashed JY, Liblik K, Dergham A, Witherspoon L, Flannigan R. Artificial Intelligence in Andrology: A New Frontier in Male Infertility Diagnosis and Treatment. *Curr Urol Rep*. 2025 Feb 24;26(1):29.
  48. Wu DJ, Badamjav O, Reddy VV, Eisenberg M, Behr B. A preliminary study of sperm identification in microdissection testicular sperm extraction samples with deep convolutional neural networks. *Asian J Androl*. 2021;23(2):135–9.
  49. McCallum C, Riordon J, Wang Y, Kong T, You JB, Sanner S, et al. Deep learning-based selection of human sperm with high DNA integrity. *Commun Biol*. 2019;2:250.
  50. Kuroda S, Karna KK, Raneen Sawaid Kaiyal, Sajal Gupta, Rakesh Sharma, Agarwal A. DEVELOPMENT OF A NOVEL ROBUST ARTIFICIAL INTELLIGENCE DEVELOPED SPERM DNA FRAGMENTATION TEST – PRELIMINARY FINDINGS. *Fertility and Sterility*. 2022 Oct;118(4):e307.
  51. Esteves SC, Zini A, Coward RM, Evenson DP, Gosálvez J, Lewis SEM, et al. Sperm DNA fragmentation testing: Summary evidence and clinical practice recommendations. *Andrologia*. 2021 Mar;53(2):e13874.
  52. Gardner DK, Meseguer M, Rubio C, Treff NR. Diagnosis of human preimplantation embryo viability. *Hum Reprod Update*. 2015 Nov;21(6):727–47.
  53. Zaninovic N, Rosenwaks Z. Artificial intelligence in human in vitro fertilization and embryology. *Fertility and Sterility*. 2020 Nov;114(5):914–20.
  54. Rubio I, Galán A, Larreategui Z, Ayerdi F, Bellver J, Herrero J, et al. Clinical validation of embryo culture and selection by morphokinetic analysis: a randomized, controlled trial of the EmbryoScope. *Fertility and Sterility*. 2014 Nov;102(5):1287–1294.e5.
  55. Fruchter-Goldmeier Y, Kantor B, Ben-Meir A, Wainstock T, Erlich I, Levitas E, et al. An artificial intelligence algorithm for automated blastocyst morphometric parameters demonstrates a positive association with implantation potential. *Sci Rep*. 2023 Sep 5;13(1):14617.
  56. Bori L, Paya E, Alegre L, Vilorio TA, Remohi JA, Naranjo V, et al. Novel and conventional embryo parameters as input data for artificial neural networks: an artificial intelligence model applied for prediction of the implantation potential. *Fertility and Sterility*. 2020 Dec;114(6):1232–41.
  57. Fordham DE, Rosentraub D, Polsky AL, Aviram T, Wolf Y, Perl O, et al. Embryologist agreement when assessing blastocyst implantation probability: is data-driven prediction the solution to embryo assessment subjectivity? *Human Reproduction*. 2022 Sep 30;37(10):2275–90.
  58. Luong TMT, Le NQK. Artificial intelligence in time-lapse system: advances, applications, and future perspectives in reproductive medicine. *J Assist Reprod Genet*. 2024 Feb;41(2):239–52.
  59. Reignier A, Girard JM, Lammers J, Chtourou S, LeFebvre T, Barriere P, et al. Performance of Day 5 KIDScore™ morphokinetic prediction models of implantation and live birth after single blastocyst transfer. *J Assist Reprod Genet*. 2019 Nov;36(11):2279–85.
  60. Tartia AP, Wu CQ, Gale J, Shmorgun D, Léveillé MC. Time-lapse KIDScoreD5 for prediction of embryo pregnancy potential in fresh and vitrified-warmed single-embryo transfers. *Reproductive BioMedicine Online*. 2022 Jul;45(1):46–53.
  61. Ueno S, Berntsen J, Ito M, Okimura T, Kato K. Correlation between an annotation-free embryo scoring system based on deep learning and live birth/neonatal outcomes after single vitrified-warmed blastocyst transfer: a single-centre, large-cohort retrospective study. *J Assist Reprod Genet*. 2022 Sep;39(9):2089–99.
  62. Ezoë K, Shimazaki K, Miki T, Takahashi T, Tanimura Y, Amagai A, et al. Association between a deep learning-based scoring system with morphokinetics and morphological alterations in human embryos. *Reproductive BioMedicine Online*. 2022 Dec;45(6):1124–32.
  63. Johansen MN, Parner ET, Kragh MF, Kato K, Ueno S, Palm S, et al. Comparing performance between clinics of an embryo evaluation algorithm based on time-lapse images and machine learning. *J Assist Reprod Genet*. 2023 Sep;40(9):2129–37.
  64. Ten J, Tio MC, Pini P, Kelley K, Guerrero J, Rodríguez-Arnedo A, et al. Decoding embryo development: the effect of clinical variables in morphokinetics and artificial intelligence quality scoring. *Reprod Biomed Online*. 2025 Jul;51(1):104866.
  65. Fitz VW, Kanakasabapathy MK, Thirumalaraju P, Kandula H, Ramirez LB, Boehnlein L, et al. Should there be an “AI” in TEAM? Embryologists selection of high implantation potential embryos improves with the aid of an artificial intelligence algorithm. *J Assist Reprod Genet*. 2021 Oct;38(10):2663–70.
  66. Buldo-Licciardi J, Large MJ, McCulloh DH, McCaffrey C, Grifo JA. Utilization of standardized preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A) via artificial intelligence (AI) technology is correlated with improved pregnancy outcomes in single thawed euploid embryo transfer (STEET) cycles. *J Assist Reprod Genet*. 2023 Feb;40(2):289–99.
  67. Chavez-Badiola A, Flores-Saiffe-Farías A, Mendizabal-Ruiz G, Drakeley AJ, Cohen J. Embryo Ranking

- Intelligent Classification Algorithm (ERICA): artificial intelligence clinical assistant predicting embryo ploidy and implantation. *Reproductive BioMedicine Online*. 2020 Oct;41(4):585–93.
68. VerMilyea M, Hall JMM, Diakiw SM, Johnston A, Nguyen T, Perugini D, et al. Development of an artificial intelligence-based assessment model for prediction of embryo viability using static images captured by optical light microscopy during IVF. *Hum Reprod*. 2020 Apr 28;35(4):770–84.
  69. Rajendran S, Brendel M, Barnes J, Zhan Q, Malmsten JE, Zisimopoulos P, et al. Automatic ploidy prediction and quality assessment of human blastocysts using time-lapse imaging. *Nat Commun*. 2024 Sep 5;15(1):7756.
  70. Li X, Yao Y, Zhao D, Chang X, Li Y, Lin H, et al. Clinical outcomes of single blastocyst transfer with machine learning guided noninvasive chromosome screening grading system in infertile patients. *Reprod Biol Endocrinol*. 2024 May 23;22(1):61.
  71. Diakiw SM, Hall JMM, VerMilyea M, Lim AYY, Quangananurug W, Chanchamroen S, et al. An artificial intelligence model correlated with morphological and genetic features of blastocyst quality improves ranking of viable embryos. *Reproductive BioMedicine Online*. 2022 Dec;45(6):1105–17.
  72. Popovic M, Borot L, Lorenzon AR, Lopes ALR de C, Sakkas D, Lledó B, et al. Implicit bias in diagnosing mosaicism amongst preimplantation genetic testing providers: results from a multicenter study of 36 395 blastocysts. *Hum Reprod*. 2024 Jan 5;39(1):258–74.
  73. Muñoz E, Bronet F, Lledo B, Palacios-Verdú G, Martínez-Rocca L, Altmäe S, et al. To transfer or not to transfer: the dilemma of mosaic embryos - a narrative review. *Reprod Biomed Online*. 2024 Mar;48(3):103664.
  74. Greco E, Minasi MG, Fiorentino F. Healthy Babies after Intrauterine Transfer of Mosaic Aneuploid Blastocysts. *N Engl J Med*. 2015 Nov 19;373(21):2089–90.
  75. Ortiz JA, Morales R, Lledó B, Vicente JA, González J, García-Hernández EM, et al. Application of machine learning to predict aneuploidy and mosaicism in embryos from in vitro fertilization cycles. *AJOG Glob Rep*. 2022 Nov;2(4):100103.
  76. Ma BX, Zhao GN, Yi ZF, Yang YL, Jin L, Huang B. Enhancing clinical utility: deep learning-based embryo scoring model for non-invasive aneuploidy prediction. *Reprod Biol Endocrinol*. 2024 May 22;22(1):58.
  77. Zou Y, Pan Y, Ge N, Xu Y, Gu R, Li Z, et al. Can the combination of time-lapse parameters and clinical features predict embryonic ploidy status or implantation? *Reprod Biomed Online*. 2022 Oct;45(4):643–51.
  78. Wald M, Sparks AET, Sandlow J, Van-Voorhis B, Syrop CH, Niederberger CS. Computational models for prediction of IVF/ICSI outcomes with surgically retrieved spermatozoa. *Reprod Biomed Online*. 2005 Sep;11(3):325–31.
  79. Benchaib M, Labrune E, Giscard d'Estaing S, Salle B, Lornage J. Shallow artificial networks with morphokinetic time-lapse parameters coupled to ART data allow to predict live birth. *Reprod Med Biol*. 2022;21(1):e12486.
  80. Kato K, Ueno S, Berntsen J, Ito M, Shimazaki K, Uchiyama K, et al. Comparing prediction of ongoing pregnancy and live birth outcomes in patients with advanced and younger maternal age patients using KIDScore™ day 5: a large-cohort retrospective study with single vitrified-warmed blastocyst transfer. *Reprod Biol Endocrinol*. 2021 Jul 2;19(1):98.
  81. Curchoe CL. Proceedings of the first world conference on AI in fertility. *J Assist Reprod Genet*. 2023 Feb;40(2):215–22.
  82. Lee T, Natalwala J, Chapple V, Liu Y. A brief history of artificial intelligence embryo selection: from black-box to glass-box. *Hum Reprod*. 2024 Feb 1;39(2):285–92.
  83. Khan I, Khare BK. Exploring the potential of machine learning in gynecological care: a review. *Arch Gynecol Obstet*. 2024 Jun;309(6):2347–65.
  84. Jiang VS, Bormann CL. Noninvasive genetic screening: current advances in artificial intelligence for embryo ploidy prediction. *Fertil Steril*. 2023 Aug;120(2):228–34.
  85. Hall JMM, Nguyen TV, Dinsmore AW, Perugini D, Perugini M, Fukunaga N, et al. Use of federated learning to develop an artificial intelligence model predicting usable blastocyst formation from pre-ICSI oocyte images. *Reprod Biomed Online*. 2024 Dec;49(6):104403.
  86. Liao Q, Zhang Q, Feng X, Huang H, Xu H, Tian B, et al. Development of deep learning algorithms for predicting blastocyst formation and quality by time-lapse monitoring. *Commun Biol*. 2021 Mar 26;4(1):415.
  87. Jin L, Si K, Li Z, He H, Wu L, Ma B, et al. Multiple collapses of blastocysts after full blastocyst formation is an independent risk factor for aneuploidy - a study based on AI and manual validation. *Reprod Biol Endocrinol*. 2024 Jul 15;22(1):81.
  88. Chen F, Xie X, Cai D, Yan P, Ding C, Wen Y, et al. Knowledge-embedded spatio-temporal analysis for euploidy embryos identification in couples with chromosomal rearrangements. *Chin Med J (Engl)*. 2024 Mar 20;137(6):694–703.
  89. Salih M, Austin C, Warty RR, Tiktin C, Rolnik DL, Momeni M, et al. Embryo selection through artificial intelligence versus embryologists: a systematic review. *Hum Reprod Open*. 2023;2023(3):hoad031.
  90. Fjeldstad J, Qi W, Mercuri N, Siddique N, Meriano J, Krivoi A, et al. An artificial intelligence tool predicts blastocyst development from static images of fresh mature oocytes. *Reprod Biomed Online*. 2024 Jun;48(6):103842.
  91. Zou H, Wang R, Morbeck DE. Diagnostic or prognostic? Decoding the role of embryo selection on in vitro fertilization treatment outcomes. *Fertil Steril*. 2024 May;121(5):730–6.
  92. Wang G, Wang K, Gao Y, Chen L, Gao T, Ma Y, et al. A generalized AI system for human embryo selection covering the entire IVF cycle via multi-modal contrastive learning. *Patterns (N Y)*. 2024 Jul 12;5(7):100985.

# Preimplantasyon Genetik Testler İçin Embriyo Biopsi Örneklerinin Hazırlık Protokolleri.

*Evrin ÜNSAL<sup>1</sup>*

## GİRİŞ

Preimplantasyon genetik test (PGT) uygulamaları, 1990 yılından bu yana klinik pratiğe girmiş olsa da, özellikle anöploidi taraması amacıyla uygulanan PGT-A testlerinin etkinliği günümüzde hâlâ tartışılmaktadır<sup>1</sup>. Bu tartışmaların temelinde, biyopsi ile elde edilen hücrelerin tüm embriyoyu yeterince temsil etmeme durumu, biyopsi işleminin embriyonun canlılığı üzerinde olumsuz etkiler oluşturabileceği endişesi, maliyet/fayda dengesinin özellikle düşük endikasyonlu olgularda yeterli görülmemesi ve test sonuçlarında ortaya çıkabilecek yanlış negatif (anormal bir embriyonun normal olarak raporlanması) veya yanlış pozitif (normal bir embriyonun anormal olarak raporlanması) sonuçlar gibi faktörler, yer almaktadır<sup>2,3</sup>.

Bu sorunların ortaya çıkmasında yalnızca biyolojik değil, teknik hatalar da önemli rol oynamaktadır. Özellikle tek hücre PCR çalışmalarında parental allellerden birinin amplifiye olmaması (Allelic Drop Out, ADO), biyopsi sırasında kümütlüs hücrelerinin hedef hücrelerle birlikte tüplere aktarılması sonucu meydana gelen maternal kontaminasyon, eksternal kontaminasyon riski veya DNA’nın yeterli amplifikasyonunun sağlanamaması gibi teknik sorunlar, analizlerin

güvenilirliğini önemli ölçüde azaltabilmektedir<sup>4</sup>. Bu tür teknik aksaklıklar, genetik test sürecinde kullanılan short tandem repeat (STR) veya single nucleotide polymorphism (SNP) markerları eşliğinde gerçekleştirilen haplotip analizlerinde saptanamadığı takdirde, hatalı tanıya yol açabilmektedir<sup>5</sup>.

IVF ve genetik laboratuvarlarındaki tüm süreçlerde oluşabilecek bu hatalar, PGT testlerinin klinik uygulamalardaki güvenilirliğini ve kabul edilebilirliğini olumsuz yönde etkilemektedir. Bu bağlamda, IVF laboratuvarlarında biyopsi ve tüpleme yöntemlerinin küresel hasta hizmetlerinde standardize edilerek uygulanması büyük önem taşımaktadır<sup>6,7</sup>. Ayrıca, özellikle monogenik hastalıkların taranmasına yönelik PGT-M uygulamalarında ve laboratuvar içi geliştirilen (in-house) testlerin uygulandığı genetik laboratuvarlarda, yeni nesil dizileme (NGS) tabanlı analizlerle standardizasyonun sağlanması ve süreçlerin otomatize edilmesi, bu tartışmaların temelinde yer alan teknik ve biyolojik değişkenliğin azaltılmasına önemli katkı sağlayacaktır<sup>8</sup>.

Bir uygulamanın sık ve çok sayıda yapılması, karşılaşılan olumsuzluklara yönelik “sorun giderme” süreçleri sayesinde zamanla optimize olmakta, aynı zamanda uygulamayı yapan personelin deneyimi ve becerisinin artması sayesinde

<sup>1</sup> Prof. Dr., Mikrogen Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi, Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD., evrimunsal@mikrogenlab.com, ORCID iD: 0000-0002-3965-7347

DOI: 10.37609/akya.3886. c5078

1. Örnekler 0,2 ul lik pcr tüplerinin stabil bir şekilde taşınmasını sağlayan özel taşıma kutusuna (Şekil 9) yerleştirilir.
2. Kutu içerisinde tüplerin sabitlenmesi için siyah sünger ped, kapak ile tüpler arasına yerleştirilerek kutu kapatılır (Şekil 10)
3. Taşıma kutusu karton kılıf içerisine yerleştirilir ve hasta bilgilerinin yer aldığı etiket yapıştırılır. Gönderi zamanına kadar örnekler -20 °C’ de saklanır. Gönderi sırasında kutu dondurularak saklanmış iki buz aküsü arasına yerleştirilir ve genetik tanı merkezi tarafından gönderilmiş olan “Biyolojik Materyal Taşıma Çantasına” koyularak gönderilir.

## KAYNAKLAR

1. Morales C. Current applications and controversies in preimplantation genetic testing for aneuploidies (PGT-A) in in vitro fertilization. *Reproductive Sciences* 2024;31(1):66–80. <https://doi.org/10.1007/s43032-023-01301-0>
2. Tikhonov AV, Krapivin MI, Malysheva OV, et al. Re-examination of PGT-A detected genetic pathology in compartments of human blastocysts: a series of 23 cases. *Journal of Clinical Medicine* 2024;13(11):3289. <https://doi.org/10.3390/jcm13113289>
3. Wells D, Alfarawate S, Taylor SA, et al. Evidence that differences between embryology laboratories can influence the rate of mitotic errors, leading to increased chromosomal mosaicism, with significant implications for IVF success rates. *Human Reproduction* 2016;31:125.
4. Wilton L, Thornhill A, Traeger-Synodinos J, et al. The causes of misdiagnosis and adverse outcomes in PGD. *Human Reproduction* 2009;24(5):1221–1228. <https://doi.org/10.1093/humrep/den488>
5. ESHRE PGT-M Working Group, Carvalho F, Moutou C, et al. ESHRE PGT Consortium good practice recommendations for the detection of monogenic disorders. *Human Reproduction Open* 2020;2020(3):hoaa018. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa018>
6. Tan C, Wang X, Zou P, et al. Impact of blastocyst grading and blastocyst biopsy dates on the clinical outcomes of patients undergoing preimplantation genetic testing. *Frontiers in Endocrinology* 2024;15:1427922. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1427922>
7. Salame A, Dahdouh EM, Zhaffal M, et al. Embryos with “No Result” after PGT-A: a retrospective analysis of causative factors. *Obstetrics and Gynecology International* 2025;2025:4043963. <https://doi.org/10.1155/ogi/4043963>
8. Casper RF. PGT-A: Houston, we have a problem. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 2023;40(10):2325–2332. <https://doi.org/10.1007/s10815-023-02913-w>
9. Chang HJ, Liu X, Treff NR, et al. Discrepancy in PGT-A results among different genetic reference laboratories: how accurate are the results and are we discarding euploid embryos? *Fertility and Sterility* 2018;110(4):e407–e408. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.07.1169>
10. Basar M, Unsal E, Ergun Y. Embryology with precision: effective quality control in the in vitro fertilization laboratory. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology* 2024;36(3):200–207. <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000945>
11. Bo L, Dong F, Wu Z, et al. A method for determining potential parental contamination: linkage disequilibrium-based log-likelihood ratio analysis for IVF-PGT. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2024;22(1):129. <https://doi.org/10.1186/s12958-024-01300-z>
12. Capalbo A, Ubaldi FM, Cimadomo D, et al. Consistent and reproducible outcomes of blastocyst biopsy and aneuploidy screening across different biopsy practitioners: a multicentre study involving 2586 embryo biopsies. *Human Reproduction* 2016;31(1):199–208. <https://doi.org/10.1093/humrep/dev294>
13. Popovic M, Borot L, Lorenzon AR, et al. Implicit bias in diagnosing mosaicism amongst preimplantation genetic testing providers: results from a multicenter study of 36,395 blastocysts. *Human Reproduction* 2024;39(1):258–274. <https://doi.org/10.1093/humrep/dead213>
14. Xu J, Chen Z, Li M, et al. Biopsy vs comprehensive embryo/blastocyst analysis: a closer look at embryonic chromosome evaluation. *Human Reproduction Open* 2025;2025(2):hoaf013. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoaf013>
15. Osman EK, Neal SA, Tieg AW, et al. Consistency in rates of diagnosis of embryonic mosaicism, segmental abnormalities, and “no call” results among experienced embryologists performing preimplantation genetic testing for aneuploidy. *F&S Reports* 2020;1(2):119–124. <https://doi.org/10.1016/j.xfre.2020.05.005>
16. Liu S, Chen Z, Liang Y, et al. Optimization of tubing method of biopsy samples during preimplantation genetic testing. *Advances in Clinical and Experimental Medicine* 2020;29(11):1355–1361. <https://doi.org/10.17219/acem/127679>
17. McCord B, Pionzio A, Thompson R. *Analysis of the Effect of a Variety of PCR Inhibitors on the Amplification of DNA Using Real Time PCR, Melt Curves and STR Analysis* (1st ed.). Washington, D.C.: U.S. Department of Justice, National Criminal Justice Reference Service; 2015.
18. Coll L, Parriego M, Carrasco B, et al. The effect of trophectoderm biopsy technique and sample handling on artefactual mosaicism. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 2022;39(6):1333–1340. <https://doi.org/10.1007/s10815-022-02453-9>

19. Vaiarelli A, Zacà C, Spadoni V, et al. Clinical and laboratory key performance indicators in IVF: a consensus between the Italian Society of Fertility and Sterility and Reproductive Medicine (SIFES-MR) and the Italian Society of Embryology, Reproduction and Research (SIERR). *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 2023;40:1479–1494. <https://doi.org/10.1007/s10815-023-02792-1>
20. García-Pascual CM, Navarro-Sánchez L, Navarro R, et al. Optimized NGS approach for detection of aneuploidies and mosaicism in PGT-A and imbalances in PGT-SR. *Genes* 2020;11(7):724. <https://doi.org/10.3390/genes11070724>

*Volkan BALTACI*<sup>1</sup>  
*Elif ÜNSAL*<sup>2</sup>

## ÜREME GENETİĞİNDE KULLANILAN TESTLER VE TEKNOLOJİLER

Dünyanın ilk tüp bebeği Louise Brown, 25 Temmuz 1978 tarihinde İngiltere'de dünyaya geldi. Bu demektir ki insan için bu teknoloji yaklaşık yarım asırdır mevcuttur, fakat geldiğimiz noktada ilk zamanlarıyla kıyaslanmayacak ölçüde ilerlemiş ve zenginleştirilmiş bir teknoloji haline almıştır. Yardımlı Üreme Teknolojileri (ART) gerek yumurtlama tedavisi ilaçları ve klinik uygulamalar bakımından ve gerekse laboratuvar uygulamaları bakımından birçok kayda değer gelişmeye sahne olmuştur. En dikkat çekici gelişmeler arasında sperm hücresinin yumurtaya mikroenjeksiyonu (ICSI), embriyo, gamet hücrelerinin dondurulmaya başlanması ve embriyoların genetik testlerinin yapılabilmesi (PGT) sayılabilir. Üreme genetiğinde uygulanacak testler infertil çiftlerde tanısız testler olabileceği gibi, bazen genetik risklerin tespit edilip bertaraf edilmesine yönelik testler ya da tüp bebek başarısını arttırmaya yönelik testler de olabilmektedir.

Üreme genetiğinde hangi testin kullanılacağı hastanın problemine spesifik olarak değişmektedir. Klinik olarak tespit edilmiş bir hastalık mevcut ise doğrudan hastalığa spesifik tanı test-

lerinin kullanılması en uygun seçenektir. Net bir ön tanı bulunmadığı durumlarda tarama testlerine veya birden çok hastalık ya da geni içeren test panellerine ihtiyaç duyulur. Tanı testlerinden amaçlanan parametreler;

- Teşhisin konulması
- Prognozun tayini
- Tekrar riskinin belirlenmesi
- Diğer aile bireylerinin risklerinin ve durumlarının değerlendirilmesi
- Genetik danışmanlığın doğru bir şekilde verilmesinin sağlanmasıdır.

Belirlenmiş bir ön tanının bulunmadığı durumlarda "tarama testleri" önerilir. Tarama testleri hem kişinin kendisine ait hem de doğacak çocuklarına ait riskleri ortaya koymak üzere dizayn edilmiş testlerdir. Tarama testleri mevcut bir mutasyonu ortaya çıkarabileceği gibi bir hastalığın göstergesi olan bir biyokimyasal markerin varlığını da ortaya koyabilir. Ancak tarama testleri ile tespit edilen bu mutasyon ya da biyobelirteçler, doğrudan mutasyon analizleri, kromozom analizleri veya diğer genetik testler ile teyit edilmelidirler. Bu testler arasında "taşıyıcı tarama testi" (carrier screening test), "prenatal tarama testi" (prenatal screening test) ve "yeni-doğan tarama testi" (newborn screening test)

<sup>1</sup> Prof. Dr., Tıbbi Genetik Uzmanı, GenART Tüp Bebek Merkezi Klinik Direktörü, volkanbaltaci@yahoo.com, ORCID ID: 0000-0002-6626-8208

<sup>2</sup> Uzm. Embriyolog, GenART Tüp Bebek Merkezi Embriyoloji Laboratuvar Sorumlusu, Elifren59@hotmail.com

rildiğinde mozaiklik oranı bunun çok üzerinde ve geniş bir aralıkta (%30-85) tespit edilmektedir. Ancak son yıllarda çok sayıda mozaik embriyo transferini inceleyen çalışmalar bu mozaikliklerin bir takım dış faktörlerden veya biyolojik limitasyonlardan etkilenebildiğini ortaya koymuştur (28). Örneğin biyopsi örneğinde çok sayıda veya tam tersine az sayıda hücre alınması yanlış pozitif sonuçlara yani gerçek olmayan mozaik mozaik monozomilere veya trizomilere sebebiyet vermektedir. Aynı çalışmada aşağıdaki faktörlerin bu tür hatalı değerlendirmelere sebep olabileceği ön görülmüştür. Bunlar arasında amplifikasyon yöntemlerindeki farklılıklar, uygulanan laboratuvar yöntemlerindeki farklılıklar, kontaminasyon, uygulanan embriyo biyopsi metodu, analizde kullanılan referans aralıkları gibi yer almaktadır. Mozaikliğin yönetilmesi konusunda SNP analizlerinin çok büyük önemi olduğu açıktır. Bu çerçevede gerçek mozaikliğin artefaktlardan ayrılması ve mozaik embriyoların takibi konusunda bazı konular önem arz etmektedir. Biyopsi ile en az 5 hücre alınmalıdır, (5-10 hücre) mozaiklik oranı düşük olan embriyoların transfer edilmesi önceliklendirilmelidir. Segmental mozaik embriyoların transferini önerilmeli ancak rekombinant mikrodelyasyon sendromu riski göz önünde bulundurulmalı ve bu vakalar için doğum öncesi mikroarray doğrulaması mutlaka yapılmalıdır. Mozaikliğin her bir kromozoma spesifik olarak değişen risk skoru bulunmaktadır. Buna göre IUGR riski olan 2, 7 ve 16. Kromozomlara ait mozaiklikler, canlı doğum sendromları bakımından 13, 18 ve 21. Kromozomlara ve UPD riski bakımından 6, 7, 11, 14 ve 15. Kromozomlara ait mozaikliklerde embriyoların transferi ekstra risk getirmektedir. Bunların transfer edilmesi önerilmemeli veya genetik danışmanlık verilerek hastadan onam alınmak ve prenatal takip yapılmak kaydı ile transferi sağlanmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Dohle GR, Halley DJ, Van Hemel JO, van den Ouwel AM, Pieters MH, Weber RF, Govaerts LC. Genetic risk factors in infertile men with severe oligozoospermia and azoospermia. *Hum Reprod.* 2002 Jan;17(1):13-6
2. Hook EB Exclusion of chromosomal mosaicism tables of 90%, 95% and 99% confidence limits and comments on use. *Am J Hum Genet.* 1977 Jan;29(1):94-7
3. Warburton D. De novo balanced chromosome rearrangements and extra marker chromosomes identified at prenatal diagnosis: clinical significance and distribution of breakpoints. *Am J Hum Genet.* 1991 Nov;49(5):995-1013
4. Delhanty JD and Wells D Preimplantation genetic diagnosis: an alternative to prenatal diagnosis. *Expert Rev Mol Diagn* (2002) 2,395-399
5. Verlinsky Y and Kuliev A. Current status of preimplantation diagnosis for single gene disorders. *Reprod Biomed Online* (2003) 7,145-150
6. Handyside AH, Lesko JG, Tarin JJ et al. Birth of a normal girl after in vitro fertilization and preimplantation diagnostic testing for cystic fibrosis. *N Engl J Med* (1992) 327,905-909
7. Verlinsky Y, Rechitsky S, Schoolcraft W et al. Preimplantation diagnosis for Fanconi anemia combined with HLA matching. *J Am Med Assoc* (2001) 285,3130-3133
8. Verlinsky Y, Kuliev A.; *Practical Preimplantation Genetic Diagnosis* Springer, First ed. London, 2005, 29-86
9. Helderman-van den Enden AT, de Jong R, den Dunnen JT, Houwing-Duistermaat JJ, Kneppers AL, Ginjaar HB, Breuning MH, Bakker E. Recurrence risk due to germ line mosaicism: Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Clin Genet.* 2009 May;75(5):465-72. doi: 10.1111/j.1399-0004.2009.01173.x. PMID: 19475718.
10. Bernardino Gomes TM, Ng YS, Pickett SJ, Turnbull DM, Vincent AE. Mitochondrial DNA disorders: from pathogenic variants to preventing transmission. *Hum Mol Genet.* 2021;30(R2):R245-r53.30
11. Hellebrekers DM, Wolfe R, Hendrickx AT, de Coe IF, de Die CE, Geraedts JP, et al. PGD and heteroplasmic mitochondrial DNA point mutations: a systematic review estimating the chance of healthy offspring. *Hum Reprod Update.* 2012;18(4):341-9.
12. ACOG 2019, Hereditary Cancer Syndromes and Risk Assessment: ACOG COMMITTEE OPINION, Number 793. *Obstet Gynecol.* 2019 Dec;134(6):e143-e149. doi: 10.1097/AOG.0000000000003562. PMID: 31764758.
13. Kalia SS, Adelman K, Bale SJ, Chung WK, Eng C, Evans JP, Herman GE, Hufnagel SB, Klein TE, Korf BR, McKelvey KD, Ormond KE, Richards CS, Vlangos CN, Watson M, Martin CL, Miller DT. Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2.0): a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med.* 2017 Feb;19(2):249-255. doi: 10.1038/gim.2016.190. Epub 2016 Nov 17. Erratum in: *Genet Med.* 2017 Apr;19(4):484.

14. Porto A, Gaber Caffrey R, Crowley-Matoka M, Spencer S, Li M, Propst L. Offering preimplantation genetic testing for monogenic disorders (PGT-M) for conditions with reduced penetrance or variants of uncertain significance: Ethical insight from U.S. laboratory genetic counselors. *J Genet Couns.* 2022 Feb;31(1):261-268. doi: 10.1002/jgc4.1482. Epub 2021 Aug 4. PMID: 34347921.
15. Wilton L. Preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy screening in early Human embryos: a review. *Prenat Diagn* 2002;22:512-8
16. Twisk M, Mastenbroek S, van Wely M, Heineman MJ, van der Veen F, Repping S. Preimplantation genetic screening for abnormal number of chromosomes (aneuploidies) in in vitro fertilisation or intracytoplasmic sperm injection. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;1:CD005291
17. Gianaroli L, Magli C, Ferraretti A and Munne' S. Preimplantation diagnosis for aneuploidies in patients undergoing in vitro fertilization with poor prognosis: identification of the categories for which it should be proposed. *Fertil Steril* (1999) 72,837-844.
18. Montag M, van der Ven K, Dorn C, vander Ven H. Outcome of laser-assisted polar body biopsy and aneuploidy testing. *Reprod Biomed Online* 2004;9:425-9
19. Munne' S, Magli C, Cohen J, Morton P, Sadowy S, Gianaroli L, Tucker M, Marquez C, Sable D, Ferraretti AP, Massey JB and Scott R. Positive outcome after preimplantation diagnosis of aneuploidy in human embryos. *Hum Reprod* (1999) 14,2191-2199
20. Munne' S, Sandalinas M, Escudero T, Velilla E, Walsley R, Sadowy S, Cohen J and Sable D. Improved implantation after preimplantation genetic diagnosis of aneuploidy. *RBM Online* (2003) 7,91-97
21. Sebastiaan M, Moniek T, Jannie van E, Birgit S, Johanna C et al In Vitro Fertilization with Preimplantation Genetic Screening: *The New England J Medicine*, 2007, July 5, 357;1 (9-17)
22. Greco E, Minasi MG, Fiorentino F. Healthy Babies after Intrauterine Transfer of Mosaic Aneuploid Blastocysts. *N Engl J Med.* 2015 Nov 19;373(21):2089-90. doi: 10.1056/NEJMc1500421. PMID: 26581010.
23. Munné S, Blazek J, Large M, Martinez-Ortiz PA, Nisson H, Liu E, Tarozzi N, Borini A, Becker A, Zhang J, Maxwell S, Grifo J, Babariya D, Wells D, Fragouli E. Detailed investigation into the cytogenetic constitution and pregnancy outcome of replacing mosaic blastocysts detected with the use of high-resolution next-generation sequencing. *Fertil Steril.* 2017 Jul;108(1):62-71.e8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.002. Epub 2017 Jun 1. PMID: 28579407.
24. Spinella F, Fiorentino F, Biricik A, Bono S, Ruberti A, Cotroneo E, Baldi M, Cursio E, Minasi MG, Greco E. Extent of chromosomal mosaicism influences the clinical outcome of in vitro fertilization treatments. *Fertil Steril.* 2018 Jan;109(1):77-83. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.09.025. Epub 2017 Nov 28. PMID: 29191449.
25. Spinner NB, Conlin LK. Mosaicism and clinical genetics. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2014 Dec;166C(4):397-405. doi: 10.1002/ajmg.c.31421. Epub 2014 Nov 25. PMID: 25424979.
26. Wallerstein R, Misra S, Dugar RB, Alem M, Mazzoni R, Garabedian MJ. Current knowledge of prenatal diagnosis of mosaic autosomal trisomy in amniocytes: karyotype/phenotype correlations. *Prenat Diagn.* 2015 Sep;35(9):841-7. doi:10.1002/pd.4620. Epub 2015 Jun 23. PMID: 25976239.
27. Franasiak JM, Forman EJ, Hong KH, Werner MD, Upham KM, Treff NR, Scott RT Jr. The nature of aneuploidy with increasing age of the female partner: a review of 15,169 consecutive trophectoderm biopsies evaluated with comprehensive chromosomal screening. *Fertil Steril.* 2014 Mar;101(3):656-663.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.11.004. Epub 2013 Dec 17.
28. Treff NR, Marin D. The "mosaic" embryo: misconceptions and misinterpretations in preimplantation genetic testing for aneuploidy. *Fertil Steril.* 2021 Nov;116(5):1205-1211. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.06.027. Epub 2021 Jul 23.

Serdar CEYLANER<sup>1</sup>

“Balta ile iğne işi görülmez.”  
Anadolu atasözü

## GİRİŞ

PGT-A bugüne kadar yapılan rehberlere bazı yaygın uygulamalarda *gerçekten işe yarıyor mu bilmiyoruz* şeklinde cümleyle giren nadir testlerden bir tanesi olsa gerek. Bu durum sayısız ve yüksek oranda yanlış kullanımdan kaynaklanmaktadır. Bu nedenle sahada uzun yıllar klinik genetik yapmış birisinin gözünden, gündelik pratikteki bazı deneyimleri de göz önüne alarak bu konuyu tartışmak istedim.

PGT-A'yı sıkıntılı ve bazı endikasyonlarda tartışılır hale getiren en önemli konu, tıbbın her alanında olduğu gibi, etiyojijiyi yeterince araştırmamak ve rehberlerde bazı detayların yeterince bildirilmemesidir.

Bu testin amacının temelde canlı doğum oranlarını artırmak olduğu biliniyor. Anöploidi sık görülen bir embriyo sorunu olduğu için ve özellikle erken gebelik kayıplarında sıkça karşılaşılan bir sorun olduğundan, biraz doğru biraz yanlış bir çıkarımla bu sorundan kaçınmak için, *gebelik oranlarını arttırır* şeklinde bir ön kabul olan bir testtir. Ancak yanlış endikasyonlarla seçilen hastalar nedeniyle, istatistiklerde başarı sulandığı için bazı rehberlerde kuşkulu cümleler bulunmaktadır. Bu yazı, konuya açıklık getirmek için kaleme alınmıştır.

## GENEL BİLGİLER VE KISA TARİHÇE

PGT-A'da amaç, anöploid (eksik veya fazla kromozomlu) embriyoların tespiti ile sağlıklı gebelik şansının artırılmasıdır. Erken dönemdeki düşüklerin en önemli nedeni embriyolardaki kromozom anormallikleridir. Özellikle ileri anne yaşıyla birlikte oositlerdeki mayoz bölünme hataları artar ve embriyo anöploidi oranı belirgin şekilde yükselir. Örneğin 20'li yaşlardaki kadınlarda embriyoların önemli bir kısmı kromozomal olarak normal iken, 40'lı yaşlara yaklaşırken embriyoların çoğu anöploid olabilmektedir. Bu durum, ileri yaştaki hastalarda düşüklerin ve IVF başarısızlıklarının artışıyla açıklanmaktadır.

İlk PGT uygulamaları 1990'larda monogenik hastalıklar için (PGT-M) ve HLA tiplemesi, cinsiyet tayini gibi amaçlarla geliştirilmiştir. Aneuploidi taraması amacıyla PGT-A (önceki adıyla Preimplantasyon Genetik Tarama, PGS) konsepti ise daha sonra ortaya çıkmıştır. Başlangıçta FISH tekniği ile her embriyodan alınan tek bir hücrede sınırlı sayıda (5-10) kromozom incelenerek anöploid embriyoların elenebileceği düşünüldü. Ancak bu “kısmi kromozom taraması” yaklaşımı beklentileri karşılamadı. Yapılan çok merkezli randomize kontrollü çalışmalar, 5-10 kromozomluk FISH taraması sonrası

<sup>1</sup> Prof. Dr., Lokman Hekim Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD., İntergen Genetik ve Nadir Hastalıklar Tanı, Araştırma ve Uygulama Merkezi, serdarceylaner@intergen.com.tr, ORCID ID: 0000-0003-2786-1911

## KAYNAKLAR

1. Practice Committee of the ASRM; Practice Committee of the SART. Use of preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A): a committee opinion. *Fertil Steril*. 2024;122(3):421–434.
2. Brezina PR, Anchan R, Kearns WG. Preimplantation genetic testing for aneuploidy: what technology should you use and what are the differences? *J Assist Reprod Genet*. 2016;33(7):823–832.
3. Bhatt SJ, Marchetto NM, Roy J, Morelli SS, McGovern PG. Pregnancy outcomes following IVF-FET with or without PGT-A in women with recurrent pregnancy loss: a SART-CORS study. *Hum Reprod*. 2021;36(9):2339–2344.
4. European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Recurrent Pregnancy Loss Guideline (Update 2022). ESHRE Guideline; 2023.
5. Murugappan G, Shahine LK, Perfetto CO, Hickok LR, Lathi RB. Intent-to-treat analysis of IVF and preimplantation genetic screening vs. expectant management in patients with unexplained RPL. *Hum Reprod*. 2016;31(8):1668–1674.
6. Sato T, Sugiura-Ogasawara M, Ozawa F, *et al*. Preimplantation genetic testing for aneuploidy: a comparison of live birth rates in patients with recurrent pregnancy loss due to embryonic aneuploidy or recurrent implantation failure. *Hum Reprod*. 2019;34(12):2340–2348.
7. Franasiak JM, Olcha M, Shastri SS, *et al*. Embryonic aneuploidy does not differ among genetic ancestry according to continental origin as determined by ancestry informative markers. *Hum Reprod*. 2016;31(11):2391–2395.
8. Coonen E, Rubio C, Christopikou D, *et al*. ESHRE PGT Consortium good practice recommendations for the detection of structural and numerical chromosomal aberrations. *Hum Reprod Open*. 2020;2020(3):hoz019.
9. Capalbo A, Poli M, Rienzi L, *et al*. Mosaic human embryos and their developmental potential. *Am J Hum Genet*. 2021;108(12):2238–2247.
10. Muñoz E, Bronet F, Lledó B, *et al*. To transfer or not to transfer: the dilemma of mosaic embryos – a narrative review. *Reprod Biomed Online*. 2024;48(3):103664.
11. Grifo JA, McCulloh DH, *et al*. Mosaic embryo transfers: IVF outcomes. *Fertil Steril*. 2021;115(5):1212–1224.
12. Melado L, Lawrenz B, Nogueira D, *et al*. Features of chromosomal abnormalities in relation to consanguinity: analysis of 10,556 blastocysts from IVF/ICSI cycles with PGT-A from consanguineous and non-consanguineous couples. *Sci Rep*. 2023;13:36014. doi: 10.1038/s41598-023-36014-6
13. Aljafari D, Dahdouh EM. Predictive factors of aneuploidy in infertile patients undergoing IVF: a retrospective analysis in a private IVF practice. *Middle East Fertil Soc J*. 2024 (online ahead of print). doi: 10.1186/s43043-024-00172-y

Rıdvan Seçkin ÖZEN<sup>1</sup>

## GİRİŞ

Preimplantasyon genetik testi (PGT), tüp bebek (IVF) uygulamalarında elde edilen embriyolarda tek gen hastalıklarının (PGT-M, monogenik), translokasyon, delesyon/insersiyon veya inversiyon gibi kromozomal yapısal yeni düzenlenimlerin (PGT-SR, structural rearrangement) ve kromozomal sayı artış ya da azalışlarının (PGT-A, anöploidi) analizi için kullanılmaktadır. PGT-A uygulamaları ile hedeflenen klinik fayda, embriyolar arasında sayısal ve yapısal kromozomal anormallik taşımayanların transferi ile uterin implantasyon oranını arttırmak ve fetal düşük oranı azaltmaktır. Geleneksel olarak uygulanan PGT için invaziv yaklaşımla alınan hücre biyopsi örnekleri test edilmekte iken, embriyolardan in-vitro şartlarda içinde buldukları kültür ortamına hücre dışı serbest DNA (cell free DNA, cfDNA) salındığının saptanması üzerine embriyoların blastokist evresindeki harcanmış kültür sıvısının (spent blastocyst media - SBM) invaziv olmayan bir yaklaşımla (noninvaziv PGT, niPGT) alternatif bir genetik materyal kaynağı olabileceği değerlendirilmiştir. NiPGT sonuçları, aynı embriyoya ait trofektoderm, iç hücre kütlesi (inner cell mass, ICM) veya tüm blastokist test sonuçlarıyla karşılaştırılmış ve zaman

içerisinde test materyalinin uygunluğu (bilgi vericilik yönünde yeterli oranda bulunuşu) ve kromozomal ploidi sonuçları yönünden yüksek derecede anlamlı konkordans (uyum) gösteren veriler elde edilmiştir. NiPGT uygulamasında SBM içerisinde embriyoya ait olmayan cfDNA kontaminasyonunun engellemesi ve embriyoya ait cfDNA miktarını en üst düzeye çıkarılması için optimum sürede uzatılmış bir embriyo kültürü zamanına ihtiyaç vardır. Bu bölümde, SBM toplama protokolleri ve bilgi vericilik oranları, SBM örneklerinin referans örnekler ile karşılaştırılmasına dayanan uyum oranları, geleneksel PGT-A ve niPGT-A verilerinin karşılaştırılması, niPGT-A ile elde edilen klinik sonuçlar, transferde embriyo önceliklendirmesi için niPGT-A'nın potansiyel değeri ve SBM cfDNA kullanımındaki kısıtlılıklar ve zorluklar tartışılmıştır.

## PREİMLANTASYON GENETİK TEST İÇİN KULLANILAN BİYOPSİ ÖRNEKLERİ

### (a) - İnvaziv yöntemlerle elde edilen PGT biyopsi örnekleri

PGT amacıyla elde edilen hücre biyopsisi örnekleri invaziv yöntemlerle elde edilen kutup cisimciği (polar body 1 ve 2, pronükleer evre), blas-

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi., İstanbul Genetik Grubu, Beykent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD., ridvanseckinozen@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-1622-1364

DOI: 10.37609/akya.3886. c5081

elde edilirken niPGT-A kullanımı ile bu oranın %61,5'e yükseldiği gösterilmiştir (118). Bu veriler niPGT-A'nın klinik sonuçları geleneksel PGT-A'ya benzer şekilde iyileştirebileceğini ve sadece morfoloji derecelendirmesinden daha iyi klinik yarar sağladığını göstermektedir.

Öploid TE ve öploid/anöploid SBM sonuçlarını birlikte değerlendiren ve implantasyonun devam etmesi ve düşük oranlarını karşılaştıran retrospektif bir çalışmada, öploid TE/öploid SBM sonucu olanlarda implantasyonun devam etmesi oranı %52,9 bulunurken öploid TE/anöploid SBM olanlarda bu oran %16,7 olarak üç kat daha düşük bulunmuştur (39).

Embriyo implantasyonu başarısı hakkında miRNA ifade düzeylerinin (mikroRNA ekspresyonu) prediktif bir değer vermediğini araştıran pilot bir çalışmada, hsa-miR-16-5p ve hsa-miR-92a-3p için farklı ifade düzeyleri saptanmış ve niPGT çalışmasında hem snRNA analizi hem de floresan metabolom analizinin bir değer taşıyabileceği belirtilmiştir (119-120).

## NİPGT UYGULAMASINDA ÖNGÖRÜLEN KLİNİK FAYDALAR, KISITLILIKLAR VE GELECEKTE BEKLENENLER

İnvaziv olmayan PGT-A, özellikle invaziv yöntemlerin tercih edilmediği ya da yasal düzenlemelerin ve/veya etik kısıtlamaların (121,122) bulunduğu durumlarda hastalara yardımcı olabilecek alternatif bir yaklaşımdır.

Geleneksel PGT-A için gerekli ekipmanı olmayan IVF laboratuvarları için niPGT-A bir seçenek olabilir. NiPGT-A uygulayacak merkezlerin SBM cfDNA miktarının arzulanan düzeye çıkarıldığı protokol değişikliklerini uygulayarak ve maternal/ekzojen kontaminasyon riskinin azaltıldığı önlemleri alarak bir doğrulama aşamasını tamamlamaları önemlidir.

NiPGT-A'nın transfer için en iyi embriyonun seçilmesinde bir embriyo önceliklendirme imkanı sunarak sadece morfolojik değerlendirme ile

elde edilen klinik sonuçları iyileştirme potansiyeli bulunmaktadır. SBM örneklerinin bilgi vericilik değerleri ve referans örnekler ile olan uyum oranları hakkında nesnel ve geçerli veriler elde edilmiş olmasına karşın niPGT-A'nın klinik olarak daha yaygın uygulanabilmesi amacıyla daha fazla klinik çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır. Klinisyenlerin niPGT-A'nın hangi hastalarda klinik fayda sağlayabileceği ve sonuçların yorumlanması hakkında bilgilendirilmesi ve kılavuzların hazırlanması gerekmektedir (123,124).

Tek gen hastalıkları için niPGT-M kullanılması tercih edilmemektedir çünkü en minimum düzeydeki maternal kontaminasyon miktarı genetik analiz sonuçlarını doğrudan etkileyecek ve yanlış pozitif sonuçlar alınabilecektir. Yapısal yeniden düzenlemeler (niPGT-SR) için araştırmalar az sayıda kalmıştır ve NGS platformlarının cfDNA'ya uyarlanmış DNA dizileme ve biyoinformatik değerlendirme şekli ve güven aralığı kapasitesinin belirlenmesi gereklidir. Gelecekte SBM sekretomunda DNA gen analizleri, mRNA ve microRNA transkriptom verileri, protein ve enzim aktivitelerinin proteomiks değerleri ve de lipid-karbonhidrat-aminoasit düzeyleri (metabolomiks) niPGT sonuçları ile birlikte değerlendirilerek embriyo için daha kapsamlı bir profil elde edilmesi hedeflenmektedir (125,126).

## KAYNAKLAR

1. Verlinsky Y, Cieslak J, Ivakhnenko V, et al. Prepregnancy genetic testing for age-related aneuploidies by polar body analysis. *Genet Test*. 1997-1998;1(4): 231-235. doi: 10.1089/gte.1997.1.231
2. Montag M, Köster M, Strowitzki T, et al. Polar body biopsy. *Fertil Steril*. 2013;100(3): 603-607. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.05.053
3. Ray PF, Kaeda JS, Bingham J, et al. Preimplantation genetic diagnosis of beta-thalassaemia major. *Lancet*. 1996;347(9016): 1696. doi: 10.1016/s0140-6736(96)91524-x
4. Harton GL, Magli MC, Lundin K, et al. ESHRE PGD Consortium/Embryology Special Interest Group--best practice guidelines for polar body and embryo biopsy for preimplantation genetic diagnosis/screening (PGD/PGS). *Hum Reprod*. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) PGD Consortium/Embryology Special Interest Group;

- 2011;26(1): 41-46. doi: 10.1093/humrep/deq265
5. Cimadomo D, Capalbo A, Ubaldi FM, et al. The Impact of Biopsy on Human Embryo Developmental Potential during Preimplantation Genetic Diagnosis. *Biomed Res Int.* 2016;2016: 7193075. doi: 10.1155/2016/7193075
  6. Milachich T. New advances of preimplantation and prenatal genetic screening and noninvasive testing as a potential predictor of health status of babies. *Biomed Res Int.* 2014;2014: 306505. doi: 10.1155/2014/306505
  7. Munné S, Gianaroli L, Tur-Kaspa I, et al. Substandard application of preimplantation genetic screening may interfere with its clinical success. *Fertil Steril.* 2007;88(4): 781-784. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.08.002
  8. Scott RT Jr, Upham KM, Forman EJ, et al. Cleavage-stage biopsy significantly impairs human embryonic implantation potential while blastocyst biopsy does not: a randomized and paired clinical trial. *Fertil Steril.* 2013;100(3): 624-630. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.04.039
  9. Zhang S, Luo K, Cheng D, et al. Number of biopsied trophoctoderm cells is likely to affect the implantation potential of blastocysts with poor trophoctoderm quality. *Fertil Steril.* 2016;105(5): 1222-1227 doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.01.011
  10. Munné S, Weier HU, Grifo J, et al. Chromosome mosaicism in human embryos. *Biol Reprod.* 1994;51(3): 373-379. doi: 10.1095/biolreprod51.3.373
  11. Delhanty JD. Preimplantation diagnosis. *Prenat Diagn.* 1994;14(13): 1217-1227. doi: 10.1002/pd.1970141307
  12. Taylor TH, Gitlin SA, Patrick JL, et al. The origin, mechanisms, incidence and clinical consequences of chromosomal mosaicism in humans. *Hum Reprod Update.* 2014;20(4): 571-581. doi: 10.1093/humupd/dmu016
  13. McCoy RC. Mosaicism in Preimplantation Human Embryos: When Chromosomal Abnormalities Are the Norm. *Trends Genet.* 2017;33(7): 448-463. doi: 10.1016/j.tig.2017.04.001
  14. Vera-Rodriguez M, Rubio C. Assessing the true incidence of mosaicism in preimplantation embryos. *Fertil Steril.* 2017;107(5): 1107-1112. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.03.019
  15. Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet.* 1997;350(9076): 485-487. doi: 10.1016/S0140-6736(97)02174-0
  16. Traver S, Assou S, Scalici E, et al. Cell-free nucleic acids as non-invasive biomarkers of gynecological cancers, ovarian, endometrial and obstetric disorders and fetal aneuploidy. *Hum Reprod Update.* 2014;20(6): 905-923. doi: 10.1093/humupd/dmu031
  17. Assou S, Ait-Ahmed O, El Messaoudi S, et al. Non-invasive pre-implantation genetic diagnosis of X-linked disorders. *Med Hypotheses.* 2014;83(4): 506-508. doi: 10.1016/j.mehy.2014.08.019
  18. Palini S, Galluzzi L, De Stefani S, et al. Genomic DNA in human blastocoele fluid. *Reprod Biomed Online.* 2013;26(6): 603-610. doi:10.1016/j.rbmo.2013.02.012
  19. Lane M, Zander-Fox DL, Hamilton H, et al. Ability to detect aneuploidy from cell free DNA collected from media is dependent on the stage of development of the embryo. *Fertil Steril.* 2017;108(3) Supplement : E61. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.07.192
  20. Kakourou G, Mamas T, Vrettou C, et al. An Update on Non-invasive Approaches for Genetic Testing of the Preimplantation Embryo. *Curr Genomics.* 2022;23(5): 337-352. doi: 10.2174/1389202923666220927111158
  21. Gianaroli L, Magli MC, Pomante A, et al. Blastocentesis: a source of DNA for preimplantation genetic testing. Results from a pilot study. *Fertil Steril.* 2014;102(6): 1692-1699. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.08.021
  22. Vera-Rodriguez M, Diez-Juan A., Jimenez-Almazan J et al. Origin and composition of cell-free DNA in spent medium from human embryo culture during preimplantation development. *Hum. Reprod.* 2018;33(4): 745-756. doi: 10.1093/humrep/dey028
  23. Hammond ER, McGillivray BC, Wicker SM, et al. Characterizing nuclear and mitochondrial DNA in spent embryo culture media: genetic contamination identified. *Fertil Steril.* 2017;107(1): 220-228 doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.10.015
  24. Capalbo A, Romanelli V, Patassini C, et al. Diagnostic efficacy of blastocoel fluid and spent media as sources of DNA for preimplantation genetic testing in standard clinical conditions. *Fertil Steril.* 2018;110(5): 870-879 doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.05.031. Erratum in: *Fertil Steril.* 2019;111: 194. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.10.029
  25. Hardy K, Spanos S, Becker D, et al. From cell death to embryo arrest: mathematical models of human preimplantation embryo development. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(4): 1655-1660. doi: 10.1073/pnas.98.4.1655
  26. Vyas P, Balakier H, Librach CL. Ultrastructural identification of CD9 positive extracellular vesicles released from human embryos and transported through the zona pellucida. *Syst Biol Reprod Med.* 2019;65(4): 273-280. doi: 10.1080/19396368.2019.1619858
  27. Veraguas D, Aguilera C, Henriquez C et al. Evaluation of extracellular vesicles and gDNA from culture medium as a possible indicator of developmental competence in human embryos. *Zygote.* 2021;29(2): 138-149. doi: 10.1017/S0967199420000593
  28. Domingo-Muelas A, Skory RM, Moverley AA, et al. Human embryo live imaging reveals nuclear DNA shedding during blastocyst expansion and biopsy. *Cell.* 2023;186(15): 3166-3181. doi: 10.1016/j.cell.2023.06.003
  29. Navarro-Sánchez L., Ocali O., García-Pascual C., et al. High concordance of the embryonic cell-free DNA with the inner cell mass: Impact of blastocyst quality, patient age and mode of fertilization. *Hum. Reprod.* 2022; (37) Supplement, P-551. doi.org/10.1093/humrep/deac107.509
  30. Chen Y, Gao Y, Jia J, et al. DNA methylome reveals cellular origin of cell-free DNA in spent medium of human preimplantation embryos. *J Clin Invest.* 2022;131(12): e146051. doi: 10.1172/JCI146051
  31. Kuznyetsov V, Madjunkova S, Antes R, et al. Evaluation of a novel non-invasive preimplantation genetic screening approach. *PLoS One.* 2018;13(5): e0197262. doi: 10.1371/journal.pone.0197262

32. Minasi MG, Fabozzi G, Casciani V, et al. Improved blastocyst formation with reduced culture volume: comparison of three different culture conditions on 1128 sibling human zygotes. *J Assist Reprod Genet.* 2015;32(2): 215-220. doi: 10.1007/s10815-014-0399-5
33. Leaver M, Wells D. Non-invasive preimplantation genetic testing (niPGT): the next revolution in reproductive genetics? *Hum Reprod Update.* 2020;26(1): 16-42. doi: 10.1093/humupd/dmz033
34. Xu J, Fang R, Chen L, et al. Noninvasive chromosome screening of human embryos by genome sequencing of embryo culture medium for in vitro fertilization. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016;113(42): 11907-11912. doi: 10.1073/pnas.1613294113
35. Shamonki MI, Jin H, Haimowitz Z, et al. Proof of concept: preimplantation genetic screening without embryo biopsy through analysis of cell-free DNA in spent embryo culture media. *Fertil Steril.* 2016;106(6): 1312-1318. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.07.1112
36. Ho JR, Arrach N, Rhodes-Long K, et al. Pushing the limits of detection: investigation of cell-free DNA for aneuploidy screening in embryos. *Fertil Steril.* 2018;110(3): 467-475 doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.03.036
37. Huang L, Bogale B, Tang Y, et al. Noninvasive preimplantation genetic testing for aneuploidy in spent medium may be more reliable than trophoctoderm biopsy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019;116(28): 14105-14112. doi: 10.1073/pnas.1907472116
38. Yeung QSY, Zhang YX, Chung JPW, et al. A prospective study of non-invasive preimplantation genetic testing for aneuploidies (NiPGT-A) using next-generation sequencing (NGS) on spent culture media (SCM). *J Assist Reprod Genet.* 2019;36(8): 1609-1621. doi: 10.1007/s10815-019-01517-7
39. Rubio C, Rienzi L, Navarro-Sánchez L, et al. Embryonic cell-free DNA versus trophoctoderm biopsy for aneuploidy testing: concordance rate and clinical implications. *Fertil Steril.* 2019;112(3): 510-519. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.04.038
40. Rubio C, Navarro-Sánchez L, García-Pascual CM, et al. Multicenter prospective study of concordance between embryonic cell-free DNA and trophoctoderm biopsies from 1301 human blastocysts. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(5): 751.e1-751.e13. doi: 10.1016/j.ajog.2020.04.035
41. Lledo B, Morales R, Ortiz JA, et al. Consistent results of non-invasive PGT-A of human embryos using two different techniques for chromosomal analysis. *Reprod Biomed Online.* 2021;42(3): 555-563. doi: 10.1016/j.rbmo.2020.10.021
42. Feichtinger M, Vaccari E, Carli L, et al. Non-invasive preimplantation genetic screening using array comparative genomic hybridization on spent culture media: a proof-of-concept pilot study. *Reprod Biomed Online.* 2017;34(6): 583-589. doi: 10.1016/j.rbmo.2017.03.015
43. Li P, Song Z, Yao Y, et al. Preimplantation Genetic Screening with Spent Culture Medium/Blastocoel Fluid for in Vitro Fertilization. *Sci Rep.* 2018;8(8): 9275. doi: 10.1038/s41598-018-27367-4
44. Jiao J, Shi B, Sagnelli M, et al. Minimally invasive preimplantation genetic testing using blastocyst culture medium. *Hum Reprod.* 2019;34(7): 1369-1379. doi: 10.1093/humrep/dez075
45. Fang R, Yang W, Zhao X, et al. Chromosome screening using culture medium of embryos fertilised in vitro: a pilot clinical study. *J Transl Med.* 2019;17(1): 73. doi: 10.1186/s12967-019-1827-1
46. Hassold T, Hunt P. To err (meiotically) is human: the genesis of human aneuploidy. *Nat Rev Genet.* 2001;2(4): 280-291. doi: 10.1038/35066065
47. Cimadomo D, Fabozzi G, Vaiarelli A, et al L. Impact of Maternal Age on Oocyte and Embryo Competence. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:327. doi: 10.3389/fendo.2018.00327
48. Hall H, Hunt P, Hassold T. Meiosis and sex chromosome aneuploidy: how meiotic errors cause aneuploidy; how aneuploidy causes meiotic errors. *Curr Opin Genet Dev.* 2006;16(3): 323-329. doi: 10.1016/j.gde.2006.04.011
49. Franasiak JM, Forman EJ, Hong KH, et al. Aneuploidy across individual chromosomes at the embryonic level in trophoctoderm biopsies: changes with patient age and chromosome structure. *J Assist Reprod Genet.* 2014;31(11): 1501-1509. doi: 10.1007/s10815-014-0333-x
50. Rodrigo L, Mateu E, Mercader A, et al. New tools for embryo selection: comprehensive chromosome screening by array comparative genomic hybridization. *Biomed Res Int.* 2014;2014: 517125. doi: 10.1155/2014/517125
51. Capalbo A, Ubaldi FM, Cimadomo D, et al. Consistent and reproducible outcomes of blastocyst biopsy and aneuploidy screening across different biopsy practitioners: a multicentre study involving 2586 embryo biopsies. *Hum Reprod.* 2016;31(1): 199-208. doi: 10.1093/humrep/dev294
52. Rubio A, Rodrigo L, Simón C. Chromosome abnormalities in human embryos. *Reproduction* 2020; 160(5): 33-44. doi: https://doi.org/10.1530/REP-20-0022
53. Gabriel AS, Hassold TJ, Thornhill AR, et al. An algorithm for determining the origin of trisomy and the positions of chiasmata from SNP genotype data. *Chromosome Res.* 2011;19(2): 155-163. doi: 10.1007/s10577-010-9181-4
54. Lu S, Zong C, Fan W, et al. Probing meiotic recombination and aneuploidy of single sperm cells by whole-genome sequencing. *Science.* 2012;338(6114): 1627-1630. doi: 10.1126/science.1229112
55. Wang J, Fan HC, Behr B, et al. Genome-wide single-cell analysis of recombination activity and de novo mutation rates in human sperm. *Cell.* 2012;150(2): 402-412. doi: 10.1016/j.cell.2012.06.030
56. Jimbo M, Kunisaki J, Ghaed M, et al. Fertility in the aging male: a systematic review. *Fertil Steril.* 2022;118(6): 1022-1034. doi: 10.1016/j.fertnstert.2022.10.035
57. Konstantinidis M, Prates R, Goodall NN, et al. Live births following Karyomapping of human blastocysts: experience from clinical application of the method. *Reprod Biomed Online.* 2015;31(3): 394-403. doi:

- 10.1016/j.rbmo.2015.05.018
58. Asim A, Kumar A, Muthuswamy S, et al. "Down syndrome: an insight of the disease". *J Biomed Sci.* 2015;22(1): 41. doi: 10.1186/s12929-015-0138-y
  59. Alfarawati S, Fragouli E, Colls P, et al. The relationship between blastocyst morphology, chromosomal abnormality, and embryo gender. *Fertil Steril.* 2011;95(2): 520-524. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.04.003
  60. Capalbo A, Rienzi L, Cimadomo D, et al. Correlation between standard blastocyst morphology, euploidy and implantation: an observational study in two centers involving 956 screened blastocysts. *Hum Reprod.* 2014 ;29(6): 1173-1181. doi: 10.1093/humrep/deu033
  61. Swain JE. Could time-lapse embryo imaging reduce the need for biopsy and PGS? *J Assist Reprod Genet.* 2013;30(8): 1081-1090. doi: 10.1007/s10815-013-0048-4
  62. Rubio C, Bellver J, Rodrigo L, et al. In vitro fertilization with preimplantation genetic diagnosis for aneuploidies in advanced maternal age: a randomized, controlled study. *Fertil Steril.* 2017;107(5): 1122-1129. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.03.011
  63. Munné S, Kaplan B, Frattarelli JL, et al; STAR Study Group. Preimplantation genetic testing for aneuploidy versus morphology as selection criteria for single frozen-thawed embryo transfer in good-prognosis patients: a multicenter randomized clinical trial. *Fertil Steril.* 2019;112(6): 1071-1079 doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.07.1346. Epub 2019 Sep 21
  64. Lee E, Chambers GM, Hale L, et al. Assisted reproductive technology (ART) cumulative live birth rates following preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy (PGD-A) or morphological assessment of embryos: A cohort analysis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2018;58(5): 525-532. doi: 10.1111/ajo.12756
  65. Mastenbroek S, Twisk M, van der Veen F, et al. Preimplantation genetic screening: a systematic review and meta-analysis of RCTs. *Hum Reprod Update.* 2011;17(4): 454-66. doi: 10.1093/humupd/dmr003 Erratum in: *Hum Reprod Update.* 2013 ;19(2): 206
  66. Somigliana E, Busnelli A, Paffoni A, et al. Cost-effectiveness of preimplantation genetic testing for aneuploidies. *Fertil Steril.* 2019;111(6): 1169-1176. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.01.025
  67. Neal SA, Morin SJ, Franasiak JM, et al. Preimplantation genetic testing for aneuploidy is cost-effective, shortens treatment time, and reduces the risk of failed embryo transfer and clinical miscarriage. *Fertil Steril.* 2018;110(5): 896-904. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.06.021
  68. Fiorentino F, Biricik A, Bono S, et al. Development and validation of a next-generation sequencing-based protocol for 24-chromosome aneuploidy screening of embryos. *Fertil Steril.* 2014;101(5): 1375-1382. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.01.051
  69. Huang J, Yan L, Lu S, et al. Validation of a next-generation sequencing-based protocol for 24-chromosome aneuploidy screening of blastocysts. *Fertil Steril.* 2016;105(6): 1532-1536. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.01.040.
  70. Friedenthal J, Maxwell SM, Munné S, et al. Next generation sequencing for preimplantation genetic screening improves pregnancy outcomes compared with array comparative genomic hybridization in single thawed euploid embryo transfer cycles. *Fertil Steril.* 2018;109(4): 627-632. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.12.017
  71. Viotti M, Victor AR, Barnes FL, et al. Using outcome data from one thousand mosaic embryo transfers to formulate an embryo ranking system for clinical use. *Fertil Steril.* 2021;115(5): 1212-1224. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.11.041.
  72. Zhang WY, von Versen-Höyneck F, Kappahn KI, et al. Maternal and neonatal outcomes associated with trophoctoderm biopsy. *Fertil Steril.* 2019;112(2): 283-290. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.03.033
  73. Li M, Kort J, Baker VL. Embryo biopsy and perinatal outcomes of singleton pregnancies: an analysis of 16,246 frozen embryo transfer cycles reported in the Society for Assisted Reproductive Technology Clinical Outcomes Reporting System. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;224(5): 500.e1-500.e18. doi: 10.1016/j.ajog.2020.10.043
  74. Makhijani R, Bartels CB, Godiwala P, et al. Impact of trophoctoderm biopsy on obstetric and perinatal outcomes following frozen-thawed embryo transfer cycles. *Hum Reprod.* 2021;36(2): 340-348. doi: 10.1093/humrep/deaa316
  75. Alteri A, Cermisoni GC, Pozzoni M, et al. Obstetric, neonatal, and child health outcomes following embryo biopsy for preimplantation genetic testing. *Hum Reprod Update.* 2023;29(3): 291-306. doi: 10.1093/humupd/dmad001
  76. Ji H, Zhang MQ, Zhou Q, et al. Trophoctoderm biopsy is associated with adverse obstetric outcomes rather than neonatal outcomes. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2023;23(1): 141. doi: 10.1186/s12884-023-05466-z
  77. Forman EJ, Hong KH, Franasiak JM, et al. Obstetrical and neonatal outcomes from the BEST Trial: single embryo transfer with aneuploidy screening improves outcomes after in vitro fertilization without compromising delivery rates. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(2): 157.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2013.10.016
  78. Awadalla MS, Park KE, Latack KR, et al. Influence of Trophoctoderm Biopsy Prior to Frozen Blastocyst Transfer on Obstetrical Outcomes. *Reprod Sci.* 2021;28(12): 3459-3465. doi: 10.1007/s43032-021-00552-z
  79. Stigliani S, Anserini P, Venturini PL, et al. Mitochondrial DNA content in embryo culture medium is significantly associated with human embryo fragmentation. *Hum Reprod.* 2013;28(10): 2652-2660. doi: 10.1093/humrep/det314
  80. Stigliani S, Persico L, Lagazio C, et al. Mitochondrial DNA in Day 3 embryo culture medium is a novel, non-invasive biomarker of blastocyst potential and implantation outcome. *Mol Hum Reprod.* 2014;20(12): 1238-46. doi: 10.1093/molehr/gau086
  81. Galluzzi L, Palini S, Stefani S, et al. Extracellular embryo genomic DNA and its potential for genotyping

- applications. *Future Sci OA*. 2015;1(4): FSO62. doi: 10.4155/fso.15.62.
82. Wu H, Ding C, Shen X, et al. Medium-based noninvasive preimplantation genetic diagnosis for human  $\alpha$ -thalassemias-SEA. *Medicine* (Baltimore). 2015;94(12): e669. doi: 10.1097/MD.0000000000000669
  83. Liu W, Liu J, Du H, et al. Non-invasive pre-implantation aneuploidy screening and diagnosis of beta thalassemia IVSII654 mutation using spent embryo culture medium. *Ann Med*. 2017;49(4): 319-328. doi: 10.1080/07853890.2016.1254816
  84. Shitara A, Takahashi K, Goto M, et al. Cell-free DNA in spent culture medium effectively reflects the chromosomal status of embryos following culturing beyond implantation compared to trophoctoderm biopsy. *PLoS One*. 2021;16(2): e0246438. doi: 10.1371/journal.pone.0246438
  85. Hanson BM, Tao X, Hong KH, et al. Noninvasive pre-implantation genetic testing for aneuploidy exhibits high rates of deoxyribonucleic acid amplification failure and poor correlation with results obtained using trophoctoderm biopsy. *Fertil Steril*. 2021;115(6): 1461-1470. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.01.028
  86. Lei C, Fu J, Li X, et al. Re-denudation of residual cumulus cells on day 3 increases the accuracy of cell-free DNA detection in spent embryo culture medium. *J Assist Reprod Genet*. 2022;39(7): 1653-1660. doi: 10.1007/s10815-022-02511-2
  87. Xie P, Zhang S, Gu Y, et al. Non-invasive preimplantation genetic testing for conventional IVF blastocysts. *J Transl Med*. 2022;20(1): 396. doi: 10.1186/s12967-022-03596-0
  88. Handayani N, Aubry D, Boediono A, et al. Non-invasive pre-implantation genetic testing's reliability for aneuploidy using Cell-free DNA in embryo culture media. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2024;53(8): 102808. doi: 10.1016/j.jogoh.2024.102808
  89. Sonehara H, Matsumoto R, Nakayama N, et al. Aneuploidy and sex concordance rate between cell-free DNA analysis from spent culture media of preimplantation embryo and DNA from whole embryo with respect to different morphological grading. *Reprod Med Biol*. 2022;21(1): e12493. doi: 10.1002/rmb2.12493
  90. Yin B, Zhang H, Xie J, et al. Validation of preimplantation genetic tests for aneuploidy (PGT-A) with DNA from spent culture media (SCM): concordance assessment and implication. *Reprod Biol Endocrinol*. 2021;19(1): 41. doi: 10.1186/s12958-021-00714-3
  91. Xu CL, Wei YQ, Tan QY, et al. Concordance of PGT for aneuploidies between blastocyst biopsies and spent blastocyst culture medium. *Reprod Biomed Online*. 2023;46(3): 483-490. doi: 10.1016/j.rbmo.2022.10.001
  92. Takeuchi H, Morishita M, Uemura M, et al. Conditions for improved accuracy of noninvasive preimplantation genetic testing for aneuploidy: Focusing on the zona pellucida and early blastocysts. *Reprod Med Biol*. 2024;23(1): e12604. doi: 10.1002/rmb2.12604
  93. Ardestani G, Banti M, García-Pascual CM, et al. Culture time to optimize embryo cell-free DNA analysis for frozen-thawed blastocysts undergoing noninvasive preimplantation genetic testing for aneuploidy. *Fertil Steril*. 2024;122(3): 465-473. doi: 10.1016/j.fertnstert.2024.04.037
  94. Zhang J, Xia H, Chen H, et al. Less-invasive chromosome screening of embryos and embryo assessment by genetic studies of DNA in embryo culture medium. *J Assist Reprod Genet*. 2019;36(12): 2505-2513. doi: 10.1007/s10815-019-01603-w
  95. Kuznyetsov V, Madjunkova S, Abramov R, et al. Minimally Invasive Cell-Free Human Embryo Aneuploidy Testing (miPGT-A) Utilizing Combined Spent Embryo Culture Medium and Blastocoel Fluid -Towards Development of a Clinical Assay. *Sci Rep*. 2020;10(1): 7244. doi: 10.1038/s41598-020-64335-3
  96. Li X, Hao Y, Chen D, et al. Non-invasive preimplantation genetic testing for putative mosaic blastocysts: a pilot study. *Hum Reprod*. 2021;36(7): 2020-2034. doi: 10.1093/humrep/deab080
  97. Capalbo A, Poli M, Rienzi L, et al. Mosaic human preimplantation embryos and their developmental potential in a prospective, non-selection clinical trial. *Am J Hum Genet*. 2021;108(12): 2238-2247. doi: 10.1016/j.ajhg.2021.11.002
  98. Chan KC, Jiang P, Sun K, et al. Second generation non-invasive fetal genome analysis reveals de novo mutations, single-base parental inheritance, and preferred DNA ends. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(50): E8159-E8168. doi: 10.1073/pnas.1615800113
  99. Peng XL, Jiang P. Bioinformatics Approaches for Fetal DNA Fraction Estimation in Noninvasive Prenatal Testing. *Int J Mol Sci*. 2017;18(2): 453. doi: 10.3390/ijms18020453
  100. Chow JFC, Lam KKW, Cheng HHY, et al. Optimizing non-invasive preimplantation genetic testing: investigating culture conditions, sample collection, and IVF treatment for improved non-invasive PGT-A results. *J Assist Reprod Genet*. 2024;41(2): 465-472. doi: 10.1007/s10815-023-03015-3 Erratum in: *J Assist Reprod Genet*. 2024;41(5): 1459-1460. doi: 10.1007/s10815-024-03082-0
  101. Zhang S, Xie P, Lan F, et al. Conventional IVF is feasible in preimplantation genetic testing for aneuploidy. *J Assist Reprod Genet*. 2023;40(10): 2333-2342. doi: 10.1007/s10815-023-02916-7
  102. Sakkas D, Navarro-Sánchez L, Ardestani G, et al. The impact of implementing a non-invasive preimplantation genetic testing for aneuploidies (niPGT-A) embryo culture protocol on embryo viability and clinical outcomes. *Hum Reprod*. 2024;39(9): 1952-1959. doi: 10.1093/humrep/deae156
  103. Kaye L, Will EA, Bartolucci A, et al. Pregnancy rates for single embryo transfer (SET) of day 5 and day 6 blastocysts after cryopreservation by vitrification and slow freeze. *J Assist Reprod Genet*. 2017;34(7): 913-919. doi: 10.1007/s10815-017-0940-4
  104. Tiegs AW, Sun L, Patounakis G, et al. Worth the wait? Day 7 blastocysts have lower euploidy rates but similar sustained implantation rates as Day 5 and Day 6 blastocysts. *Hum Reprod*. 2019;34(9): 1632-1639. doi: 10.1093/humrep/dez138. Erratum in: *Hum Reprod*.

- 2019;34(12): 2559-2560. doi: 10.1093/humrep/dez219
105. Viñals Gonzalez X, Odia R, Naja R, et al. Euploid blastocysts implant irrespective of their morphology after NGS-(PGT-A) testing in advanced maternal age patients. *J Assist Reprod Genet.* 2019;36(8): 1623-1629. doi: 10.1007/s10815-019-01496-9
  106. Shear MA, Vaughan DA, Modest AM, et al. Blasts from the past: is morphology useful in PGT-A tested and untested frozen embryo transfers? *Reprod Biomed Online.* 2020;41(6): 981-989. doi: 10.1016/j.rbmo.2020.07.014
  107. Zheng X, Chen Y, Yan J, et al. Effect of repeated cryopreservation on human embryo developmental potential. *Reprod Biomed Online.* 2017;35(6): 627-632. doi: 10.1016/j.rbmo.2017.08.016
  108. Aluko A, Vaughan DA, Modest AM, et al. Multiple cryopreservation-warming cycles, coupled with blastocyst biopsy, negatively affect IVF outcomes. *Reprod Biomed Online.* 2021;42(3): 572-578. doi: 10.1016/j.rbmo.2020.11.019
  109. Al Hashimi B, Linara-Demakakou E, Harvey SC, et al. Double vitrification and warming of blastocysts does not affect pregnancy, miscarriage or live birth rates. *Reprod Biomed Online.* 2024;49(3): 104103. doi: 10.1016/j.rbmo.2024.104103
  110. Theodorou E, Jones BP, Cardenas Armas DF, et al. Live birth rate following a euploid blastocyst transfer is not affected by double vitrification and warming at cleavage or blastocyst stage. *J Assist Reprod Genet.* 2022;39(4): 987-993. doi: 10.1007/s10815-022-02440-0
  111. Chavli EA, Klaasen SJ, Van Opstal D, et al. Single-cell DNA sequencing reveals a high incidence of chromosomal abnormalities in human blastocysts. *J Clin Invest.* 2024;134(6): e174483. doi: 10.1172/JCI174483
  112. Papavassiliou P, Charalsawadi C, Rafferty K, et al. Mosaicism for trisomy 21: a review. *Am J Med Genet A.* 2015;167A(1): 26-39. doi: 10.1002/ajmg.a.36861
  113. Spinillo SL, Farina A, Sotiriadis A, et al. Pregnancy outcome of confined placental mosaicism: meta-analysis of cohort studies. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;227(5): 714-727. doi: 10.1016/j.ajog.2022.07.034
  114. Chen R, Tang N, Du H, et al. Clinical application of noninvasive chromosomal screening for elective single-blastocyst transfer in frozen-thawed cycles. *J Transl Med.* 2022;20(1): 553. doi: 10.1186/s12967-022-03640-z
  115. Nakhuda G, Rodriguez S, Tormasi S, et al. A pilot study to investigate the clinically predictive values of copy number variations detected by next-generation sequencing of cell-free deoxyribonucleic acid in spent culture media. *Fertil Steril.* 2024;122(1): 42-51. doi: 10.1016/j.fertnstert.2024.02.030
  116. Sun Q, Xu J, Yao Y, et al. Efficacy of non-invasive chromosome screening, preimplantation genetic testing for aneuploidy, and morphological grading in selecting embryos of patients with advanced maternal age: a three-armed prospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2024;24(1): 545. doi: 10.1186/s12884-024-06736-0
  117. Ocali O, Jarmus P, Ardestani G, et al. The impact of implementing a noninvasive preimplantation genetic testing for aneuploidy (niPGT-A) protocol on outcomes. *Fertil Steril.* 2021;116(3) Supplement: e390. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.07.1044.
  118. Franco J, de Albornoz-Riaza EC, Villa-Milla A, et al. Comparative analysis of non-invasive preimplantation genetic testing of aneuploidies (niPGT-A), PGT-A and IVF cycles without aneuploidy testing: Preliminary results. *Hum. Reprod.* 2021;36: P-560, doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/deab130.559>
  119. Badovská Z, Dubayová K, Smolko L, et al. New approaches in the analysis of spent embryo culture media in the IVF process. *Arch Gynecol Obstet.* 2025; Epub ahead of print doi: 10.1007/s00404-025-08017-3
  120. Zhao Q, Yin T, Peng J, et al. Noninvasive metabolic profiling of human embryo culture media using a simple spectroscopy adjunct to morphology for embryo assessment in in vitro fertilization (IVF). *Int J Mol Sci.* 2013;14(4): 6556-6570. doi: 10.3390/ijms14046556
  121. Bock von Wülfling B. Contested change: how Germany came to allow PGD. *Reprod Biomed Soc Online.* 2016;3: 60-67. doi: 10.1016/j.rbms.2016.11.002
  122. Hreinsson J, Lundin K, Iwarsson E, et al. Preimplantation genetic testing legislation and accessibility in the Nordic countries. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99(6): 716-721. doi: 10.1111/aogs.13831
  123. Cinnioglu C, Glessner H, Jordan A, et al. A systematic review of noninvasive preimplantation genetic testing for aneuploidy. *Fertil Steril.* 2023;120(2): 235-239. doi: 10.1016/j.fertnstert.2023.06.013
  124. Bakalova DN, Navarro-Sánchez L, Rubio C. Non-Invasive Preimplantation Genetic Testing. *Genes (Basel).* 2025;16(5): 552. doi: 10.3390/genes16050552
  125. Pais RJ, Sharara F, Zmuidinaite R, et al. Bioinformatic identification of euploid and aneuploid embryo secretome signatures in IVF culture media based on MALDI-ToF mass spectrometry. *J Assist Reprod Genet.* 2020;37(9): 2189-2198. doi: 10.1007/s10815-020-01890-8
  126. Zmuidinaite R, Sharara FI, Iles RK. Current Advances in Noninvasive Profiling of the Embryo Culture Media Secretome. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5): 2513. doi: 10.3390/ijms22052513

Cihan ÇETİN<sup>1</sup>

## GİRİŞ

Prenatal tarama testleri konusunda tüm gebelere anlayabilecekleri düzeyde bilgilendirme mutlaka yapılmalıdır.(1) Bu bilgilendirme, hangi problemlerin tarandığı, taramanın tanıdan farkı, tarama sonucunun nasıl raporlandığı(yüksek risk, düşük risk, orta risk vs.), hangi sonuç geldiğinde ek test veya tanı testi yapılacağı, tanı testlerinin neler olduğu, bu testlerin risklerinin ne olduğu ve taranan hastalık tanı testi ile saptandığında sonucunda ne yapılabileceği gibi konuları içermelidir. Görüleceği üzere bu bilgilendirme için belli bir süre ayrılmalıdır. Her ne kadar bu bilgilendirmenin hekim tarafından yapılması tercih edilse de, gerekli durumlarda bu bilgilendirmenin bu testler konusunda bilgi sahibi genetik danışmanlık verebilecek yardımcı sağlık çalışanları tarafından verilmesi de planlanabilir. Gebe takibi ile uğraşan her sağlık kuruluşu buna göre bir planlama yapmalıdır. Genel olarak yardımcı üreme teknikleri(ART) ile oluşan gebeliklerde de aynı bilgilendirme, tarama ve tanı stratejisi uygulanmalıdır.

Prenatal tarama testlerinin ana amacı Down sendromu(Trizomi 21) olarak başlasa da günümüzde cffDNA teknolojisindeki son gelişmelerle tarama kapsamı genişlemiştir. Genel olarak

prenatal tarama testi olarak kullandığımız testler şunlardır: Kombine test(ikili test), Üçlü test, Dörtlü test, maternal kanda hücre dışı fetal DNA testi(cffDNA testi). Bu testler sonucunda yüksek risk saptanan vakalarda ise tanı testi yapılması aileye önerilir. Bunlar arasında koryonik villüs örnekleme(CVS), amniosentez ve kordosentez sayılabilir. Bu testlerin yapıldıkları haftalar, riskleri ve sonuçlanma süreleri farklılık gösterebilir. Tarama testlerinin saptama oranları, yanlış pozitiflik gibi istatistiki güçleri de farklılık göstermektedir.

## PRENATAL TARAMA TESTLERİ

Prenatal tarama testleri dört tanedir. Bunlar ilk trimester tarama testi olan ikili test(kombine test), ikinci trimester tarama testleri(üçlü test ve dörtlü test) ve yakın zamanda kullanıma giren cffDNA testidir. Bu testlerin %5 yanlış pozitiflikle Down sendromu saptama oranları (DR) Tablo 1'de gösterilmiştir. cffDNA testi haricinde diğer testlerde risk tayininde bazı biyokimyasal parametreler kullanılmaktadır ki bunların düzeyleri özellikle ART gebeliklerde farklılık gösterebilmektedir. Dolayısıyla, burada dikkat edilmesi gereken nokta, bu testler ile risk tayini hesaplanması istenirken laboratuvara mutlaka

<sup>1</sup> Prof. Dr., Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., cihancetin00@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0001-9625-4328

DOI: 10.37609/akya.3886. c5082

seleri ayırt etmek için ilk kesenin amniosentezin-den sonra ilk kese içerisine indigo karmen boyası da injekte edilebilir ki bu sayede ikinci keseye girildiğinde boyalı amniotik sıvı olmaması, aynı keseye girilmediğini gösterecektir.

IVF-PGT (PGT-M, PGT-SR, ve PGT-A) yapılan gebeliklerde de aynı tarama ve tanı stratejisi izlenmesi uygun olacaktır.(1,7) Her ne kadar bu gebeliklerde embriyodan biyopsi alınarak anöploid ve/veya tek gen mutasyonu açısından inceleme yapılmış olsa da aileye bunun %100 doğrulukta olmadığı bilgisi verilmelidir. PGT test öncesi riski(pretest risk) azaltmakla birlikte eldeki en kesin tanının invaziv prenatal tanı testleri ile konabileceği bilgisi aileye verilmelidir.

Tüm bunların haricinde, takiplerde ultrasonla yapısal anomali izlenmesi halinde veya doğrudan aile isteği ile de prenatal tanı testleri yapılmalıdır. Ultrasonda yapısal anomali izlenmesi halinde sitogenetik analize(kültür) ek olarak moleküler karyotiplemenin(mikroarray) de günümüzde yapılması önerilmektedir.(8-10) Mikroarray ile kromozomlardaki submikroskopik delesyon ve duplikasyonlar da saptanabilir. Mikroarray'in de tanısız olmadığı ve yapısal anomali saptanan fetuslar için tüm ekzom sekanslama(WES) da önerilebilir. WES'de genom üzerindeki protein kodlayan ekzon adındaki bölgelerin analizi yapılmaktadır. Ekzonlar tüm genomun %1-2'sidir. WES'in tanısız değeri çalışmalardaki dahil edilme kriterlerine göre farklı olarak bildirilmektedir(%6,6-%80).(11) WES'in uzun süreli bir çalışma gerektirmesi, masraflı olması ve hedef haricinde sekonder saptanan bulguların aile üzerindeki psikolojik sonuçları da dikkat edilmesi ve üzerinde konuşulması gereken noktalardır.

## SONUÇ

ART gebeliklerinin riskli bir gebelik türü olduğu bilindiğinden bu gebeliklerde aileye mutlaka prenatal tarama ve tanı testleri dikkatli bir şekilde anlatılmalı, tercih eden ailelere bu testler uygulanmalıdır. Bunun dışında ultrasonla yapı-

sal anomali izlendiği takdirde de uygun prenatal tanı testleri aileye önerilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Rose NC, Kaimal AJ, Dugoff L, et al. Screening for Fetal Chromosomal Abnormalities: ACOG Practice Bulletin, Number 226. *Obstetrics and Gynecology* 2020;136:E48-69. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004084>.
2. Palomaki GE, Knight GJ, Haddow JE, et al. Cigarette smoking and levels of maternal serum alpha-fetoprotein, unconjugated estriol, and hCG: impact on Down syndrome screening. *Obstetrics and Gynecology* 1993;81:675-678.
3. Russo ML, Mahoney R, Driscoll DA, et al. Genetic Screening and Diagnosis . In: Landon Mark B., Galan HL, Jauniaux ERM, et al., editors. *Gabbe's Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*. 9th ed., Philadelphia: Elsevier; 2025, p. 228-251.
4. Dungan JS, Klugman S, Darilek S, et al. Noninvasive prenatal screening (NIPS) for fetal chromosome abnormalities in a general-risk population: An evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in Medicine* 2023;25. <https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.11.004>.
5. Jackson LG, Zachary JM, Fowler SE, et al. A Randomized Comparison of Transcervical and Transabdominal Chorionic-Villous Sampling. *New England Journal of Medicine* 1992;327:594-598. <https://doi.org/10.1056/NEJM199208273270903>.
6. Rhoads GG, Jackson LG, Schlesselman SE, et al. The Safety and Efficacy of Chorionic Villus Sampling for Early Prenatal Diagnosis of Cytogenetic Abnormalities. *New England Journal of Medicine* 1989;320:609-617. <https://doi.org/10.1056/NEJM198903093201001>.
7. Preimplantation Genetic Testing: ACOG Committee Opinion, Number 799. *Obstetrics and Gynecology* 2020;135:E133-7. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003714>.
8. Oneda B, Baldinger R, Reissmann R, et al. High-resolution chromosomal microarrays in prenatal diagnosis significantly increase diagnostic power. *Prenat Diagn* 2014;34:525-533. <https://doi.org/10.1002/PD.4342>.
9. Wapner RJ, Martin CL, Levy B, et al. Chromosomal Microarray versus Karyotyping for Prenatal Diagnosis. *New England Journal of Medicine* 2012;367:2175-2184. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1203382>.
10. Shaffer LG, Dabell MP, Fisher AJ, et al. Experience with microarray-based comparative genomic hybridization for prenatal diagnosis in over 5000 pregnancies. *Prenat Diagn* 2012;32:976-985. <https://doi.org/10.1002/PD.3945>.
11. Hayward J, Chitty LS. Beyond screening for chromosomal abnormalities: Advances in non-invasive diagnosis of single gene disorders and fetal exome sequencing. *Semin Fetal Neonatal Med* 2018;23:94-101. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2017.12.002>.

**A****Long Protokol**

*Arif Can ÖZSİPAHİ<sup>1</sup>*  
*Murat ÖZEKİNCİ<sup>2</sup>*

**GİRİŞ**

Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH), üreme fonksiyonunun hipotalamik düzeydeki birincil düzenleyicisidir. GnRH agonist analoglarının geliştirilmesindeki ilk hedef, bu ajanların anovulasyon tedavisinde kullanılabilmesine yöneliktir. Ancak GnRH'nin yapısının aydınlatılmasından kısa bir süre sonra, agonist analogların deney hayvanlarında üreme fonksiyonunu baskılama yönündeki "paradoksal" etkisi ortaya konmuştur (1). Potent GnRH agonistlerinin en önemli klinik uygulamaları, bu ajanların uzun süreli ve non-pulsatil uygulama sonucunda hipofiz bezi ni hızla desensitize ederek serum gonadotropin düzeylerinde azalmaya ve bunun sonucunda da over steroidogenezi ile follikül gelişiminin bas kılanmasına neden olmasından kaynaklanmaktadır.

Kontrollü over hiperstimülasyonu (KOH) siklusları sırasında ovulasyonun tetiklenmesinden önce gerçekleşen prematür LH dalgalanmaları, siklus iptallerinin en sık sebepleri arasında yer almaktadır. 1984 yılında yayınlanan, bir GnRH agonisti olan buserelin ile gonadotropinleri birlikte kullanarak ovaryan stimülasyon yapılabileceğine dair ilk yayın ile birlikte, agonistlerin uzun

süreli ve non-pulsatil kullanımlarında hipofiz supresyonu ile stimülasyon sırasında gerçekleşen endojen LH dalgalanmalarının ve prematür LH yükselişlerinin önüne geçilebileceği anlaşılmıştır (2). GnRH agonisti kullanılmaksızın, ekzojen gonadotropin verilerek yapılan sikluslarda, prematür LH dalgalanması ve bunu takiben luteinizasyonun görülme sıklığı bazı araştırmacılar tarafından %20 ila %50 arasında bildirilmiştir (3). Bu hasta grubunda artan siklus iptallerinin yanı sıra, hem fertilizasyon hem de gebelik oranları üzerinde negatif etkiler gözlemlenmiştir (4) (5). Yine meta-analiz düzeyinde kanıtlar GnRH agonistlerinin sadece siklus iptal oranlarını azaltmakla kalmayıp aynı zamanda elde edilen oosit ve embriyo sayısını artırdığı lehinidir (6).

Agonistler ilk uygulanmalarını takiben GnRH reseptörleri üzerindeki up regülasyonla birlikte hipofizde stimulan etkiye sebep olurlar. Flare etki adı verilen bu durum reversible ve en fazla 5-7 gün sürmekte olup, devamında non-pulsatil uyarım sebebiyle reseptörlerin down regülasyonuna ve endojen gonadotropinlerin sentezinde azalmaya sebep olmaktadır. Erken folliküler fazda yaşanan endojen gonadotropin supresyonu ile folliküllerin senkron gelişimi de sağlanabilmektedir.

<sup>1</sup> Dr. Beyşehir Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, ORCID iD: 0000-0003-1048-5155

<sup>2</sup> Prof. Dr., Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., drmuratozekinci@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0001-7937-0335

## KAYNAKLAR

1. Dyson JL, Kohler HG. Anencephaly and ovulation stimulation. *Lancet*. 1973;1(7814):1256-7.
2. James WH. Letter: Anencephaly, ovulation stimulation, and subfertility. *Lancet*. 1974;1(7870):1353.
3. Harlap S. Ovulation induction and congenital malformations. *Lancet*. 1976;2(7992):961.
4. Shoham Z, Zosmer A, Insler V. Early miscarriage and fetal malformations after induction of ovulation (by clomiphene citrate and/or human menopausal gonadotropins), in vitro fertilization, and gamete intrafallopian transfer. *Fertil Steril*. 1991;55(1):1-11.
5. Goss PE, Gwyn KM. Current perspectives on aromatase inhibitors in breast cancer. *J Clin Oncol*. 1994;12(11):2460-70.
6. Harvey HA. Aromatase inhibitors in clinical practice: current status and a look to the future. *Semin Oncol*. 1996;23(4 Suppl 9):33-8.
7. Mitwally MF, Casper RF. Aromatase inhibition reduces gonadotrophin dose required for controlled ovarian stimulation in women with unexplained infertility. *Hum Reprod*. 2003;18(8):1588-97.
8. Taylor HS, Pal L, Seli E. Section IV: Infertility: Assisted Reproduction Technologies In: Wilkins W, editor. *Speroff's Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/ Lippincott; 2020. p. 2889-3046.
9. Moll E, Bossuyt PM, Korevaar JC, Lambalk CB, van der Veen F. Effect of clomifene citrate plus metformin and clomifene citrate plus placebo on induction of ovulation in women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome: randomised double blind clinical trial. *Bmj*. 2006;332(7556):1485.
10. Hrishikesh D. Pai PBG, Nandita P. Palshetkar, Rishma Dhillon, Pai. GnRH Agonists in Controlled Ovarian Stimulation. In: Ghumman. S, editor. *Principles and Practice of Controlled Ovarian Stimulation in ART*: Springer; 2015.
11. Kayhan Yakın BU. Bölüm 33. Yardımcı Üreme Teknikleri. In: Çiçek MN, editor. *Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite El Kitabı*. Ankara: Modern Tıp Kitabevi; 2018.
12. Filicori M, Cognigni GE, Pocognoli P, Ciampaglia W. Choice of ovarian stimulation regimens in assisted reproduction: finding the thread in the gonadotropin maze. *Fertil Steril*. 2003;80(5):1114-6.
13. Wiseman LR, Adkins JC. Anastrozole. A review of its use in the management of postmenopausal women with advanced breast cancer. *Drugs Aging*. 1998;13(4):321-32.
14. Abdalla HI, Ah-Moye M, Brinsden P, Howe DL, Okonofua F, Craft I. The effect of the dose of human chorionic gonadotropin and the type of gonadotropin stimulation on oocyte recovery rates in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril*. 1987;48(6):958-63.
15. Induction of final follicular maturation and early luteinization in women undergoing ovulation induction for assisted reproduction treatment--recombinant HCG versus urinary HCG. The European Recombinant Human Chorionic Gonadotrophin Study Group. *Hum Reprod*. 2000;15(7):1446-51.
16. Van Dorsselaer A, Carapito C, Delalande F, Schaeffer-Reiss C, Thierse D, Diemer H, et al. Detection of prion protein in urine-derived injectable fertility products by a targeted proteomic approach. *PLoS One*. 2011;6(3):e17815.
17. Xi Q, Tao Y, Qiu M, Wang Y, Kuang Y. Comparison Between PPOS and GnRHa-Long Protocol in Clinical Outcome with the First IVF/ICSI Cycle: A Randomized Clinical Trial. *Clin Epidemiol*. 2020;12:261-72.

Ümit İNCEBOZ<sup>1</sup>  
Salih YILMAZ<sup>2</sup>

## GİRİŞ

Gonadotropin salgılatıcı ajanlar (Gonadotropin Releasing Hormone Agonist, GnRH-a) 1980'li yıllardan itibaren tüp bebek tedavilerinde kullanımda yer almaktadır. GnRH-a kullanımında ideal tedavi şemasını bulmak ve fertilitate problemlerinde bu ilaçların istenilen diğer olumlu etkilerinden yararlanmak için farklı protokoller ileri sürülmüştür. Bu protokoller ismen ultra-kısa (ultra-short) protokol, kısa (short) protokol, uzun (long) protokol, ultra-uzun (ultra-long) protokol ve agonist-antagonist kombinasyonları olarak sayılabilir.

Bu bölümde sizlere GnRH analoglarının kısa bir hatırlatması ve üremede yardımcı tedavilerde ultra-long protokol kullanımından bahsedilecektir.

## GONADOTROPİN SALGILATICI HORMON (GNRH) VE ANALOGLARI

Dekapeptid yapılu GnRH hormonu, Nobel ödüllü araştırmacı Andrew V. Schally'nin 1971'de domuz hipotalamusunda LHRH (Luteinizing Hormone Releasing Hormone) adıyla izole etmesinden sonra üreme üzerine önemli etkileri

nedeniyle fazlaca araştırılmış ve günümüzde hala araştırılmaktadır (1). İlk önceden Hipofizer LH ve FSH salgısının ayrı ayrı kontrol edildiği düşünülerek LHRH ismi verilmiştir. İlginç bir not, 160.000 domuz beyininden sadece 800 mcg'lık LHRH izole etmiştir (2).

GnRH, decapeptid yapıda santral regülatuar bir nöro-hormondur. Hipotalamustan pulsatil bir şekilde hipofiz portal dolaşımına salınarak etki edeceği yer olan hipofiz anterior lobuna ulaşır. GnRH'nın yarı ömrü 2-4 dakika olup peptidaz enzimi ile yıkılır ve glomerüler filtrasyon ile atılır.

GnRH'nın işlevi hücre membranı üzerinde yer alan GnRH reseptörleri tarafından gerçekleştirilmektedir. GnRH reseptörleri, rhodopsin-benzeri G-protein kenetli (G-protein coupled) reseptör süper-ailesindedir (3). GnRH reseptör subtip I insanlarda etkili olan reseptördür. GnRH reseptörünün ikinci subtipi (GnRHR II) insan da dahil yüksek primatlarda mevcut olup extrahipotalamik beyin ve pek çok diğer dokuda örneğin meme, over, prostat, plasenta ve lenfositler gibi hücrelerin yüzeylerinde de bulunmaktadır (4,5). GnRH reseptör II, bazı malign hücrelerde de gösterilmiştir. Bu doku hücrelerinde, GnRH'nın proapoptotik ve anti proliferatif etkileri ön plandadır (6).

<sup>1</sup> Prof. Dr., Özel İrenbe Tüp Bebek ve Kadın Hastalıkları ve Doğum Tıp Merkezi, umit.inceboz@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-4451-0515

<sup>2</sup> Op. Dr., Özel Alle Klinik, İstanbul, drslhlymz@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0002-3473-0525

olgu sonuçları ümit verici olsa da bu konuda yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

### Polikistik Over sendromu (PKOS)

IVF uygulamalarında ultra-long GnRH uygulamasının PKOS tanılı olgularda kullanımı ile ilgili olumlu sonuç bildiren çalışmalar mevcuttur. Toplam 499 PKOS olgusu üzerinde modifiye ultra-long ve long protokollerin karşılaştırıldığı bir çalışmada özellikle vücut kitle indeksi (VKİ) 25 olan grupta ultra-long protokol uygulanmış olanlarda, implantasyon, klinik gebelik ve canlı doğum oranlarında belirgin derecede artış görülmüştür (40). Bu olumlu durumun nedeni olarak özellikle prematür progesteron yükselmesinin **baskılanması** anında endometrial yapı ve kan akımı üzerine etki ile endometrial reseptivite üzerine olumlu etkilerin IVF başarısını artırdığı öne sürülmüştür (41).

İleri sürülen tedavi yaklaşımları dayandıkları patofizyolojik mekanizmalar nedeniyle cazip görünse de PKOS gibi farklı fenotipleri olan klinik durumda elbette daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## SONUÇ

Ultra-long GnRH agonist protokollerin üremeye yardımcı tedavilerdeki rolü yadsınamaz. Ancak uygun olgularda başarıyı artırabildiği dikkate alınmalıdır. Bu konuda Tablo-2'de güncel özet sunulmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Conn PM, Crowley WF Jr. Gonadotropin-releasing hormone and its analogs. *Annu Rev Med.* 1994; 45:391-405.
2. Mendoza-Valdés A. Introduction of Dr. Andrew V Scally. *Asian J Androl.* 2015 Nov-Dec;17(6):923-4. doi:10.4103/1008-682X.156852.
3. Flanagan CA, Manilall A. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) receptor structure and GnRH binding. *Front Endocrinol.* 2017;1-14. doi.org/10.3389/fendo.2017.00274
4. Millar RP, Lu ZL, Pawson AJ, Flanagan CA, Morgan K, Maudsley SR. Gonadotropin-releasing hormone re-

- ceptors. *Endocr Rev.*2004; 25:235-275. doi.org/10.1210/er.2003-0002
5. Cheng CK, Leung PC. Molecular biology of gonadotropin-releasing hormone (GnRH)-I, GnRH-II and their receptors in humans. *Endocr Rev.* 2005 Apr;26(2):283-306. doi.org/10.1210/er.2003-0039
6. Desaulniers AT, White BR. Role of gonadotropin-releasing hormone 2 and its receptor in human reproductive cancers. *Front Endocrinol.* 2024; 14:1-10. doi.org/10.3389/fendo.2023.1341162
7. Furman B. *Gonadotropin Releasing Hormone Agonists, Comprehensive Medicinal Chemistry*, Elsevier, 2007.
8. Speroff L. Clinical Gynecologic Endocrinology an Infertility, *In Vitro Fertilization and Embryo transfer*. Lippincott Williams&Wilkins, Chapter 97 sf:3-4, 2025
9. Saleh FL, Taylor HS. Clinical applications of gonadotropin-releasing hormone analogues: a broad impact on reproductive medicine. *Fertil Steril Rep.* 2023;4(2):83-87. doi.org/10.1016/j.xfre.2023.01.008
10. Meresman GF, Bilotas MA, Lombardi E, Tesone M, Sueldo C, Barañao RI. Effect of GnRH analogues on apoptosis and release of interleukin-1 $\beta$  and vascular endothelial growth factor in endometrial cell cultures from patients with endometriosis. *Hum Reprod.* 2003 Sep;18(9):1767-1771. doi.org/10.1093/humrep/deg356
11. Donnez J, Smoes P, Gillerot S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in endometriosis. *Hum Reprod.* 1998; 13:1686-1690. doi.org/10.1093/humrep/13.6.1686
12. Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, Fujishita A, Sekine I, Ishimaru T, Masuzaki H. Changes in tissue inflammation, angiogenesis and apoptosis in endometriosis, adenomyosis and uterine myoma after GnRH agonist therapy. *Hum Reprod.* 2010;25(3):642-653. doi.org/10.1093/humrep/dep437
13. Tamura, Hiroshi, et al. "A pilot study to search possible mechanisms of ultralong gonadotropin-releasing hormone agonist therapy in IVF-ET patients with endometriosis." *Journal of ovarian research* 7 (2014): 1-6.
14. Dlugi AM, Miller JD, Knittle J. Lupron depot (leuprolide acetate for depot suspension) in the treatment of endometriosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Fertil Steril.* 1990; 54:419-427. doi.org/10.1016/S0015-0282(16)53755-8
15. Batzer FR. GnRH analogs: Options for endometriosis-associated pain treatment. *J Minim Invasive Gynecol.* 2006;13(6):539-545. doi.org/10.1016/j.jmig.2006.07.007
16. Franke HR, van de Weijer PH, Pennings TM, van der Mooren MJ. Gonadotropin-releasing hormone agonist plus "add-back" hormone replacement therapy for treatment of endometriosis: a prospective randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Fertil Steril.* 2000; 74:534-539. doi.org/10.1016/S0015-0282(00)00690-7
17. Kumar P, Sharma A. Gonadotropin-releasing hormone analogs: Understanding advantages and limitations. *J Hum Reprod Sci.* 2014 Jul-Sep;7(3):170-174. doi:10.4103/0974-1208.142476.

18. Creus M, Ordi J, Fabregues F, Casairijana R, Carmona F, Cardesa A, et al. The effect of different hormone therapies on integrin expression and pinopode formation in the human endometrium: a controlled study. *Hum Reprod.* 2003; 18:683–693. doi.org/10.1093/humrep/deg177
19. Lindhard A, Beutin-Ley U, Raun V, Islin H, Hoiid T, Rex S, et al. Biochemical evaluation of endometrial function at the time of implantation. *Fertil Steril.* 2002; 78:221–233. doi.org/10.1016/S0015-0282(02)03240-5
20. Lessey B. Medical management of endometriosis and infertility. *Fertil Steril.* 2000; 73:1089–1096. doi.org/10.1016/S0015-0282(00)00519-7
21. Li L, Chen X, Zhao L, et al. GnRH agonist treatment regulates IL-6 and IL-11 expression in endometrial stromal cells for patients with HRT regimen in frozen embryo transfer cycles. *Reprod Biol.* 2022;22(2):100608. doi.org/10.1016/j.repbio.2022.100608
22. Gong F, Xia E, Zhang S, et al. A modified ultra-long pituitary downregulation protocol improved endometrial receptivity and clinical outcome for infertile patients with polycystic ovarian syndrome. *Exp Ther Med.* 2015;10(5):1865–1870. doi.org/10.3892/etm.2015.2769
23. Cao X, Chang H, Xu J, et al. The effectiveness of different down-regulating protocols on in vitro fertilization–embryo transfer in endometriosis: a meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2020; 18:16. doi.org/10.1186/s12958-020-00571-6
24. Tomassetti C, Beukeleirs T, Conforti A, et al. The ultra-long study: a randomized controlled trial evaluating long-term GnRH downregulation prior to ART in women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2021 Oct;36(10):2676–2686. doi.org/10.1093/humrep/deab163
25. Kuan KKW, Omoseni S, Tello JA. Comparing ART outcomes in women with endometriosis after GnRH agonist versus GnRH antagonist ovarian stimulation: a systematic review. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2023;14. doi:10.1177/20420188231173325
26. Ge L, Li Y, Zhou J, et al. Effect of different treatment protocols on in vitro fertilisation/intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI) outcomes in adenomyosis women: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2024;14. e077025. doi:10.1136/bmjopen-2023-077025
27. Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, et al. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(1):CD004635. doi:10.1002/14651858.CD004635.pub2
28. Rodríguez-Tárrega E, Monzo AM, Quiroga R, et al. Effect of GnRH agonist before IVF on outcomes in infertile endometriosis patients: a randomized controlled trial. *Reprod Biomed Online.* 2020;41(4):653–662. doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.06.020
29. Kaponis A, Chatzopoulos G, Paschopoulos M, et al. Ultralong administration of gonadotropin-releasing hormone agonists before in vitro fertilization improves fertilization rate but not clinical pregnancy rate in women with mild endometriosis: a prospective, randomized, controlled trial. *Fertil Steril.* 2020;113(4):828–835. doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.12.018
30. Georgiou EX, Melo P, Baker PE, et al. Long-term GnRH agonist therapy before in vitro fertilisation (IVF) for improving fertility outcomes in women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019. doi:10.1002/14651858.CD013240.pub2
31. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, et al. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open.* 2022;2022(2):hoac 009. doi.org/10.1093/hropen/hoac009
32. Vercellini P, Viganò P, Bandini V, Buggio L, Berlanda N, Somigliana E. Association of endometriosis and adenomyosis with pregnancy and infertility. *Fertil Steril.* 2023;119(5):727–740. doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.03.018
33. Vercellini P, Consonni D, Dridi D, Bracco B, Frattaruolo MP, Somigliana E. Uterine adenomyosis and in vitro fertilization outcome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2014; 29:964–977. doi.org/10.1093/humrep/deu041
34. Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, Fujishita A, Nakashima M, Ishimaru T, et al. Cell proliferation effect of GnRH agonist on pathological lesions of women with endometriosis, adenomyosis and uterine myoma. *Hum Reprod.* 2010; 25:2878–2890. doi.org/10.1093/humrep/deq240
35. Hou X, Xing J, Shan H, Mei J, Sun Y, Yan G, et al. The effect of adenomyosis on IVF after long or ultra-long GnRH agonist treatment. *Reprod Biomed Online.* 2020;41(5):845–853. doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.07.027
36. Wang Y, Yi YC, Guu HF, Chen YF, Kung HF, Chang JC, et al. Impact of adenomyosis and endometriosis on IVF/ICSI pregnancy outcome in patients undergoing gonadotropin-releasing hormone agonist treatment and frozen embryo transfer. *Sci Rep.* 2023;13(1):6741. doi.org/10.1038/s41598-023-34045-7
37. Ansari-pour S, Yazdchi K, Sadeghi MR, Nasseri N, Karimi A, Ataei M, et al. Comparison of ultra-long gonadotropin releasing hormone agonist versus standard downregulation in women with adenomyosis undergoing frozen-thawed embryo transfer: a randomized clinical trial. *Contracept Reprod Med.* 2024;9(1):44. doi.org/10.1186/s40834-024-00304-9
38. Latif S, Kastora S, Al Wattar BH, Yasmin E, Saridogan E, Mavrelas D. The effectiveness of prolonged downregulation with gonadotrophin-releasing hormone analogue (GnRHa) treatment in women with adenomyosis undergoing IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2024. doi.org/10.1016/j.ejogrb.2024.07.063
39. Cozzolino M, Pellicer N, Galliano D, Pellicer A. Pituitary suppression with GnRH agonists before ART may be insufficient to treat women with severe adenomyosis. *Reprod Biomed Online.* 2023;46(1):150–155. doi.org/10.1016/j.rbmo.2022.09.023
40. Tu J, Lin G, Lu C, Gong F. A novel modified ultra-long agonist protocol improves the outcome of high body mass index women with polycystic ovary syndrome undergoing IVF/ICSI. *Gynecol Endocrinol.* 2014 Mar;30(3):209–212. doi.org/10.3109/09513590.2013.860121

41. Gong F, Li X, Zhang S, Ma H, Cai S, Li J, Lin G. A modified ultra-long pituitary downregulation protocol improved endometrial receptivity and clinical outcome in infertile patients with polycystic ovarian syndrome. *Exp Ther Med.* 2015; 10:1865–1870. doi.org/10.3892/etm.2015.2769

*Haluk Emre ÖZEN*<sup>1</sup>  
*Berkay DELİKAYA*<sup>2</sup>  
*R. Emre OKYAY*<sup>3</sup>

## SHORT PROTOCOL

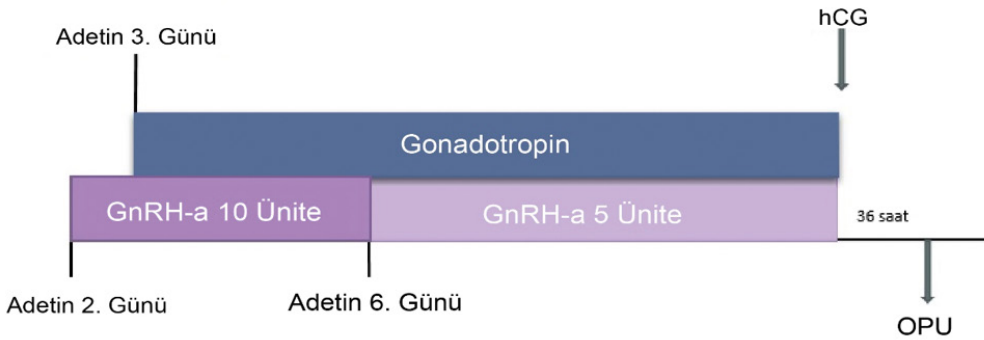
Günümüzde tedavide en yaygın tercih edilen ve önerilen protokol, “antagonist protokol” olarak da bilinen short protokol olup, bu protokolda GnRH agonisti gonadotropinlerle neredeyse eş zamanlı olarak uygulanır ve bazı kaynaklarda “Flare-up GnRH agonisti” protokolü olarak da bilinir. Short protokol genellikle yumurtalık stimülasyonuna zayıf yanıt veren kadınlarda canlı doğum üzerine istatistiksel olarak anlamlı katkısı tam olarak kanıtlanamasa da klinik kullanımda daha iyi güvenlik profili nedeniyle daha sık tercih edilmektedir.<sup>1,2</sup>

Short protokolde:

Şekil 1’ de gösterildiği gibi, GnRH agonisti uygulaması genellikle siklusun 1.-2. gününde, gonadotropinler ise 2.-3. gününde başlar.

Down regülasyon ve stimülasyon fazı olarak ikiye ayrılmaz, süresi toplamda yaklaşık 10-14 gündür.

Short protokolde, GnRH agonistleri ve gonadotropinlerin aynı anda uygulanmasıyla, birden fazla folikülü toplamak ve daha fazla oosit toplamak için yumurtalıklar üzerinde gonadotropinlerin üç stimülasyon sinyalinden yararlanır.



Şekil 1. Kısa Protokol Tedavi Uygulaması

<sup>1</sup> Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., halukemrezen@gmail.com, ORCID iD: 0009-0000-7982-3963

<sup>2</sup> Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., ORCID iD: 0009-0000-9624-8876

<sup>3</sup> Prof. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., ORCID iD: 0000-0003-2208-1190

faz sırasında yüksek endojen FSH konsantrasyonlarını içeren adet döngüsünün normal başlangıcı ile birleştirmek mantıklı olan seçenektir.<sup>4</sup>

GnRH antagonisti eş tedavi döngüsünde sabit düşük doz FSH (<150 IU/gün'e kadar) uygulanır. Teorik olarak bireysel FSH dozları uygulanabilir ancak bunun canlı doğum üzerine faydalı olduğuna dair bir kanıt yoktur. Tedavi döngüsü seri ultrason taramalarıyla izlenir (bazı merkezlerde seri serum E2 ölçümleri takibi eklenebilir fakat yapılan çalışmalarda fayda sağlamadığı kanıtlanmıştır.)<sup>4,5</sup>

IVF'de yumurtalık stimülasyonu için anti-östrojen (klomifen) veya aromataz inhibitörleri gibi oral bileşiklerin tek başına veya eksojen gonadotropinlerle birlikte (GnRH antagonisti ile birlikte veya birlikte tedavi olmaksızın) kullanımı tercih edilebilir.

IVF ve embriyo transfer teknikleri için kriterler diğer IVF protokollerinde uygulananlara benzerdir. Progesteron ile luteal faz desteği tercih edilmelidir. Literatürde GnRH agonist eş tedavisi ve düşük doz FSH kullanılarak mild IVF protokolleri mevcuttur fakat mild yaklaşım için tercih edilmez. Buna ek olarak, endojen gonadotropinlerin erken baskılanması, yumurtalık stimülasyonu için kesinlikle daha yüksek dozlarda eksojen FSH'a ihtiyaç duyulmasına neden olacaktır.<sup>5</sup>

## KAYNAKLAR

1. Branigan, E. F. & Estes, M. A. Minimal stimulation IVF using clomiphene citrate and oral contraceptive pill pretreatment for LH suppression. *Fertil Steril* **73**, 587–590 (2000).
2. Nargund, G. *et al.* The ISMAAR proposal on terminology for ovarian stimulation for IVF. *Hum Reprod* **22**, 2801–2804 (2007).
3. Fauser, B. C. J. M. & Devroey, P. Reproductive biology and IVF: Ovarian stimulation and luteal phase consequences. *Trends in Endocrinology and Metabolism* **14**, 236–242 (2003).
4. Fauser, B. C. J. M., Devroey, P. & Macklon, N. S. Multiple birth resulting from ovarian stimulation for subfertility treatment. *Lancet* **365**, 1807–1816 (2005).
5. Heijnen, E. M. *et al.* A mild treatment strategy for in-vitro fertilisation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* **369**, 743–749 (2007).

*Batuhan ASLAN*<sup>1</sup>  
*Yavuz Emre ŞÜKÜR*<sup>2</sup>  
*Batuhan ÖZMEN*<sup>3</sup>

## GİRİŞ

Günümüzde infertilite tedavilerinde başarıyı artırmak ve fertilitate korunmasını sağlamak amacıyla over rezervinin optimal kullanımını büyük önem taşımaktadır. Özellikle **onko-fertilite** hastalarında ve **over rezervi düşük (poor responder)** kadınlarda, zaman kısıtlamaları ve elde edilebilecek oosit sayısının sınırlılığı tedavi planlamasında önemli bir zorluk oluşturmaktadır. Klasik **kontrollü overyan stimülasyon** protokolleri, folliküler fazın erken döneminde başlar ve stimülasyon süreci genellikle bir siklusla sınırlıdır. Ancak bu geleneksel yaklaşım, hızlı bir şekilde yeterli sayıda oosit elde etmenin hedeflendiği durumlarda yetersiz kalabilmektedir. Bu ihtiyaçlardan yola çıkarak geliştirilen **Double Stimulation (DuoStim-Shangai Protokolü)** ve **Random-start protokolleri**, zaman kısıtlaması olan hastalarda veya oosit rezervi kısıtlı bireylerde, daha esnek ve verimli over stimülasyonu sağlama amacı taşır. **DuoStim protokolü**, aynı adet döngüsü içerisinde hem folliküler hem de luteal fazda iki kez stimülasyon yapılarak oosit toplama

işlemi gerçekleştirilmesini sağlar. Bu yöntemle, kısa sürede daha fazla oosit elde edilmesi hedeflenir. Öte yandan, **Random-start protokolü**, siklusun herhangi bir döneminde stimülasyon başlatılmasına olanak tanıyarak, zaman açısından esneklik sağlar ve tedavi süresini kısaltır.

Bu bölümde, **DuoStim** ve **Random-start** protokollerinin tanımları, uygulama alanları, avantajları, dezavantajları ve literatürdeki güncel veriler ışığında klinik sonuçları ele alınacaktır. Ayrıca, bu protokollerin hangi hasta gruplarında tercih edilebileceği ve klinik kararlara nasıl yön verebileceği tartışılarak, okuyucuya pratik bir rehber sunulacaktır.

## ANTRAL FOLİKÜL GELİŞİM TEORİLERİ

Overyan folliküller granüloza hücreleriyle çevrili oositlerden oluşur. Folliküler gelişim, oosit hacminde ufak bir artış ile granüloza hücreleri proliferasyonu ve antral boşluğun genişlemesiyle elde edilir. Menstrüel siklus boyunca çapı 2-5 mm olan antral folliküller histolojik ve ultrasonografik olarak tanımlanmıştır. Siklus boyunca folliküllerin çap ve sayılarındaki değişimi karak-

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Ankara Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., msonmezer@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-0785-0919

<sup>2</sup> Doç. Dr., Ankara Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., yesukur@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-0815-3522

<sup>3</sup> Prof. Dr., Ankara Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., batuhanozmen@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-4504-669X

Her iki protokol de bireyselleştirilmiş hasta yönetiminin bir parçası olarak değerlendirilmektedir. Hasta yaşı, over rezervi, zaman kısıtı durumu, onkolojik tedavi planı ve önceki siklus yanıtları, karar verme sürecinde dikkate alınması gereken başlıca parametrelerdir.

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Her iki protokolün de fizyolojik temelleri, klinik uygulamaları ve sonuçları güncel literatürde giderek daha fazla yer bulmakta; ancak randomize kontrollü çalışmaların sınırlılığı, uzun dönemli obstetrik ve neonatal sonuçların eksikliği gibi bazı belirsizlikler halen devam etmektedir. Ayrıca maliyet, hasta uyumu ve embriyo dondurma kapasitesi gibi pratik unsurlar da göz önünde bulundurulmalıdır. Gelişen veri birikimiyle birlikte, DuoStim ve Random-start protokollerinin özellikle bireyselleştirilmiş tedavi planlarında daha geniş yer bulması beklenmektedir.

Özellik	DuoStim	Random-Start
Uygulama Zamanı	Aynı sıklusta iki fazda	Siklusun herhangi bir zamanında
Hedef Kitle	Poor responder, ileri yaş	Onkofertilite, zaman baskısı olan hastalar
Başlıca Avantajı	Fazla oosit, hızlı cevap	Tedavi gecikmesini önler
Başlıca Dezavantajı	Tüm embriyoların dondurulması gerekir	Daha yüksek gonadotropin dozu gerekebilir

## KAYNAKLAR

1. Baerwald AR, Adams GP, Pierson RA. Ovarian antral folliculogenesis during the human menstrual cycle: a review. *Human Reproduction Update*. 2011;18(1):73-91.
2. Gougeon A. Dynamics of follicular growth in the human: a model from preliminary results. *Hum Reprod*. 1986;1(2):81-7.
3. Block E. Quantitative morphological investigations of the follicular system in women. *European Journal of Endocrinology*. 1951;8(1):33-54.

4. de Mello Bianchi PH, Serafini P, Monteiro da Rocha A, Hassun PA, da Motta ELA, Baruselli PS, et al. Follicular waves in the human ovary: a new physiological paradigm for novel ovarian stimulation protocols. *Reproductive Sciences*. 2010;17:1067-76.
5. Sönmezer M, Türkçüoğlu I, Coşkun U, Oktay K. Random-start controlled ovarian hyperstimulation for emergency fertility preservation in letrozole cycles. *Fertility and sterility*. 2011;95(6):2125. e9-. e11.
6. Ubaldi FM, Capalbo A, Vaiarelli A, Cimadomo D, Colamaria S, Alvisi C, et al. Follicular versus luteal phase ovarian stimulation during the same menstrual cycle (DuoStim) in a reduced ovarian reserve population results in a similar euploid blastocyst formation rate: new insight in ovarian reserve exploitation. *Fertility and sterility*. 2016;105(6):1488-95. e1.
7. Kuang Y, Hong Q, Chen Q, Lyu Q, Ai A, Fu Y, et al. Luteal-phase ovarian stimulation is feasible for producing competent oocytes in women undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection treatment, with optimal pregnancy outcomes in frozen-thawed embryo transfer cycles. *Fertility and Sterility*. 2014;101(1):105-11.
8. Lu B-J, Lin C-J, Lin B-Z, Huang L, Chien L-T, Chen C-H. ART outcomes following ovarian stimulation in the luteal phase: a systematic review and meta-analysis. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2021;38(8):1927-38.
9. Qin N, Chen Q, Hong Q, Cai R, Gao H, Wang Y, et al. Flexibility in starting ovarian stimulation at different phases of the menstrual cycle for treatment of infertile women with the use of in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection. *Fertility and Sterility*. 2016;106(2):334-41.e1.
10. Pereira N, Voskuilen-Gonzalez A, Hancock K, Lekovich JP, Schattman GL, Rosenwaks Z. Random-start ovarian stimulation in women desiring elective cryopreservation of oocytes. *Reproductive BioMedicine Online*. 2017;35(4):400-6.
11. Ubaldi F, Vaiarelli A, D'Anna R, Rienzi L. Management of poor responders in IVF: is there anything new? *BioMed research international*. 2014;2014(1):352098.
12. Bhattacharya S, Maheshwari A, Ratna MB, van Eekelen R, Mol BW, McLernon DJ. Prioritizing IVF treatment in the post-COVID 19 era: a predictive modelling study based on UK national data. *Human Reproduction*. 2021;36(3):666-75.
13. Stimulation EGGoo, Bosch E, Broer S, Griesinger G, Grynberg M, Humaidan P, et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. *Human reproduction open*. 2020;2020(2):hoaa009.
14. Kuang Y, Chen Q, Hong Q, Lyu Q, Ai A, Fu Y, et al. Double stimulations during the follicular and luteal phases of poor responders in IVF/ICSI programmes (Shanghai protocol). *Reproductive BioMedicine Online*. 2014;29(6):684-91.
15. Glujovsky D, Pesce R, Miguens M, Sueldo CE, Lattes K, Ciapponi A. How effective are the non-conventional ovarian stimulation protocols in ART? A systematic review and meta-analysis. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2020;37(12):2913-28.

16. Chen H, Wang Y, Lyu Q, Ai A, Fu Y, Tian H, et al. Comparison of live-birth defects after luteal-phase ovarian stimulation vs. conventional ovarian stimulation for in vitro fertilization and vitrified embryo transfer cycles. *Fertility and sterility*. 2015;103(5):1194-201. e2.
17. Polat M, Mumusoglu S, Yarali Ozbek I, Bozdog G, Yarali H. Double or dual stimulation in poor ovarian responders: where do we stand? *Therapeutic Advances in Reproductive Health*. 2021;15:26334941211024172.
18. Cerrillo M, Cecchino G, Toribio M, García-Rubio M, García-Velasco J. A randomized, non-inferiority trial on the DuoStim strategy in PGT-A cycles. *Reproductive BioMedicine Online*. 2023;46(3):536-42.
19. Massin N, Abdennebi I, Porcu-Buisson G, Chevalier N, Descat E, Piétin-Vialle C, et al. The BISTIM study: a randomized controlled trial comparing dual ovarian stimulation (duostim) with two conventional ovarian stimulations in poor ovarian responders undergoing IVF. *Hum Reprod*. 2023;38(5):927-37.
20. Vaiarelli A, Cimadomo D, Trabucco E, Vallefucio R, Buffo L, Dusi L, et al. Double Stimulation in the Same Ovarian Cycle (DuoStim) to Maximize the Number of Oocytes Retrieved From Poor Prognosis Patients: A Multicenter Experience and SWOT Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:317.
21. Miller KD, Nogueira L, Devasia T, Mariotto AB, Yabroff KR, Jemal A, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2022. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2022;72(5):409-36.
22. Şükür YE, Özmen B, Sönmezer M. Cancer and ovarian tissue cryopreservation. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2010;40(2):159-68.
23. Sönmezer M, Şükür YE, Ateş C, Saçintı KG, Sönmezer M, Aslan B, et al. Random start ovarian stimulation before gonadotoxic therapies in women with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive BioMedicine Online*. 2023;47(6):103337.
24. Dezellus A, Mirallie S, Leperlier F, Sauterey B, Bouet P-E, Dessaint A, et al. Use of tamoxifene-controlled ovarian hyperstimulation for fertility preservation before breast cancer treatment: A prospective cohort study with a 5-year follow-up. *The Breast*. 2024;77:103776.

# IVF/ICSI Protokolleri Sırasında E2, P4 Ölçümleri Yararlı Mı ,Masraflı Mı?

*Ebru Ö. TAVMERGEN<sup>1</sup>  
Ferruh ACET<sup>2</sup>*

## GİRİŞ

Yardımcı üreme teknikleri (YÜT) sikluslarında ovaryan stimülasyon (OS), iyi kalite embriyo elde etme olasılığı yüksek olan, optimal sayıda olgun oosit elde etmeyi amaçlar. Optimal OS'nin hedefi, kabul edilebilir düzeyde kümülatif gebelik oranına ulaşmaktır (1). YÜT' ün farklı aşamaları (OS, ovulasyon tetikleme [OT] ve luteal faz desteği gibi) en iyi sonuçları elde etmek için kişiye özel şekilde ayarlanabilir (2,3). OS'nin farklı zaman noktalarında, hastanın yanıtına göre, gonadotropin doz ayarlaması yapılabilir (4). Doz azaltımı, ovaryan stimülasyonun en ciddi ve potansiyel olarak yaşamı tehdit eden komplikasyonu olan ovaryan hiperstimülasyon sendromunu (OHSS) önlemek için de önemli olabilir (5).

Ovaryan stimülasyon protokolü, gonadotropin dozunun ayarlanmasını, başka bir gonadotropin (örneğin, luteinize edici hormon [LH]) eklenmesini, gonadotropin türünün değiştirilmesini, ovulasyonun tetiklenmesi için planlanan ajanın değiştirilmesini veya "tüm embriyoları dondurma" döngüsünün planlanmasını içerir. Doz ayarlamadan önce, bir hastanın stimülasyona yanıtı, folliküler gelişimi izlemek için, ultrason (US) ve ayrıca serum hormon konsantrasyonlarının ölçülmesini içerir.

Genellikle, klinik uygulama kılavuzları, bir hastanın OS yanıtını değerlendirmek için yalnızca ultrason (US) kullanılmasını önermektedir. Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği (ESHRE) tarafından 2019'da yayınlanan kılavuzda, OS sırasında US izlemeye estradiol (E2) ölçümlerinin eklenmesinin önerilmediği, çünkü bunun OHSS (over hiperstimülasyon sendromu) olasılığını azaltmadığı, klinik gebelik olasılığını artırmadığı veya elde edilen oosit sayısını artırmadığı belirtilmiştir.

Bu kılavuza göre, E2, progesteron (P4) ve LH izlenmesinin kombinasyonunun önerilmediği, çünkü bunun gebelik olasılığını, elde edilen kumulus-oosit kompleksleri sayısını artırmadığı veya OHSS (over hiperstimülasyon sendromu) veya siklus iptali olasılığını azaltmadığı belirtilmiştir. Ayrıca, kılavuz, OS sırasında gonadotropin dozunun ayarlanmasını da önermemektedir. Bununla birlikte, follikül boyutuyla ilgili OT (ovulasyon tetikleme) zamanlaması kararının çok faktörlü olduğunu belirtmektedir. Önerilen faktörler arasında büyüyen follikül grubunun boyutu, önerilen tetikleme günündeki hormon verileri, over stimülasyon süresi, hasta yükü, finansal maliyetler, önceki siklusların deneyimi ve in-vitro fertilizasyon (IVF) merkezi için organizasyonel faktörler yer almaktadır. 2014 yılında

<sup>1</sup> Prof. Dr., Tavmergen Tüp Bebek Merkezi, profdrebruozturktavmergen@tavmergenivf.com

<sup>2</sup> Doç. Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tüp Bebek Merkezi, acetferruh@hotmail.com,  
ORCID iD: 0000-0003-0628-0368

Kılavuzların HM'nu ve gonadotropin dozunun buna göre ayarlanmasını önermemesine rağmen, ART uzmanlarının çoğunluğunun HM'nu temel olarak gördüğü ve dünya genelinde yaklaşık %80'inin, özellikle OHSS'nin önlenmesi için, ek maliyetlere bakılmaksızın, OS'yi izlemek için HM'nu kullandığı açıktır. Yine kılavuzlar desteklememesine rağmen, ovaryan stimülasyon siklusları sırasında bazal LH ve geç folliküller progesteron gibi bireysel hormonal ölçümleri destekleyen kapsamlı kanıtlar vardır. OS sırasında HM'nin doz ayarlaması, OT ve OHSS'nin önlenmesi açısından değerlendirecek iyi kalitede çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak IVF/ICSI protokolleri OS ve dondurulmuş embriyo transferi protokolleri olarak ayrı ayrı değerlendirilecek olursa;

OS sırasında optimal tetikleme zamanının belirlenmesi ve OHSS riskinin en aza indirilmesi için yapılan monitorizasyonda E2, P4 ölçümlerinin yapılması masraflı olabilir, gereği durumunda tek bir hormonal değerlendirme yeterlidir.

Dondurulmuş embriyo transferi protokollerinde özellikle natürel ve modifiye natürel protokollerde daha yakın takip yapılmak üzere E2, P4 ve LH ölçümlerinin yapılması yararlıdır. Son yıllarda uygulanan bireyselleştirilmiş embriyo transferi protokollerinde P4 ölçümlerinin önemi artmaktadır.

## KAYNAKLAR

- Ghumman S. Principles and Practice of Controlled Ovarian Stimulation in ART. Ghumman S, editor. New Delhi: Springer India (2015). doi: 10.1007/978-81-322-1686-5
- Fatemi H, Bilger W, Denis D, Griesinger G, La Marca A, Longobardi S, et al. Dose adjustment of follicle-stimulating hormone (FSH) during ovarian stimulation as part of medically-assisted reproduction in clinical studies: a systematic review covering 10 years (2007–2017). *Reprod Biol Endocrinol* (2021) 19:68. doi: 10.1186/S12958-021-00744-X/TABLES/1
- Racca A, Drakopoulos P, Neves AR, Polyzos NP. Current therapeutic options for controlled ovarian stimulation in assisted reproductive technology. *Drugs* (2020) 80:973–94. doi: 10.1007/S40265-020-01324-W/METRICS
- Lunenfeld B, Bilger W, Longobardi S, Kirsten J, D'Hooghe T, Sunkara SK. Decision points for individualized hormonal stimulation with recombinant gonadotropins for treatment of women with infertility. *Gynecol Endocrinol* (2019) 35:1027–36. doi: 10.1080/09513590.2019.1650345
- Humaidan P, Nelson SM, Devroey P, Coddington CC, Schwartz LB, Gordon K, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome: review and new classification criteria for reporting in clinical trials. *Hum Reprod* (2016) 31:1997–2004. doi: 10.1093/HUMREP/DEW149
- ESHRE ART Factsheet. Available at: <https://www.eshre.eu/Europe/Factsheetsand-infographics> (Accessed November 18, 2022).
- Martins WP, Vieira CVR, Teixeira DM, Barbosa MAP, D'Assunção LA, Nastri CO. Ultrasound for monitoring controlled ovarian stimulation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ultrasound Obstetrics Gynecol* (2014) 43:25–33. doi: 10.1002/UOG.12566
- Kwan I, Bhattacharya S, Woolner A. Monitoring of stimulated cycles in assisted reproduction (IVF and ICSI). *Cochrane Database Systematic Rev* (2021) 2021. doi: 10.1002/14651858.CD005289.PUB4/MEDIA/CDSR/CD005289/IMAGE\_N/ NCD005289-CMP-001.04.SVG
- Blood hormone monitoring in controlled ovarian stimulation - IVF-Worldwide . Available at: <https://ivf-worldwide.com/survey/blood-hormone-monitoring-incontrolled-ovarian-stimulation.html> (Accessed September 25, 2023).
- Results - Blood hormone monitoring in controlled ovarian stimulation - IVFWorldwide. Available at: <https://ivf-worldwide.com/survey/blood-hormone-monitoring-in-controlled-ovarian-stimulation/results-blood-hormone-monitoring-incontrolled-ovarian-stimulation.html> (Accessed September 25, 2023).
- Kwan I, Bhattacharya S, Kang A, Woolner A. Monitoring of stimulated cycles in assisted reproduction (IVF and ICSI). *Cochrane Database Systematic Rev* (2014) 2014. doi: 10.1002/14651858.CD005289.PUB3/MEDIA/CDSR/CD005289/REL0003/ CD005289/IMAGE\_N/NCD005289-CMP-001-04.PNG
- Wiser A, Gonen O, Ghetler Y, Shavit T, Berkovitz A, Shulman A. Monitoring stimulated cycles during in vitro fertilization treatment with ultrasound only – preliminary results. *Gynecol Endocrinol* (2012) 28:429–31. doi: 10.3109/09513590.2011.633666
- Polyzos NP, Popovic-Todorovic B. SAY NO to mild ovarian stimulation for all poor responders: it is time to realize that not all poor responders are the same. *Hum Reprod* (2020) 35:1964–71. doi: 10.1093/HUMREP/DEAA183
- Kahyaoglu S, Yumusak OH, Ozgu-Erdinc AS, Yilmaz S, Kahyaoglu I, EnginUstun Y, et al. Can serum estradiol levels on the fourth day of IVF/ICSI cycle predict outcome in poor responder women? *Syst Biol Reprod Med* (2015) 61:233–7. doi: 10.3109/19396368.2015.1013645

15. El Maghraby HA, Mahdi M, El Arab MS, Mabrouk M, Ghi T, Farina A. Stimulation day-six serum estradiol: A predictive indicator for the probability of embryo cryopreservation in IVF/ICSI cycles. *J Obstetrics Gynaecology Res* (2009) 35:326–9. doi: 10.1111/J.1447-0756.2008.00940.X
16. Wei C-X, Zhang L, Qi Y-H, Zhang J-W. Effect of the trends of estradiol level on the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer with antagonist regimens: a single center retrospective cohort study. *Research Square [Preprint]* (2021). doi: 10.21203/RS.3.RS-1066884/V2
17. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline. *Fertil Steril* (2016) 106:1634–47. doi: 10.1016/J.FERTNSTERT.2016.08.048
18. Papanikolaou EG, Pozzobon C, Kolibianakis EM, Camus M, Tournaye H, Fatemi HM, et al. Incidence and prediction of ovarian hyperstimulation syndrome in women undergoing gonadotropin-releasing hormone antagonist in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril* (2006) 85:112–20. doi: 10.1016/J.FERTNSTERT.2005.07.1292
19. Liu M, Liu S, Li L, Wang P, Li H, Li Y. LH levels may be used as an indicator for the time of antagonist administration in GnRH antagonist protocols—a proof-of-concept study. *Front Endocrinol (Lausanne)* (2019) 10:67/BIBTEX. doi: 10.3389/FENDO.2019.00067/BIBTEX
20. Zhang W, Liu Z, Liu M, Li J, Guan Y. Is it necessary to monitor the serum luteinizing hormone (LH) concentration on the human chorionic gonadotropin (HCG) day among young women during the follicular-phase long protocol? A retrospective cohort study. *Reprod Biol Endocrinol* (2022) 20:1–7. doi: 10.1186/S12958-022-00888-4/FIGURES/2
21. Benmachiche A, Benbouhedja S, Zoghmar A, Humaidan P. Low LH level on the day of gnRH agonist trigger is associated with reduced ongoing pregnancy and live birth rates and increased early miscarriage rates following IVF/ICSI treatment and fresh embryo transfer. *Front Endocrinol (Lausanne)* (2019) 10:639. doi: 10.3389/FENDO.2019.00639
22. Lawrenz B, Melado L, Fatemi H. Premature progesterone rise in ART-cycles. *Reprod Biol* (2018) 18:1–4. doi: 10.1016/J.REPBIO.2018.01.001
23. Neves AR, Santos-Ribeiro S, Garcia-Martínez S, Devesa M, Soares SR, García-Velasco JA, et al. The effect of late-follicular phase progesterone elevation on embryo ploidy and cumulative live birth rates. *Reprod BioMed Online* (2021) 43:1063–9. doi: 10.1016/j.rbmo.2021.07.019
24. Montoya-Botero P, Polyzos NP. The endometrium during and after ovarian hyperstimulation and the role of segmentation of infertility treatment. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* (2019) 33:61–75. doi: 10.1016/J.BEEM.2018.09.003
25. Venetis CA, Kolibianakis EM, Bosdou JK, Tarlatzis BC. Progesterone elevation and probability of pregnancy after IVF: a systematic review and meta-analysis of over 60 000 cycles. *Hum Reprod Update* (2013) 19:433–57. doi: 10.1093/HUMUPD/DMT014
26. Al-Azemi M, Kyrrou D, Kolibianakis EM, Humaidan P, Van Vaerenbergh I, Devroey P, et al. Elevated progesterone during ovarian stimulation for IVF. *Reprod BioMed Online* (2012) 24:381–8. doi: 10.1016/j.rbmo.2012.01.010
27. Panaino TR, da Silva JB, de Lima MAT, Lira P, Arêas PCC, Mancebo ACA, et al. High Progesterone levels in the beginning of ICSI antagonist cycles and clinical pregnancy: still a concern? *JBRA Assist Reprod* (2017) 21:11. doi: 10.5935/1518-0557.20170004
28. Papanikolaou EG, Pados G, Grimbizis G, Bili E, Kyriazi L, Polyzos NP, et al. GnRH-agonist versus GnRH-antagonist IVF cycles: is the reproductive outcome affected by the incidence of progesterone elevation on the day of HCG triggering? A randomized prospective study. *Hum Reprod* (2012) 27:1822–8. doi: 10.1093/HUMREP/DES066
29. Xu B, Li Z, Zhang H, Jin L, Li Y, Ai J, et al. Serum progesterone level effects on the outcome of in vitro fertilization in patients with different ovarian response: an analysis of more than 10,000 cycles. *Fertil Steril* (2012) 97:1321–7. doi: 10.1016/J.FERTNSTERT.2012.03.014
30. Devroey P, Polyzos NP, Blockeel C. An OHSS-Free Clinic by segmentation of IVF treatment. *Hum Reprod* (2011) 26:2593–7. doi: 10.1093/HUMREP/DER251
31. Lawrenz B, Melado L, Fatemi HM. Frozen embryo transfers in a natural cycle: how to do it right. *Curr Opin Obstet Gynecol* (2023) 35:224–9. doi: 10.1097/GCO.0000000000000862
32. Griesinger G, Weig M, Schroer A, Diedrich K, Kolibianakis EM. Mid-cycle serum levels of endogenous LH are not associated with the likelihood of pregnancy in artificial frozen-thawed embryo transfer cycles without pituitary suppression. *Hum Reprod* (2007) 22:2589–93. doi: 10.1093/HUMREP/DEM207
33. Niu Z, Feng Y, Sun Y, Zhang A, Zhang H. Estrogen level monitoring in artificial frozen-thawed embryo transfer cycles using step-up regime without pituitary suppression: is it necessary? *J Exp Clin Assist Reprod* (2008) 5. doi: 10.1186/1743-1050-5-4
34. Li Q, Ruan L, Zhu L, Yang Z, Zhu M, Luo Y. Elevated estradiol levels in frozen embryo transfer have different effects on pregnancy outcomes depending on the stage of transferred embryos. *Sci Rep* (2022) 12. doi: 10.1038/S41598-022-09545-7
35. Melo P, Chung Y, Pickering O, Price MJ, Fishel S, Khairy M, et al. Serum luteal phase progesterone in women undergoing frozen embryo transfer in assisted conception: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* (2021) 116:1534–56. doi: 10.1016/J.FERTNSTERT.2021.07.002
36. Álvarez M, Gaggiotti-Marre S, Martínez F, Coll L, García S, González-Foruria I, et al. Individualized luteal phase support in artificially prepared frozen embryo transfer cycles based on serum progesterone

- levels: a prospective cohort study. *Hum Reprod* (2021) 36:1552–60. doi: 10.1093/HUMREP/DEAB031
37. Stavridis K, Kastora SL, Triantafyllidou O, Mavrelos D, Vlahos N. Effectiveness of progesterone rescue in women presenting low circulating progesterone levels around the day of embryo transfer: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* (2023) 119:954–63. doi: 10.1016/J.FERTNSTERT.2023.02.007

# IVF/ICSI Uygulamasında Anestezi Nasıl Olmalı?

*Feride KARACAER*<sup>1</sup>  
*Hakkı ÜNLÜGENÇ*<sup>2</sup>

## GİRİŞ

İnfertil hastalarda gebelik elde etmek için yardımcı üreme teknolojileri (YÜT), hem oositleri hem de spermeleri manipüle ederek fertilitiyi sağlayabilmektedir. YÜT'nin iki en yaygın şekli, in vitro fertilizasyon (IVF) ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) olarak belirlenmiştir. Her iki yöntem de Oosit (yumurta) toplama (OPU) işlemini içerir. IVF, yumurtaların ve spermelerin çiftten alındıktan sonra laboratuvar da yumurta üzerine spermelerin bırakılarak oluşacak döllenme işlemidir. ICSI ise, yine embriyoloji laboratuvarın da sperminden doğrudan yumurta içine enjeksiyonunu içerir (1).

IVF veya toplumda yaygın olarak adlandırılan tüp bebek tedavisi; over stimülasyonu, ultrason rehberliğinde transvajinal folikül aspirasyonu (TVFA), laboratuvar da yapay döllenme ve embriyo transferi aşamalarından oluşur (2). Bu anlamda ultrason rehberliğinde TVFA, IVF tedavisinin temel adımıdır ve oositlerin toplanması için altın standarttır. Günümüzde artık kullanılmayan laparoskopik yolla oosit toplanmasından daha az invaziv olmasına ve daha kısa sürede tamamlanmasına karşın TVFA, analjezi ve bilinçli sedasyon gerektiren stresli ve ağrılı bir

prosedürdür (3). İnfertilite için bir risk kaynağı olan anksiyete, eşlik eden hastalıklar, obezite ve hormonal manipülasyonlar fertilizasyon sürecini zorlaştırabilmekte, anestezi uygulamaları bu riski arttırabilmektedir. Dolayısıyla IVF ve ICSI uygulaması sırasında anestezi yönetimi, oosit kalitesi ve embriyo gelişimi üzerinde olabilecek en az etkiyle, yeterli hasta konforunu sağlayarak folliküllerin aspirasyon sürecini kolaylaştırmayı ve komşu organ veya büyük damar yaralanma riskini azaltmayı hedeflemektedir (4).

## IVF VE ICSI UYGULAMASI İÇİN ANESTEZİ YÖNETİMİ

### Preoperatif Değerlendirme

İleri anne yaşı, eşlik eden hastalıklar ve çoklu ilaç kullanımı IVF tedavisi gören kadınların anestezi yönetiminde ve fertilizasyon başarısında oldukça önemli unsurlardır (4). Uygulanacak anestezi yönteminden bağımsız olarak, eşlik edebilecek hastalıkları belirlemek için tüm hastalarda kapsamlı preoperatif değerlendirme yapılmalıdır.

IVF kliniklerine başvuran kadınların önemli bir kısmı obezdir. Obezite, koroner arter hastalığı, hipertansiyon, diabetes mellitus, obstrüktif

<sup>1</sup> Doç. Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD., feridekaracaer@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-1048-6505

<sup>2</sup> Prof. Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD., hunlugenc@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-0164-8258

## Postoperatif Analjezi

Postoperatif analjezi için parasetamol veya nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar genellikle yeterlidir. Bu analjeziklerin fertilizasyon sonuçları üzerindeki yapılan araştırmalar güvenilir olduklarını göstermiştir (35,36). Ancak endometriozis öyküsü, geçirilmiş abdominal cerrahi ve fazla sayıda oosit alınmış hastaların analjezik ihtiyacı artabilir. Ağrı devam ederse organ veya doku hasarından şüphelenilmelidir.

## SONUÇ

Farklı anestezi teknikleri ve ajanları üzerinde yapılan çalışmalar, IVF'de folikül aspirasyonu için ideal bir teknik veya ajan belirleyememiştir. Anestezik ajanların potansiyel toksik etkileri insanlarda kesin olarak saptanamamasına karşın genellikle en düşük yan etkiyle erken derlenme sağlayan bir anestezik yöntem tercih edilmelidir. Bu amaçla, IVF tedavisi gören kadınlarda bilinçli sedasyon en sık uygulanan anestezi yöntemidir. Paraservikal blok ile birleştirilen bilinçli sedasyon, daha az anestezik ajan tüketimi ve foliküler sıvıda daha az anestezik ajan birikimi ile ilişkili olduğundan, multimodal yaklaşımlar mantıklı bir tercih olabilir.

## KAYNAKLAR

- Egan M, Schalerb L, Crosby D. Anaesthesia considerations for assisted reproductive technology: a focused review. *International Journal of Obstetric Anaesthesia*. 2024;60:104248. doi: 10.1016/j.ijoa.2024.104248.
- Lewin A, Laufer N, Rabinowitz R, et al. Ultrasonically guided oocyte collection under local anesthesia: the first choice method for in vitro fertilization--a comparative study with laparoscopy. *Fertility and Sterility*. 1986;46(2):257-261. doi: 10.1016/s0015-0282(16)49522-1.
- Ng EH, Chui DK, Tang OS, et al. Paracervical block with and without conscious sedation: a comparison of the pain levels during egg collection and the postoperative side effects. *Fertility and Sterility* 2001;75(4):711-717. doi: 10.1016/s0015-0282(01)01693-4.
- Khetarpal R, Chatrath V, Kaur P, et al. Anaesthesia for assisted reproductive technology (ART): A narrative review. *Journal of Obstetric Anaesthesia and Critical Care*. 2022;12(1):5-16. doi: 10.4103/JOACC.JOACC\_63\_21
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Obesity and reproduction: a committee opinion. *Fertility and Sterility*. 2021;116(5):1266-85. doi:10.1016/j.fertnstert.2021.08.018.
- Jain D, Kohli A, Gupta L, et al. Anaesthesia for in vitro fertilisation. *Indian Journal of Anaesthesia* 2009;53(4):408-413
- Bell C, Sequeira PM. Nonoperating room anesthesia for children. *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2005;18(3):271-276. doi: 10.1097/01.aco.0000169234.06433.48.
- Metzner J, Domino KB. Risks of anesthesia or sedation outside the operating room: the role of the anesthesia care provider. *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2010;23:523-531. doi: 10.1097/ACO.0b013e32832dba50.
- American Society of Anesthesiologists (ASA). Continuum of Depth of Sedation: Definition of General Anesthesia and Levels of Sedation/Analgesia. 2015. [ebook]. <http://www.asahq.org/quality-and-practice-management/standards-and-guidelines> (accessed 13 June 2017).
- Lew E, Nagarajan S. Anesthetic choices in IVF practice. In: *Practical Problems in Assisted Conception*, Cheong Y, Li T-C, Tulandi T (eds). Cambridge: Cambridge University Press; 2018: 97-101.
- Kwan I, Wang R, Pearce E, et al. Pain relief for women undergoing oocyte retrieval for assisted reproduction. *Cochrane Database Systematic Review*. 2018;5(5):CD004829. doi: 10.1002/14651858.CD004829.pub4.
- Coskun D, Gunaydin B, Tas A, et al. A comparison of three different target-controlled remifentanyl infusion rates during target-controlled propofol infusion for oocyte retrieval. *Clinics (Sao Paulo)* 201;66(5):811-815.
- Hayes MF, Sacco AG, Savoy-Moore RT, et al. Effect of general anesthesia on fertilization and cleavage of human oocytes in vitro. *Fertility and Sterility*. 1987;48(6):975-981.
- Azmude A, Agha'amou S, Yousefshahi F, et al. Pregnancy outcome using general anesthesia versus spinal anesthesia for in vitro fertilization. *Anesthesiology and Pain Medicine*. 2013;3(2):239-242. doi: 10.5812/aapm.11223.
- Aghaamoo S, Azmoodeh A, Yousefshahi F, et al. Does spinal analgesia have advantage over general anesthesia for achieving success in in-vitro fertilization? *Oman Medical Journal*. 2014;29(2):97-101. doi: 10.5001/omj.2014.24.
- Erel S, Yesil BB, Gunaydin B. Anesthesia Management in transvaginal ultrasound guided oocyte retrieval procedure: A mini review. *Turkish Journal of Clinics and Laboratory*. 2024;1(15):138-143. doi: 10.18663/tjcl.144695.
- Cerne A, Bergh C, Borg K, et al. Pre-ovarian block versus paracervical block for oocyte retrieval. *Human Reproduction*. 2006;21(11):2916-2921. doi: 10.1093/humrep/del271.

18. Wikland M, Evers H, Jakobsson AH, Sandqvist U, Sjöblom P. The concentration of lidocaine in follicular fluid when used for paracervical block in a human IVF-ET programme. *Human Reproduction*. 1990;5(8):920-923. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a137220.
19. Han JS. Acupuncture: neuropeptide release produced by electrical stimulation of different frequencies. *Trends in Neurosciences*. 2003;26(1):17-22. doi: 10.1016/s0166-2236(02)00006-1.
20. Zitta M, Mata A, Santiago G, et al. Deleterious impact of propofol on in vitro fertilization. a prospective randomized trial. *Fertility and Sterility*. 2013;100(3):11. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.07.158
21. Murthy T, Gupta P, Sharma RK. Anaesthetic issues in in-vitro fertilisation. *Medical Journal Armed Forces India*. 2008;64(2):119-122. doi: 10.1016/S0377-1237(08)80051-2.
22. Matsota P, Kaminioti E, Kostopanagiotou G. Anesthesia related toxic effects on in vitro fertilization outcome: burden of proof. *Biomed Research International*. 2015;2015:475362. doi: 10.1155/2015/475362.
23. Gejervall AL, Lundin K, Stener-Victorin E, et al. Effect of alfentanil dosage during oocyte retrieval on fertilization and embryo quality. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*. 2010;150(1):66-71. doi: 10.1016/j.ejogrb.2010.01.007.
24. Sarikaya HB, Iyilikci L, Gülekli B, et al. Comparison of the effects of 2 different doses of remifentanil infusion for sedation during in-vitro fertilization procedure. *Saudi Medical Journal*. 2011;32(7):689-694.
25. Budak Ö, Bostancı MS, Tuna A, et al. The effect of propofol versus dexmedetomidine as anesthetic agents for oocyte pick-up on in vitro fertilization (IVF) outcomes. *Scientific Reports*. 2021;11(1):23922. doi: 10.1038/s41598-021-03177-z.
26. Candiotti KA, Bergese SD, Bokesch PM, et al. Monitored anesthesia care with dexmedetomidine: A prospective, randomized, double-blind, multicenter trial. *Anesthesia Analgesia* 2010;110(1):47-56. doi: 10.1213/ane.0b013e3181ae0856.
27. Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, et al. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: Two randomized controlled trials. *JAMA* 2012;307(11):1151-1160. doi: 10.1001/jama.2012.304.
28. Gernez E, Lee GR, Niguet JP, et al. Nitrous oxide abuse: Clinical outcomes, pharmacology, pharmacokinetics, toxicity and impact on metabolism. *Toxics*. 2023;11(12):962. doi: 10.3390/toxics11120962.
29. Chetkowski RJ, Nass TE. Isoflurane inhibits early mouse embryo development in vitro. *Fertility and Sterility*. 1988;49(1):171-173.
30. Lee EJE, Bongso A, Kumar A. Evaluation of inhalational anaesthetics on murine in vitro fertilization, *Annals of the Academy of Medicine Singapore*. 1994;23(4):479-485.
31. Kauppila A, Leinonen P, Vihko R, et al. Metoclopramide-induced hyperprolactinemia impairs ovarian follicle maturation and corpus luteum function in women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1982;54(5):955-960. doi: 10.1210/jcem-54-5-955.
32. Humaidan P, Nelson SM, Devroey P, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome: Review and new classification criteria for reporting in clinical trials. *Human Reproduction*. 2016;31(9):1997-2004. doi: 10.1093/humrep/dew149.
33. Corson SL, Batzer FR, Gocial B, et al. Is paracervical block anesthesia for oocyte retrieval effective? *Fertility Sterility*. 1994;62(1):133-136. doi: 10.1016/s0015-0282(16)56828-9.
34. Kaye A, Urman R. *Obstetric Anesthesia Practice*. New York: Oxford University Press; 2021. p. 409.
35. Akande V, Garas A, Cahill D. The effect of diclofenac and paracetamol on pregnancy and implantation rates in infertile women undergoing IVF treatment. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2006;26(8):785-787. doi: 10.1080/01443610600984578.
36. Nyachio A, Siristatidis CS, Vaidakis D. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Systematic Reviews*. 2019;10(10):CD007618. doi: 10.1002/14651858.CD007618.pub2.

**A**

## GnRH'a ve GnRH Antagonistlerin Etki Mekanizmaları

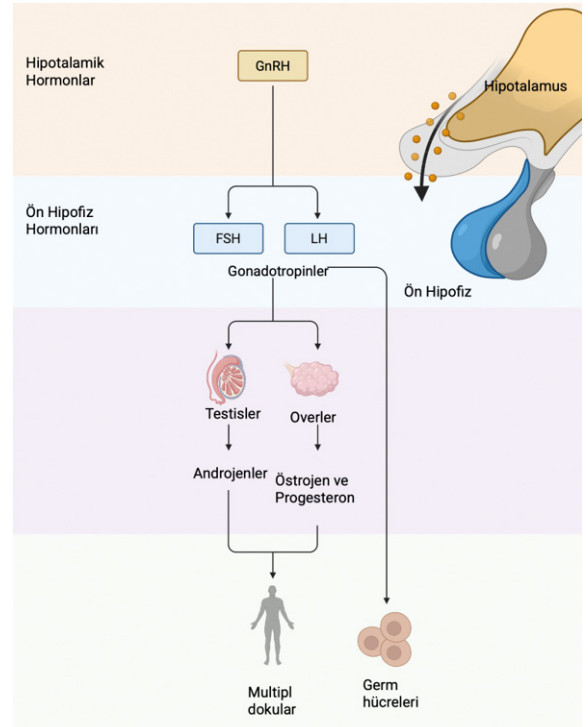
*Rukset ATTAR*<sup>1</sup>  
*E. ATTAR*<sup>2</sup>

### GİRİŞ

Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) hipotalamusta medial preoptik bölgede (MPB) ve arkuat/infundibular nükleustaki nöronlarda üretilen yarı ömrü çok kısa olan (2-4 dakika) bir dekaeptittir (pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH<sub>2</sub>) (1). GnRH ilk olarak Schally ve Guilleman tarafından memeli hipotalamusunda tesbit edilmiştir. GnRH'nun 2 tipi mevcuttur; GnRH-I ve GnRH-II. İlk bulunan GnRH, GnRH-I olup GNRH1 geni kromozom 8p11.2-p21'de tek kopya halindedir (2,3). GnRH'nın amino ve karboksi uçları mevcuttur. Bunlardan amino ve karboksi uçları reseptöre bağlanmada çok önemlidir. Reseptör aktivasyonunda ise sadece amino terminali rol oynar. GnRH'nın diğer tipi, GnRH-II olup orta beyinde, hippokampus, hipotalamusta ve reproduktif dokularda bulunur ve tüm türlerde aynıdır (4,5). GnRH-II geni kromozom 20p13'dedir. GnRH-II'nin de üreme davranışlarını kontrol edebildiği gösterilmiş (6).

İnsanda hipotalamusta MPB ve arkuat/infundibular nükleusta 1000-1500 GnRH nöronu olduğu gösterilmiştir (7). Bu nöronlar, median eminense uzanarak bir sinir ağı oluştururlar. GnRH sentezlendikten sonra bu ağ aracılığıyla

portal dolaşıma katılarak ön hipofize ulaşır (Şekil 1).



Şekil 1. GnRH Etki Mekanizması

Ön hipofize ulaşan GnRH burada gonadotrop hücrelerdeki GnRH reseptörüne bağlanır. GnRH reseptörü G-proteini ile bağlı bir reseptör olup

<sup>1</sup> Prof. Dr, MD, PhD, Yeditepe Üniversitesi Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., rukseta@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-8770-9562

<sup>2</sup> Prof. Dr, MD, PhD, Yeditepe Üniversitesi Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., dreattar@gmail.com, ORCID iD: 000-0002-8459-2538

## SONUÇ

GnRHagonistleri ve antagonistleri, GnRH'daki amino asitlerin değiştirilmesi ile elde edilirler. Her ikisi de GnRH reseptörü üzerinden etkilerini gösterebilirler etki mekanizmaları farklıdır. GnRH agonistleri ile görülen GnRH reseptörlerinde down-regülasyon, alevlenme etkisi, hipoöstrojenik durum GnRH antagonistleri kullanıldığında görülmez. GnRH antagonist protokollerinde süre daha kısadır, kullanılan gonadotropin dozu daha düşüktür, etkileri hemen başlar ve hızla geri döner. GnRH antagonist protokollerinde OHSS riski daha düşüktür. GnRH antagonistleri KOH prokollerinin yanı sıra prekoks puberte, uterus myomlar, endometriosis ve prostat kanserinin tedavisinde de kullanılabilirler. Diğer taraftan GnRH agonist protokollerinde süre ayarlanabilir, gonadotoksik tedavi alanlarda fertilitenin korunması için kullanılabilirler. OHSS nin önlenmesinde, ovulasyonun tetiklenmesi için hCG yerine kullanılabilirler. İmmatur oosit sendrom, boş follikül sendromu, düşük over rezervi, oosit donasyonu ve meme kanseri olan hastalarda da ovulasyonun tetiklenmesi için GnRH kullanılması faydalı olabileceği bildirilmiştir. GnRH analogları (GnRHa ve GnRH Antagonist), kadınlarda infertilite, endometriosis, uterus miyomları, püberte prekoks, hipogonadotropik hipogonadizm ve hormona duyarlı meme kanserleri ile erkeklerde prostat kanseri tedavisinde de kullanılırlar

## KAYNAKLAR

1. Wu HM, Chang HM, Leung PCK. Gonadotropin-releasing hormone analogs: Mechanisms of action and clinical applications in female reproduction *Front Neuroendocrinol.* 2021;60:100876. doi: 10.1016/j.yfrne.2020.100876. Epub 2020 Oct 9
2. Yang-Feng TL, Seeburg PH, Francke U. Human luteinizing hormone-releasing hormone gene (LHRH) is located on short arm of chromosome 8 (region 8p11.2--p21). *Somat. Cell Mol. Genet.* 1986 Jan;12(1):95-100. doi: 10.1007/BF01560732.
3. Radovick S, Wondisford FE, Nakayama Y, et al. Isolation and characterization of the human gonadotropin-releasing hormone gene in the hypothalamus and placenta. *Mol. Endocrinol.* 1990 Mar;4(3):476-80. doi: 10.1210/mend-4-3-476.
4. White RB, Eisen JA, Kasten TL, et al. Second gene for gonadotropin-releasing hormone in humans. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998 Jan 6;95(1):305-9. doi: 10.1073/pnas.95.1.305
5. Eicke N, Gunthert AR, Emons G, Grundker C. GnRH-II agonist [D-Lys6] GnRH-II inhibits the EGF-induced mitogenic signal transduction in human endometrial and ovarian cancer cells. *Int. J. Oncol.* 2006 Nov;29(5):1223-9.
6. Millar, R.P., 2003. GnRH II and type II GnRH receptors. *Trends Endocrinol Metab.* 2003 Jan;14(1):35-43. doi: 10.1016/s1043-2760(02)00016-4
7. Kaiser UB, Conn PM, Chin WW. Studies of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) action using GnRH receptor-expressing pituitary cell lines. *Endocr Rev.* 1997 Feb;18(1):46-70. doi: 10.1210/edrv.18.1.0289.
8. Johnson GL, Lapadat R. Mitogen-activated protein kinase pathways mediated by ERK, JNK, and p38 protein kinases. *Science.* 2002 Dec 6;298(5600):1911-2. doi: 10.1126/science.1072682.
9. Navratil AM, Bliss SP, Berghorn KA, et al. Constitutive localization of the gonadotropin-releasing hormone (GnRH) receptor to low density membrane microdomains is necessary for GnRH signaling to ERK. *J. Biol. Chem.* 2003 Aug 22;278(34):31593-602. doi: 10.1074/jbc.M304273200
10. Haisenleder DJ, Ferris HA, Shupnik MA. The calcium component of gonadotropin-releasing hormone-stimulated luteinizing hormone subunit gene transcription is mediated by calcium/calmodulin-dependent protein kinase type II. *Endocrinology.* 2003 Jun;144(6):2409-16. doi: 10.1210/en.2002-0013.
11. Burger LL, Haisenleder DJ, Aylor KW, et al. Regulation of intracellular signaling cascades by GNRH pulse frequency in the rat pituitary: roles for CaMK II, ERK, and JNK activation. *Biol Reprod.* 2008 Nov;79(5):947-53. doi: 10.1095/biolreprod.108.070987. Epub 2008 Aug 20.
12. Pratap A, Garner KL, Voliotis M, et al. Mathematical modeling of gonadotropin-releasing hormone signaling. *Mol. Cell Endocrinol.* 2017 Jul 5;449:42-55. doi: 10.1016/j.mce.2016.08.022
13. Bradham C, McClay DR. p38 MAPK in development and cancer. *Cell Cycle.* 2006 Apr;5(8):824-8. doi: 10.4161/cc.5.8.2685. Epub 2006 Apr 17.
14. Seeburg PH, Mason AJ, Stewart TA, et al. The mammalian GnRH gene and its pivotal role in reproduction. *Recent Prog Horm Res.* 1987;43:69-98. doi: 10.1016/b978-0-12-571143-2.50008-3
15. Carmel PW, Araki S, Ferin M. Pituitary stalk portal blood collection in rhesus monkeys: evidence for pulsatile release of gonadotropin-releasing hormone (GnRH). *Endocrinology.* 1976;99:243-248. doi: 10.1210/endo-99-1-243.
16. Loumaye E, Catt KJ. Homologous regulation of gonadotropin-releasing hormone receptors in cultured pituitary cells. *Science.* 1982;215:983-985. doi:10.1126/science.6296998.

17. Mason DR, Arora KK, Mertz LM, Catt KJ. Homologous down-regulation of gonadotropin-releasing hormone receptor sites and messenger ribonucleic acid transcripts in alpha T3-1 cells. *Endocrinology*. 1994;135:1165-1170. doi: 10.1210/endo.135.3.8070359
18. Nett TM, Crowder ME, Moss GE, Duello TM. GnRH-receptor interaction. V. Down-regulation of pituitary receptors for GnRH in ovariectomized ewes by infusion of homologous hormone. *Biol Reprod*. 1981;24:1145-1155.
19. Pawson AJ, Faccenda E, Maudsley S, Lu ZL, Naor Z, Millar RP. Mammalian type I gonadotropin-releasing hormone receptors undergo slow, constitutive, agonist-independent internalization. *Endocrinology*. 2008;149:1415-1422. doi: 10.1210/en.2007-1159
20. Vrecl M, Heding A, Hanyaloglu A, Taylor PL, Eidne KA. Internalization kinetics of the gonadotropin-releasing hormone (GnRH) receptor. *Pflugers Arch*. 2000 Jan;439(-Suppl 1):r019-r020. doi: 10.1007/s004240000075.
21. Manna C, Rahman A, Sbracia M, Pappalardo S, Mohamed EI, Linder R, Nardo LG. Serum luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone and oestradiol pattern in women undergoing pituitary suppression with different gonadotrophin-releasing hormone analogue protocols for assisted reproduction. *Gynecol. Endocrinol*. 2005;20:188-194. doi: 10.1080/09513590400027141.
22. Rothman MS, Wierman ME. The role of gonadotropin releasing hormone in normal and pathologic endocrine processes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2007;14:306-310. doi: 10.1097/MED.0b013e3281e2c9fc
23. Bliss SP, Navratti AM, Xie J, Roberson MS. GnRH signaling, the gonadotrope and endocrine control of fertility. *Front Neuroendocrinol*. 2010 Jul;31(3):322-340. doi: 10.1016/j.yfrne.2010.04.002.
24. Smith JT, et al. Regulation of Kiss1 gene expression in the brain of the female mouse. *Endocrinology*. 2005;146:3686-3692. doi: 10.1210/en.2005-0488.
25. Zoeller RT, Seeburg PH, Young WS., III In situ hybridization histochemistry for messenger ribonucleic acid (mRNA) encoding gonadotropin-releasing hormone (GnRH): effect of estrogen on cellular levels of GnRH mRNA in female rat brain. *Endocrinology*. 1988;122:2570-2577. doi: 10.1210/endo-122-6-2570.
26. Petersen SL, Ottem EN, Carpenter CD. Direct and indirect regulation of gonadotropin-releasing hormone neurons by estradiol. *Biol Reprod*. 2003;69:1771-1778. doi: 10.1095/biolreprod.103.019745.
27. Naftolin F, Garcia-Segura LM, Horvath TL, Zsarnovszky A, Demir N, Fadiel A, Leranath C, Vondracek-Klepser S, Lewis C, Chang A, Parducz A. Estrogen-induced hypothalamic synaptic plasticity and pituitary sensitization in the control of the estrogen-induced gonadotrophin surge. *Reprod Sci*. 2007;14:101-116. doi: 10.1177/1933719107301059.
28. Estrada KM, Clay CM, Pompolo S, Smith JT, Clarke IJ. Elevated KiSS-1 expression in the arcuate nucleus prior to the cyclic preovulatory gonadotrophin-releasing hormone/luteinizing hormone surge in the ewe suggests a stimulatory role for kisspeptin in oestrogen-positive feedback. *J Neuroendocrinol*. 2006;18:806-809. doi: 10.1111/j.1365-2826.2006.01485.x.
29. Herbison AE. Estrogen positive feedback to gonadotropin-releasing hormone (GnRH) neurons in the rodent: the case for the rostral periventricular area of the third ventricle (RP3V) *Brain Res Rev*. 2008;57:277-287. doi: 10.1016/j.brainresrev.2007.05.006
30. Petersen SL, Ottem EN, Carpenter CD. Direct and indirect regulation of gonadotropin-releasing hormone neurons by estradiol. *Biol Reprod*. 2003 Dec;69(6):1771-8. doi: 10.1095/biolreprod.103.019745.
31. Simonian SX, Spratt DP, Herbison AE. Identification and characterization of estrogen receptor alpha-containing neurons projecting to the vicinity of the gonadotropin-releasing hormone perikarya in the rostral preoptic area of the rat. *J Comp Neurol*. 1999;411:346-358. doi: 10.1002/(sici)1096-9861(19990823)411:2<346::aid-cne13>3.0.co;2-s.
32. Demiroglu A, Bozdağ G, Gürkan T. GnRH Agonistleri Ve Antagonistleri: Güncel Yönleri. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 13(2) 135-140 (2006)
33. Cornea A, Janovick JA, Maya-Nunez G, Conn PM. Gonadotropin releasing hormone receptor microaggregation. Rate monitored by fluorescence resonance energy transfer. *J Biol Chem*. 2001;276(3):2153-2158. doi: 10.1074/jbc.M007850200. Epub 2000 Oct 16
34. Cornea A, Janovick JA, Lin X, Conn PM. Simultaneous and independent visualization of the gonadotropin-releasing hormone receptor and its ligand: evidence for independent processing and recycling in living cells. *Endocrinology*. 1999 September 140(9):4272-80. doi: 10.1210/endo.140.9.7049
35. Gordon K, Hodgen GD. GnRH agonists and antagonists in assisted reproduction. *Balliere's Clinical Obstet & Gynecol*. 1992 Jun;6(2):247-65. doi: 10.1016/s0950-3552(05)80085-9
36. Kumar P, Sharma A. Gonadotropin-releasing hormone analogs: Understanding advantages and limitations. *J. Hum. Reprod. Sci*. 2014;7:170-174. doi: 10.4103/0974-1208.142476.
37. Matta, WH, Stabile I, Shaw RW, et al. Doppler assessment of uterine blood flow changes in patients with fibroids receiving the gonadotropin-releasing hormone agonist Buserelin. *Fertil Steril*. 1988 Jun;49(6):1083-5. doi: 10.1016/s0015-0282(16)59966-x.
38. Meresman GF, Bilotas MA, Lombardi E, et al. Effect of GnRH analogues on apoptosis and release of interleukin-1beta and vascular endothelial growth factor in endometrial cell cultures from patients with endometriosis. *Hum Reprod* 2003 Sep;18(9):1767-71. doi: 10.1093/humrep/deg356.
39. Wu HM, Cheng JC, Wang HS, et al. Gonadotropin-releasing hormone type II induces apoptosis of human endometrial cancer cells by activating GADD45alpha. *Cancer Res*. May 15;69(10):4202-8. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4591.
40. Abbara A, Jayasena CN, Christopoulos G, et al. Efficacy of Kisspeptin-54 to Trigger Oocyte Maturation in Women at High Risk of Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS) During In Vitro Fertilization (IVF) Therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metabol*. 2015 Sep;100(9):3322-3331. doi: 10.1210/jc.2015-2332. Epub 2015 Jul 20.

41. Wu HM, Huang HY, Lee CL, et al. Gonadotropin-releasing hormone type II (GnRH-II) agonist regulates the motility of human decidual endometrial stromal cells: possible effect on embryo implantation and pregnancy. *Biol. Reprod.* 2015 Apr;92(4):98. doi: 10.1095/biolreprod.114.127324. Epub 2015 Mar 11.
42. Tafi E, Leone Roberti Maggiore U, Alessandri F, et al. Advances in pharmacotherapy for treating endometriosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2015;16(16):2465-83. doi: 10.1517/14656566.2015.1085510. Epub 2015 Sep 7
43. Lee JH, Choi YS. The role of gonadotropin-releasing hormone agonists in female fertility preservation. *Clin. Exp. Reprod. Med.* 2021;48:11-26. doi: 10.5653/cerm.2020.04049.
44. Resta C, Moustogiannis A, Chatzinikita E, et al. Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH)/GnRH Receptors and Their Role in the Treatment of Endometriosis. *Cureus.* 2023;15:e38136. doi: 10.7759/cureus.38136.
45. Golan A. GnRH analogues in the treatment of uterine fibroids. *Hum. Reprod.* 1996;11((Suppl. S3)):33-41. doi: 10.1093/humrep/11.suppl\_3.33.
46. Eugster EA. Treatment of Central Precocious Puberty. *J. Endocr. Soc.* 2019;3:965-972. doi: 10.1210/js.2019-00036.
47. Huerta-Reyes M, Maya-Nunez G, Perez-Solis MA, et al. Treatment of Breast Cancer With Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs. *Front. Oncol.* 2019;9:943. doi: 10.3389/fonc.2019.00943.
48. Choi S, Lee AK. Efficacy and safety of gonadotropin-releasing hormone agonists used in the treatment of prostate cancer. *Drug Healthc. Patient Saf.* 2011;3:107-119. doi: 10.2147/DHPS.S24106
49. Surrey ES. GnRH agonists in the treatment of symptomatic endometriosis: A review. *FS Rep.* 2023;4:40-45. doi: 10.1016/j.xfre.2022.11.009.
50. Blumenfeld Z. How to preserve fertility in young women exposed to chemotherapy? The role of GnRH agonist cotreatment in addition to cryopreservation of embryos, oocytes, or ovaries. *Oncologist* 12, 1044-1054.
51. Newton CL, Riekert C, Millar RP. Gonadotropin-releasing hormone analog therapeutics. *Minerva Ginecol.* 2018 Oct;70(5):497-515. doi: 10.23736/S0026-4784.18.04316-2. Epub 2018 Sep 26.
52. Van Poppel H, Klotz L. Gonadotropin-releasing hormone: An update review of the antagonists versus agonists. *Int. J. Urol.* 2012;19:594-601. doi: 10.1111/j.1442-2042.2012.02997.x.
53. Weiss J.M., Diedrich K., Ludwig M. Gonadotropin-releasing hormone antagonists: Pharmacology and clinical use in women. *Treat. Endocrinol.* 2002;1:281-291. doi: 10.2165/00024677-200201050-00002.
54. Behre HM, Klein B, Steinmeyer E, et al. Effective suppression of luteinizing hormone and testosterone by single doses of the new gonadotropin-releasing hormone antagonist cetrorelix (SB-75) in normal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75(2):393-398. doi: 10.1210/jcem.75.2.1639941
55. Kupker W, Felberbaum RE, Krapp M, et al. Use of GnRH antagonists in the treatment of endometriosis. *Reprod Biomed Online* 2002;5:12-16. doi: 10.1016/s1472-6483(10)61590-8
56. Todd NF, Lieberman R, Gulley JL, Dahut W, Arlen PM. Prolonged response to nilutamide in a patient with stage D0.5 prostate cancer who previously failed androgen deprivation therapy. *Am J Ther* 2005 Mar-Apr;12(2):172-4. doi: 10.1097/01.mjt.0000144497.85706.e6.
57. Resta C, Moustogiannis A, Chatzinikita E, et al. Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH)/GnRH Receptors and Their Role in the Treatment of Endometriosis. *Cureus.* 2023 Apr 26;15(4):e38136. doi: 10.7759/cureus.38136.eCollection 2023 Apr.
58. Golan A. GnRH analogues in the treatment of uterine fibroids. *Hum. Reprod.* 1996 Nov;11 Suppl 3:33-41. doi: 10.1093/humrep/11.suppl\_3.33
59. Eugster EA. Treatment of Central Precocious Puberty. *J. Endocr. Soc.* 2019;3:965-972. doi: 10.1210/js.2019-00036
60. Huerta-Reyes M, Maya-Nunez G, Perez-Solis MA, et al. Treatment of Breast Cancer With Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs. *Front. Oncol.* 2019 Oct 1:9:943. doi: 10.3389/fonc.2019.00943. eCollection 2019.
61. Weiss J.M., Ludwig M., Ortmann O., Diedrich K. GnRH antagonists in the treatment of infertility. *Ann. Med.* 2003;35:512-522. doi: 10.1080/07853890310001302.
62. Lindner C, Braendle W, Lichtenberg V, et al. Induction of pharmacological hypogonadotropism using gonadotropin-releasing hormone agonists in patients undergoing controlled ovarian stimulation. *Gynecol Obstet Invest* 1990;29(2):132-139. doi: 10.1159/000293319.
63. Varney NR, Syrop C, Kubu CS, et al. Neuropsychologic dysfunction in women following leuprolide acetate induction of hypoestrogenism. *J Assist Reprod Genet* 1993 Jan;10(1):53-57. doi: 10.1007/BF01204441.
64. Newton CR, Slota D, Yuzpe AA, et al. Memory complaints associated with the use of gonadotropin-releasing hormone agonists: a preliminary study. *Fertil Steril* 1996 Jun;65(6):1253-1255. doi: 10.1016/s0015-0282(16)58351-4.
65. Warnock JK, Bundren JC, Morris DW. Depressive mood symptoms associated with ovarian suppression. *Fertil Steril.* 2000 Nov;74(5):984-986. doi: 10.1016/s0015-0282(00)01607-1.
66. The North American Ganirelix Study Group. Efficacy and safety of ganirelix acetate versus leuprolide acetate in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril* 2001 Jan;75(1):38-45. doi: 10.1016/s0015-0282(00)01638-1.
67. Albano C, Felberbaum RE, Smits J, et al. Controlled ovarian stimulation with HMG: results of a prospective randomized phase III European study comparing the LHRH-antagonist cetrorelix (cetrotide) and the LHRH-agonist Buserelin. *Hum Reprod.* 2000 Mar;15(3):526-531. doi: 10.1093/humrep/15.3.526.
68. Gordon K, Williams RF, Danforth DR, et al. A novel regimen of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist plus pulsatile GnRH: controlled restoration of gonadotropin secretion and ovulation induction. *Fertil Steril.* 1990;54:1140-1145.
69. Itskovitz-Eldor J, Kol S, Mannaerts B. Use of a single bolus of GnRH agonist triptorelin to trigger ovulation

- after GnRH antagonist ganirelix treatment in women undergoing ovarian stimulation for assisted reproduction, with special reference to the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: a preliminary report. *Hum Reprod.* 2000 Sep;15(9):1965-1968. doi: 10.1093/humrep/15.9.1965.
70. Fauser BC, De Jong D, Olivennes F, et al. Endocrine profiles after triggering of final oocyte maturation with GnRH agonist after cotreatment with the GnRH antagonist ganirelix during ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. *J Clin Endocr Metab.* 2002 Feb;87(2):709-15. doi: 10.1210/jcem.87.2.8197.
71. Gordon K, Hodgen GD. Evolving role of gonadotropin-releasing hormone antagonists. *Trends Endocrinol Metab.* 1992 Sep;3(7):259-63. doi: 10.1016/1043-2760(92)90128-n.
72. Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar M. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted conception. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jul 19;(3):CD001750. doi: 10.1002/14651858.CD001750.pub2.
73. Humaidan P, Polyzos NP, Alsbjerg B, et al. GnRHa trigger and individualized luteal phase hCG support according to ovarian response to stimulation: two prospective randomized controlled multi-centre studies in IVF patients. *Hum. Reprod.* 2013 Sep;28(9):2511-21. doi: 10.1093/humrep/det249. Epub 2013 Jun 9.
74. Castillo JC, Haahr T, Martinez-Moya M, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist ovulation trigger-beyond OHSS prevention. *Ups J Med Sci.* 2020 May;125(2):138-143. doi: 10.1080/03009734.2020.1737599. Epub 2020 Mar 25

*Ulaş FİDAN<sup>1</sup>  
Serap ÖZKAN<sup>2</sup>*

## GONADOTROPİNLERİN PREPARATLARININ TARİHİ VE GELİŞİMİ

Hipofiz bezinin gonadları etkilediğinin gösterilmesiyle birlikte, 1910'lu yıllarda gonadotropin preparatları geliştirme çalışmaları başlamıştır. 1927 yılında gebe kadınların kan ve idrarının olgunlaşmamış farelere enjekte edilmesi sonucunda, bu biyolojik materyallerin hem folliküler olgunlaşmayı hem de luteinizasyonu indükleyebilen gonadotropik bir madde içerdiği gösterilmiş ve bu maddenin insan koryonik gonadotropini (hCG) olduğu saptanmıştır .(1) Bunu takiben hipofizer gonadotropinler (hPG) geliştirilmiş, ancak bu preparatlar iyatrojenik Creutzfeldt-Jakob hastalığı (CJD) ile ilişkilendirilmiş ve ciddi nörolojik komplikasyonlar nedeniyle kullanımdan kaldırılmıştır .(2)

Daha sonraki dönemlerde, gebe dişi atların idrarından gonadotropin elde edilmesi denense de, bu yöntem immünolojik yan etkiler ve anti-kor üretimi gibi sorunlara yol açmıştır. 1940'lı yıllarda ise menopozal kadınların idrarından gonadotropin ekstraksiyonu yaygınlaşmıştır. 1960'larda hCG ve human menopausal gonadotropin (hMG) içeren ilk ticari formlar piyasaya sürülmüştür.

1970'lerin başında klinik gözlemler, farklı hasta gruplarında değişken FSH ve luteinize edici hormon (LH) dozajlarının gerekebileceğini ortaya koymuş ve bu durum üriner gonadotropin formülasyonlarının LH'den büyük ölçüde arındırılmasını gerektirmiştir. Bu doğrultuda, 1980'lerde LH aktivitesi minimal düzeyde olan saflaştırılmış üriner FSH (uFSH) preparatları geliştirilmiştir. Bu ürünlerin erken dönem versiyonları, kaba ekstraksiyon yöntemleri nedeniyle yüksek hacimlerde idrar gereksinimi ve idrarda bulunan antijenik proteinler gibi dezavantajlar taşımaktaydı.

Teknolojik ilerlemeler, özellikle nanofiltrasyon gibi saflaştırma tekniklerinin kullanılmasıyla, bu ürünlerin saflığını artırmış ve yüksek saflıkta (highly purified, HP) hormonların geliştirilmesini sağlamıştır. 1993 yılında yüksek saflıkta üriner FSH (hp-uFSH) üretilmiş; bu yeni preparatlar, daha düşük enjeksiyon dozları, subkutan uygulama imkânı, partiler arası değişkenliğin azaltılması, etkinliğin artırılması ve bireyselleştirilmiş tedavi protokollerinin uygulanabilmesi gibi önemli avantajlar sağlamıştır.

Rekombinant DNA teknolojisindeki gelişmelerle birlikte 1995'te rekombinant FSH (rFSH), 2000'de rekombinant LH (rLH) ve 2001'de re-

<sup>1</sup> Prof. Dr., Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi U.Y.T.E. Kliniği, ulasfdn@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-3090-4428

<sup>2</sup> Op. Dr., Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi U.Y.T.E. Kliniği, serapkocozkan@gmail.com, ORCID iD: 0009-0008-3524-0326

Ülkemizdeki gonadotropin preparatları				
Preparat	Adı	Üretici firma	Sunulum dozu	Kullanım şekli
Hmg	Menagon	Ferring	75 IU	im,sc
hpFSH	Fostimon	İbsa	75-150 IU	im,sc
hpFSH+hpLH	Meriofert	İbsa	75-150 IU	im,sc
hpHMG	Menopur	Ferring	75 IU	im,sc
recFSH(follitropin beta)	Puregon	Organon	50-300-600 IU flk 300-600 IU kalem	sc
recFSH(follitropin alfa)	Gonal F	Merck Serono	37,5-75-150-450-1050 IU flakon, 300-450-900 IU kalem	sc
Rec LH	Luveris	Merck Serono	75 IU	sc
RecFSH(follitropin alfa) + Rec LH	Pergovaris	Merck Serono	225 IU	sc
hCG(üriner) mevcut değil	Pregnyl Choriomon	Organon İbsa	5000-10000 IU 5000-10000 IU	im,sc im,sc
rec hCG	Ovitrelle	Merck Serono	250 mikrogram	sc

hMG: human menapoasal gonadotropin, pFSH: purified FSH, hpFSH: highly purified FSH, rec: rekombinant, hCG: human chorionic gonadotropin, sc: subkutan, im: intramuskuler

rekebilir. Bu doz farkı, maliyet avantajına rağmen bazı hastalarda önemli olabilir.

- Üriner kaynaklardan toplama ve saflaştırma işlemleri zaman alıcıdır. Tedarik süreleri rekombinantlara göre daha uzun olabilir.
- Özellikle çok hassas doz ayarlaması gereken durumlarda rekombinant ürünler daha uygun olabilir.
- İmmunolojik hassasiyeti olan, alerjik bireylerde rekombinant ürünler daha uygundur.

hCG (human chorionic gonadotropin):

HCG, normalde gebelik sırasında plasenta tarafından salgılanan bir hormondur. Kimyasal yapısı LH(luteinize edici hormon) ile çok benzerdir ve LH reseptörlerine bağlanarak benzer biyolojik etkiyi gösterir. Ovulasyon indüksiyonu protokollerinde kullanılmasının esas amacı ovulasyonu tetiklemektir. hCG sonrası yaklaşık 34-36 saat içinde ovulasyon başlar. Bu zamanlama, yumurta toplama(OPU-OOcyte Pick Up) işlemi için planlanır.

hCG ,ovulasyondan sonra oluşan korpus luteumun devamlılığını da sağlar. Korpus luteumdan progesteron ve estradiol salgılanmasını artırır. Luteal faz desteği oluşturur.

HCG üriner hCG(u-hCG) ve rekombinant hCG(r-hCG) olarak ikiye ayrılır. Üriner hCG; gebe kadınların idrarından elde edilir. Genellikle 5000-10000 IU dozlarında uygulanır. Rekombinant hCG ise biyoteknolojik olarak üretilir. Genellikle 250 mikrogram ( $\mu$ g) dozunda uygulanır. (Örneğin:Ovitrelle®) Daha saf ve standarttır, Subkutan enjeksiyon kolaylığı sağlar.

hCG, vasküler permeabilityyi artırarak OHSS riskini tetikleyebilir. OHSS riski olan hastalarda alternatif olarak GnRH agonisti kullanılabilir(Antagonist protokollerde). (16)

## KAYNAKLAR

1. Lunenfeld B. Historical perspectives in gonadotropin therapy. Hum Reprod Update. 2004 Dec 1;10(6):453-67.
2. Gonadotropin preparations: past, present, and future perspectives. Fertil Steril. 2008 Nov;90(5):S13-20.
3. Esteves SC, Schertz JC, Verza S, Schneider DT, Zabaglia SF. A comparison of menotropin, highly-purified menotropin and follitropin alfa in cycles of intracytoplasmic sperm injection. Reproductive Biology and Endocrinology. 2009 Dec 14;7(1):111.
4. Saunders H, Schertz JC, Hecker C, Lang B, Arriagada P. The recombinant human chorionic gonadotropin pre-filled pen: results of patient and nurse human factors usability testing. Expert Opin Drug Deliv. 2012 Aug 18;9(8):893-900.

5. Donini P, Puzzuoli D, D'Alessio I. PURIFICATION OF GONADOTROPHIN FROM MENOPAUSAL URINE BY GEL FILTRATION ON SEPHADEX. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1964 Mar;45(3):329–34.
6. Wide L, Eriksson K, Sluss PM, Hall JE. Serum Half-Life of Pituitary Gonadotropins Is Decreased by Sulfonation and Increased by Sialylation in Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Mar 1;94(3):958–64.
7. van Wely M, Kwan I, Burt AL, Thomas J, Vail A, Van der Veen F, et al. Recombinant versus urinary gonadotropin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011 Feb 16;
8. Cao JX, Song JY. Follitropin Alpha versus Follitropin Beta in IVF/ICSI Cycle: A Retrospective Cohort Study. *Drug Des Devel Ther*. 2024 Sep;Volume 18:4359–69.
9. Scriven PN. Robertsonian translocations--reproductive risks and indications for preimplantation genetic diagnosis. *Human Reproduction*. 2001 Nov 1;16(11):2267–73.
10. Das N, Kumar TR. Molecular regulation of follicle-stimulating hormone synthesis, secretion and action. *J Mol Endocrinol*. 2018 Apr;60(3):R131–55.
11. Conforti A, Di Girolamo R, Guida M, Alviggi C, Casarini L. Pharmacogenomic of LH and its receptor: are we ready for clinical practice? *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2025 Feb 25;23(S1):29.
12. Karlström PO, Holte J, Hadziosmanovic N, Rodriguez-Wallberg KA, Olofsson JI. Does ovarian stimulation regimen affect IVF outcome? a two-centre, real-world retrospective study using predominantly cleavage-stage, single embryo transfer. *Reprod Biomed Online*. 2018 Jan;36(1):59–66.
13. Mohamed MA, Sbracia M, Pacchiarotti A, Micara G, Linari A, Tranquilli D, et al. Urinary follicle-stimulating hormone (FSH) is more effective than recombinant FSH in older women in a controlled randomized study. *Fertil Steril*. 2006 May;85(5):1398–403.
14. Khair A, Brown T, Markert M, Barsøe CR, Daftary GS, Heiser PW. Highly Purified Human Menopausal Gonadotropin (HP-hMG) Versus Recombinant Follicle-Stimulating Hormone (rFSH) for Controlled Ovarian Stimulation in US Predicted High-Responder Patients: A Cost-Comparison Analysis. *Pharmacoecon Open*. 2023 Sep 22;7(5):851–60.
15. Wolfenson C, Groisman J, Couto AS, Hedenfalk M, Cortvrindt RG, Smitz JE, et al. Batch-to-batch consistency of human-derived gonadotrophin preparations compared with recombinant preparations. *Reprod Biomed Online*. 2005 Jan;10(4):442–54.
16. Ludwig M. Reply of the author. *Fertil Steril*. 2003 Dec;80(6):1533–4.

# Recombinant Gonadotropinler ve Etki Mekanizmaları

L. Cem DEMİREL<sup>1</sup>

## GİRİŞ

Doğal bir döngüde oosit toplanması sonucu gebe kalan ilk IVF bebeği Louise Brown'ın doğumundan kırk yedi yıl sonra, IVF'deki araştırma ve hasta yönetimi muazzam bir hızla gelişmeye devam ediyor. Yeni ilaç tedavileri ile daha önceden yaklaşık dört haftayı kapsayan tek bir izole yumurta toplama döngüsü, günümüzde bölünmüş bir yaklaşıma doğru kaymaktadır. 10 günlük ilaç tedavisinin ardından yumurta toplama ve takiben tüm embryoların dondurulup ileride transfer için saklanması. Keza bir siklus içerisinde birden fazla stimülasyon ve yumurta toplama da diğer dikkat çeken gelişmelerden sayılabilir.

Yumurtalıkların uyarımı yönünde ilaç geliştirme açısından, yeni ilaçların geliştirilmesinin ve piyasaya sürülmesinin yüksek riskli ve maliyetli olduğunu bilmekteyiz. Yeni bir aktif madde nin geliştirilmesinden pazara sunulmasına kadar yaklaşık 12-13 yıl geçiyor ve binlerce yeni molekül içinde yalnızca 1-2'si geliştirme sürecinin tüm aşamalarından başarıyla geçip onaylanmaktadır. Örnek vermek gerekirse üreme tıbbındaki en son piyasaya sürülen gonadotropin ürününün pazara ulaşması yaklaşık 8 yıl sürmüştür (1).

## GONADOTROPİNLERİN ÜRETİM SÜREÇLERİ

Yumurtalıkların uyarımı için gerekli olan gonadotropinlerin piyasaya sunumu, ampullerdeki liyofilize hMG'den flakonlara ve son zamanlarda da kalem cihazlarında kullanıma hazır bir çözeltiliye doğru evrilmiştir.

Formülasyon içeriğinin, geleneksel in-vivo biyolojik analize güvenmek yerine rekombinant FSH (rFSH) protein içeriğine dayanan filled by mass ile değerlendirilmesi, follitropin alfa'nın piyasaya sürülmesinin ardından gerçekleşmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), insan gebelik idrarı ve serumundan elde edilen gonadotropinler için uluslararası birimler tanımlamış idi. Ticari olarak üretilen gonadotropinlerin herhangi birinde FSH ve LH aktivitesinin tutarlı bir şekilde değerlendirilmesi, doğrulanmış ve kalibre edilmiş bir standardın kullanılmasını gerektirir.

Herhangi bir hMG ürününün saflığını artırmak mümkün olsa da, içeriğindeki FSH glikoformlarının doğası ve heterojenliği, rFSH ürünlerinden farklı olmaya devam edecektir. Bu farklılıkların klinik etkisi önemsiz olabilir, ancak tartışılmaya devam etmektedir.

<sup>1</sup> Dr., Acıbadem Ataşehir Hastanesi IVF Bölümü, cemdemirel@hotmail.com ORCID ID: 0000-0002-6633-9651  
DOI: 10.37609/akya.3886. c5091

## KAYNAKLAR

- The influence of the pharmaceutical industry on the development of gonadotrophins and ovarian stimulation protocols in assisted reproductive Technologies. Child T, Basseee R, Howles CM. *Frontiers in Endocrinol* (2025);doi:10.3389/fendo.2025.1536844
- Mazer C, Ravetz E. The effect of combined administration of chorionic gonadotrophin and the pituitary synergist on the human ovary. *Am J Obstet Gynaecol*. (1941)41:474–588. doi: 10.1016/S0002-9378(41)90825-6
- MaddockW,LeachR,TokuyamaI,PaulsenC,RoyW.Effects of hpg pituitary follicle- stimulating hormone in women: antihormone formation and inhibition of ovarian function. *J Clin Endocrinol Metab*. (1956) 16:433–48. doi: 10.1210/jcem-16-4433
- ColeHH,HartGH.Thepotencyofbloodserumofmare sinprogressivestagesof pregnancy in effecting the sexual maturity of the immature rat. *Am J Physiol*. (1930) 93:57–68. doi: 10.1152/ajplegacy.1930.93.1.57
- Gemzell CA, Diszfulusy E, Tillinger G. Clinical effect of human pituitary follicle stimulating hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. (1958) 18:1333–48. doi:10.1210/jcem- 18-12-1333
- Bettendorf G. Human hypophyseal gonadotropin in hypophysectomized women. *Int J Fertil*. (1963) 8:799–809.
- Gemzell CA. Human pituitary gonadotropins in the treatment of sterility. *Fertil Steril*. (1966) 17:149–59. doi: 10.1016/s0015-0282(16)35880-0
- Lazarus L. Suspension of the Australian human pituitary hormone programme. *Med J Aust*. (1985) 143:57–9. doi: 10.5694/j.1326-5377.1985.tb122796.x
- Lunenfeld B, Rabau E, Rumney G, Winkelsberg G. The responsiveness of the human ovary to gonadotrophin (Hypophysis III). *Proc Third World Congress Gynecology Obstetrics Vienna*. (1961) 1:220.
- Giudice E, Crisci C, Eshkol A, Papoian R. Composition of commercial gonadotrophin preparations extracted from human post-menopausal urine: characterization of non-gonadotrophin proteins. *Hum Reprod*. (1994) 9:2291–9. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a138440
- Wolfenson C, Groisman J, Couto AS, Hedenfalk M, Cortvrindt RG, Smitz JE, et al. Batch-to-batch consistency of human-derived gonadotrophin preparations compared with recombinant preparations. *Reprod BioMed Online*. (2005) 10:442–54. doi: 10.1016/s1472-6483(10)60819-x
- van de Weijer BH, Mulders JW, Bos ES, Verhaert PD, van den Hooven HW. Compositional analyses of a human menopausal gonadotrophin preparation extracted from urine (menotropin). Identification of some of its major impurities. *Reprod BioMed Online*. (2003) 7:547–57. doi: 10.1016/s1472-6483(10)62071-8
- Lispi M, Bassett R, Crisci C, Mancinelli M, Martelli F, Ceccarelli D, et al. Comparative assessment of the consistency and quality of a highly purified FSH extracted from human urine (urofollitropin) and a recombinant human FSH (follitropin alpha). *Reprod BioMed Online*. (2006) 13:179–93. doi: 10.1016/s1472-6483(10)60613-x
- Bassett R, Lispi M, Ceccarelli D, Grimaldi L, Mancinelli M, Martelli F, et al. Analytical identification of additional impurities in urinary-derived gonadotrophins. *Reprod BioMed Online*. (2009) 19:300–13. doi: 10.1016/s14726483(10)60163-0
- Giudice E, Crisci C, Eshkol A, Papoian R. Composition of commercial gonadotrophin preparations extracted from human post-menopausal urine: characterization of non-gonadotrophin proteins. *Hum Reprod*. (1994) 9:2291–9. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a138440
- Van Dorsselaer A, Carapito C, Delalande F, Schaeffer-Reiss C, Thierse D, Diemer H, et al. Detection of prion protein in urine-derived injectable fertility products by a targeted proteomic approach. *PloS One*. (2011) 6(3):e17815. doi: 10.1371/journal.pone.001781
- BFS Statement on the withdrawal of Metrodin HP. British Fertility Society (2003). Available online at: <https://www.britishfertilitysociety.org.uk/press-release/bfs-statement-on-the-withdrawal-of-metrodin-hp/> (Accessed May 22nd 2024).
- Tulppala M, Aho M, Tuuri T, Vilks S, Foudila T, Hakala-Ala-Pietilä T, et al. Comparison of two recombinant follicle-stimulating hormone preparations in in-vitro fertilization: a randomized clinical study. *Hum Reprod*. (1999) 14:2709–15. doi: 10.1093/humrep/14.11.2709
- BrinsdenP,AkagbosuF,GibbonsLM,LancasterS,GourdonD,EngrandP,etal. A comparison of the efficacy and tolerability of two recombinant human follicle- stimulating hormone preparations in patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril*. (2000) 73:114–6. doi: 10.1016/s0015 0282(99)00450-1
- van de Lagemaat R, Timmers CM, Kelder J, van Koppen C, Mosselman S, Hanssen RG. Induction of ovulation by a potent, orally active, low molecular weight agonist (Org 43553) of the luteinizing hormone receptor. *Hum Reprod*. (2009) 24:640–8. doi: 10.1093/humrep/den412
- Fares FA, Sukanuma N, Nishimori K, LaPolt PS, Hsueh AJ, Boime I. Design of a long-acting follitropin agonist by fusing the C-terminal sequence of the chorionic gonadotropin beta subunit to the follitropin beta subunit. *Proc Natl Acad Sci U.S.A*. (1992) 89:4304–8. doi: 10.1073/pnas.89.10.4304
- Shoham Z, Howles CM, Zalel Y, Weissman A, Insler V. Induction of follicular growth and production of a normal hormonal milieu in spite of using a constant low dose of luteinizing hormone in women with hypogonadotrophic hypogonadism. *Hum Reprod*. (1994) 9:431–6. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a138523
- Loumaye E, Engrand P, Shoham Z, Hillier SG, Baird DT. Clinical evidence for an LH 'ceiling' effect induced by administration of recombinant human LH during the late follicular phase of stimulated cycles in World Health Organization type I and type II anovulation. *Hum Reprod*. (2003) 18:314–22. doi: 10.1093/humrep/deg066

24. Hugues JN, Soussis J, Calderon I, Balasch J, Anderson RA, Romeu A, et al. Does the addition of recombinant LH in WHO group II anovulatory women over-responding to FSH treatment reduce the number of developing follicles? A döşe finding study. *Hum Reprod.* (2005) 20:629–35. doi: 10.1093/humrep/deh682
25. European Recombinant LH Study Group. Human recombinant luteinizing hormone is as effective as, but safer than, urinary human chorionic gonadotrophin in inducing final follicular maturation and ovulation in vitro fertilization procedures: results of a multicenter double-blind study. *J Clin Endocrinol Metab.* (2001) 86:2607–18. doi: 10.1210/jcem.86.6.7599
26. De Moustier B, Brinsden P, Bungum L, Fisch B, Pinkstone S, Warne D, et al. The effects of combined treatment of recombinant (r)FSH and rLH in ratios 1:1, 2:1 and 3:1 in women aged 38–42 years undergoing IVF–ICSI treatment. In: Abstracts of the 18th Annual Meeting of the ESHRE. vol. O-158. Vienna, Austria: Hum Reprod (2002). p. 55.
27. Behre HM, Howles CM, Longobardi S, PERSIST Study Investigators. Randomized trial comparing luteinizing hormone supplementation timing strategies in older women undergoing ovarian stimulation. *Reprod BioMed Online.* (2015) 31:339–46. doi: 10.1016/j.rbmo.2015.06.002
28. Leherter P, Kolibianakis EM, Venetis CA, Schertz J, Saunders H, Arriagada P, et al. Recombinant human follicle-stimulating hormone (rFSH) plus recombinant luteinizing hormone versus rFSH alone for ovarian stimulation during assisted reproductive technology: systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol.* (2014) 12:17. doi: 10.1186/1477-7827-12-17
29. Esteves SC, Yarali H, Vuong LN, Carvalho JF, Özbek IY, Polat M, et al. Cumulative delivery rate per aspiration IVF/ICSI cycle in POSEIDON patients: a real-world evidence study of 9073 patients. *Hum Reprod.* (2021) 36:2157–69. doi: 10.1093/humrep/deab152
30. Humaidan P, Chin W, Rogoff D, D’Hooghe T, Longobardi S, Hubbard J, et al. Efficacy and safety of follitropin alfa/lutropin alfa in ART: a randomized controlled trial in poor ovarian responders. *Hum Reprod.* (2017) 32:544–55. doi: 10.1093/humrep/dew360
31. Leherter P, Chin W, Schertz J, D’Hooghe T, Alviggi C, Humaidan P. Predicting live birth for poor ovarian responders: the PROsPeR concept. *Reprod BioMed Online.* (2018) 37:43–52. doi: 10.1016/j.rbmo.2018.03.013
32. Arvis P, Massin N, Leherter P. Effect of recombinant LH supplementation on cumulative live birth rate compared with FSH alone in poor ovarian responders: a large, real-world study. *Reprod BioMed Online.* (2021) 42:546–54. doi: 10.1016/j.rbmo.2020.08.035
33. Conforti A, Esteves SC, Humaidan P, Longobardi S, D’Hooghe T, Orvieto R, et al. Recombinant human luteinizing hormone co-treatment in ovarian stimulation for assisted reproductive technology in women of advanced reproductive age: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Reprod Biol Endocrinol.* (2021) 19:91. doi: 10.1186/s12958-021-00759-4
34. Bielfeld AP, Schwarze JE, Verpillat P, Lispi M, Fischer R, Hayward B, et al. Effectiveness of recombinant human FSH: recombinant human LH combination treatment versus recombinant human FSH alone for assisted reproductive technology in women aged 35–40 years. *Reprod BioMed Online.* (2024) 48:103725. doi: 10.1016/j.rbmo.2023.103725
35. European Medicines Agency. Biosimilar medicines: overview (2023). Available online at: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/biosimilar-medicines-overview> (Accessed May 22nd 2024).
36. Barrière P, Hamamah S, Arbo E, Avril C, Salle B, Pouly JL, et al. REOLA study group. A real-world study of ART in France (REOLA) comparing a biosimilar rFSH against the originator according to rFSH starting dose. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* (2023) 52:102510. doi: 10.1016/j.jogoh.2022.102510
37. Cruz M, Howles CM. Clinical outcomes of three follitropin alfa preparations for ovarian stimulation using an oral micronized progesterone-primed protocol in an oocyte donation program. *Front Endocrinol (Lausanne).* (2024) 15:1451668. doi: 10.3389/fendo.2024.1451668
38. de Mora F, Howles CM. Overlapping biosimilar and originator follitropin alfa preparations: How much closer can they get? *Drug Discovery Today.* (2022) 27:2071–5. doi: 10.1016/j.drudis.2022.04.022
39. European Medicines Agency. EPAR summary for the public Rekovelle follitropin delta (2016). Available online at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/rekovele-epar-summary-public\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/rekovele-epar-summary-public_en.pdf)
40. Qiao J, Zhang Y, Liang X, Ho T, Huang HY, Kim SH, et al. A randomised controlled trial to clinically validate follitropin delta in its individualised dosing regimen for ovarian stimulation in Asian IVF/ICSI patients. *Hum Reprod.* (2021) 36:2452–62. doi: 10.1093/humrep/deab155
41. Nelson SM, Shaw M, Alrashid K, Anderson RA. Individualized dosing of follitropin delta affects live birth and safety in in vitro fertilization treatment: an individual participant data meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril.* (2024) 122:445–54. doi: 10.1016/j.fertnstert.2024.05.143
42. Andersen AN, Devroey P, Arce JC. Clinical outcome following stimulation with highly purified hMG or recombinant FSH in patients undergoing IVF: a randomized assessor-blind controlled trial. *Hum Reprod.* (2006) 21:3217–27. doi: 10.1093/humrep/del284
43. Trew GH. Comparing highly purified hMG and rFSH in patients undergoing IVF. *Hum Reprod.* (2007) 22:1797–8. doi: 10.1093/humrep/dem049
44. van Wely M, Kwan I, Burt AL, Thomas J, Vail A, van der Veen F, et al. Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. *Cochrane Database Syst Rev.* (2011) 2011:CD005354. doi: 10.1002/14651858.CD005354.pub2
45. Arce JC, Smitz J. Live-birth rates after HP-hMG stimulation in the long GnRH agonist protocol: association with mid-follicular hCG and progesterone

- concentrations, but not with LH concentrations. *Gynecol Endocrinol.* (2013) 29:46–50. doi: 10.3109/09513590.2012.705379
46. FernándezSánchezM, VisňováH, LarssonP, YdingAndersenC, FilicoriM, Blockeel C, et al. A randomized, controlled, first-in-patient trial of choriogonadotrophin beta added to follitropin delta in women undergoing ovarian stimulation in a long GnRH agonist protocol. *Hum Reprod.* (2022) 37:1161–74. doi: 10.1093/humrep/deac061
47. Lambalk CB, Banga FR, Huirne JA, Toftager M, Pinborg A, Homburg R, et al. GnRH antagonist versus long agonist protocols in IVF: a systematic review and meta- analysis accounting for patient type. *Hum Reprod Update.* (2017) 23:560–79. doi: 10.1093/humupd/dmx017
48. Melo P, Eapen A, Chung Y, Jeve Y, Price MJ, Sunkara SK, et al. Controlled ovarian stimulation (COS) protocols for assisted reproduction: a Cochrane systematic review and network meta-analysis, (O-009). *Hum Reprod.* (2022) 37:deac104.009. doi: 10.1093/humrep/deac104.009

Mete İŞIKOĞLU<sup>1</sup>

## GİRİŞ

Doğal siklusla gerçekleşen ilk IVF doğumundan beri geçen yaklaşık yarım yüzyılda, üremeye yardımcı tedaviler (ÜYTE)'in oosit toplama öncesi hazırlık aşaması sürekli bir evrilme sürecinde olmuştur. Bu bağlamda kontrollü over stimülasyonu (KOS) ve ovülasyonun tetiklenmesinin yanı sıra, erken luteinizasyonun önlenmesi için hipofizin baskılanmasında kullanılan ajanların türü ve uygulama protokolleri de çeşitli değişimlere uğramıştır. ÜYTE'nin ilk yirmi yıllık döneminde erken luteinizasyonun önlenmesi amacıyla ağırlıklı olarak GnRH agonistleri kullanılırken, doksanlı yılların ortalarından itibaren GnRH antagonistleri tedricen tercih edilen GnRH analogu olma yolunda ilerlemiştir (1). Uygulama kolaylığı, etkinlik, yan etki azlığı gibi avantajlar antagonistleri dünya genelinde gittikçe tercihe şayan hale getirmiştir. Laboratuvar koşullarındaki iyileşmeler, vitrifikasyon teknolojisinin uygulamaya geçişi, transfer edilen embryo sayısında kısıtlamalar, PGT uygulamalarının daha liberal kullanılması ve *freeze all for all* stratejileri gibi nedenlerle dondurulmuş embryo transferlerinin (DET) gittikçe artan oranda tercih edilmesi, GnRH analoglarına alternatif olabilecek etkin, hasta dostu ve ekonomik seçenek arayışlarını

gündeme getirmiştir. Bu amaçla ilk defa 2015 yılında Kuang ve ark tarafından folliküler fazda yapılan KOS sırasında progesteron kullanımının erken LH yükselmesini etkin şekilde önlediğinin gösterilmesi *progesteron priming ovarian stimulation* (PPOS) kavramının klinik uygulamadaki miladı olmuş (2), takip eden yıllarda oosit donörü hazırlama ve taze embryo transferi (ET)'nin yapılmayacağı tüm sikluslarda kendine geniş bir yer bulmaya başlamıştır.

ÜYTE uygulamalarında KOS'a başlamadan önce ön hazırlık (*pre-treatment therapy*) için progesterin ve estrogen kullanımında ise temel amaç gonadotropin (GN) stimülasyonu öncesi LH ve/veya FSH'nin baskılanmasıdır. Bu bağlamda *estrogen priming ovarian stimulation* (EPOS) daha çok ÜYTE uygulamalarında çetin konulardan biri olan düşük over rezervi (DOR) olgularında çözüm arayışları sürecinde ortaya atılmıştır. EPOS stimülasyon öncesi follikül senkronizasyonunu sağlamak ve olası kist oluşumunu önlemek gibi potansiyel olumlu etkilerinin yanısıra ÜYTE ekibine tatil günü serbestisi ve gerektiği durumda zamanlama esnekliği sağlamak için de kullanılan alternatif bir protokol olmakla birlikte, etkinlik ve güvenliğe dair sorular da sürekli tartışılmalıdır.

<sup>1</sup> Doç. Dr., Gelecek ÜYTE Merkezi, Antalya, ORCID iD: 0000-0002-6506-2451  
DOI: 10.37609/akya.3886. c5092

de düşünülmesi ve aktif adımlar atılması gereken konulardır. Zira bireyselleştirilmiş tedavi protokollerini belirlemedeki önemli bir dayanak da bölgesel dinamiklerdir. Bu bölgesel dinamikler arasında prevalans, bölgesel maliyet etkinlikler, kullanılmak istenen ilaçların o ülkedeki mevcudiyeti ve onaylı olup olmaması ve toplumun sosyokültürel yapısı sayılabilir. Bu belirleyicilere dayanarak ideal protokole ulaşmada ise ulusal ÜYTE verileri kritik öneme sahiptir.

İlk ortaya konduğu günden beri geçen 10 yılda başta DYD, MPA ve mikronize progesteron olmak üzere progestinlerin GnRH analogları ile benzer etkinlikte olduğu fikrini pekiştiren pek çok çalışma yayınlanmıştır. En son Cochrane derlemesine göre progestinler kendi içinde ya da ANT veya agonist ile kıyaslandığında canlı doğum şansının değişip değişmediğine dair hala belirsizlik vardır (42). Literatür zaman dizinine bakıldığında PPOS maliyet etkin ve hasta dostu olması nedeniyle gelecekte non-konvansiyonel KOS (geç folliküler OS, luteal OS, dual OS) ve taze ET planlanmayan konvansiyonel KOS olgularında hipofiz supresyonu amacıyla giderek daha fazla tercih edilecek gibi görünmektedir. Ancak yine de halihazırda temkinli bir şekilde kullanılmalı ve yeni çalışmalar dikkatle izlenmelidir. Klinik etkinliğinin yanı sıra ucuz, uygulaması kolay ve hasta dostu olmakla birlikte PPOS'nin taze embryo transferi sikluslarında kullanılmayacağı unutulmaması gerekir. ESHRE'nin KOS kılavuzuna göre de ÜYTE sikluslarında PPOS'nin rutin uygulanması önerilmemektedir (30).

İlk ortaya konduğu günden beri uygulamada çok yaygınlaşmayan EPOS ise ESHRE KOS kılavuzuna göre etkinlik ve güvenlik gerekçeleriyle önerilmemekle birlikte özellikle işlem zamanlamasını sağlama (*scheduling*) amacıyla bir seçenek olarak yerini korumaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Zhu S, Lv Z, Song L, Zhang Q, Fan Y, Li J. Estradiol pretreatment in GnRH antagonist protocol for IVF/ICSI treatment. *Open Med (Wars)*. 2022 Nov 21;17(1):1811-1820. doi: 10.1515/med-2022-0594. PMID: 36457798; PMCID: PMC9679556.
2. Kuang Y, Chen Q, Fu Y, Wang Y, Hong Q, Lyu Q, Ai A, Shoham Z. Medroxyprogesterone acetate is an effective oral alternative for preventing premature luteinizing hormone surges in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2015 Jul;104(1):62-70.e3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.03.022.
3. Ata B, Capuzzo M, Turkgeldi E, Yildiz S, La Marca A. Progestins for pituitary suppression during ovarian stimulation for ART: a comprehensive and systematic review including meta-analyses. *Hum Reprod Update*. 2021 Jan 4;27(1):48-66. doi: 10.1093/humupd/dmaa040.
4. Baerwald AR, Adams GP, Pierson RA. Ovarian antral folliculogenesis during the human menstrual cycle: a review. *Hum Reprod Update*. 2012 Jan-Feb;18(1):73-91. doi: 10.1093/humupd/dmr039. Epub 2011 Nov 8. PMID: 22068695.
5. Oktem O, Esmailian Y, İltumur E, Yusufoglu S, Çimen DU, Incir S, Yakin K, Ata B, Urman B. Exposure of antral follicles to medroxyprogesterone acetate during stimulation does not cause molecular perturbations in gonadotropin-responsiveness and steroidogenic function of granulosa cells in progestin-primed cycles. *Hum Reprod*. 2024 Oct 1;39(10):2331-2340. doi: 10.1093/humrep/deae189. PMID: 39180767.
6. Hamdi K, Farzadi L, Ghasemzadeh A, Navali N, Atashkoei S, Pia H, Shahnazi V, Fattahi A, Bahrami-Asl Z, Sepasi F *et al*. Comparison of medroxyprogesterone acetate with cetrotide for prevention of premature luteinizing hormone surges in women undergoing in vitro fertilization. *International journal of women's health and reproduction sciences* 2018;6: 187-191.
7. Welp AM, Williams CD, Smith LP, Purcell S, Goodman LR. Oral medroxyprogesterone acetate for the use of ovulation suppression in in vitro fertilization: a cohort trial. *Fertil Steril*. 2024 May;121(5):806-813. doi: 10.1016/j.fertnstert.2024.01.026. Epub 2024 Jan 20.
8. Guan S, Feng Y, Huang Y, Huang J. Progestin-Primed Ovarian Stimulation Protocol for Patients in Assisted Reproductive Technology: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Aug 31;12:702558. doi: 10.3389/fendo.2021.702558. PMID: 34531825; PMCID: PMC8438422.
9. Deng R, Wang J, He J, Lei X, Zi D, Nong W, Lei X. GnRH antagonist protocol versus progestin-primed ovarian stimulation in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2024 Apr;309(4):1151-1163. doi: 10.1007/s00404-023-07269-1. Epub 2023 Nov 13.
10. Ozgur K, Berkkanoglu M, Bulut H, Donmez L, Coetzee K. Medroxyprogesterone acetate used in ovarian

- stimulation is associated with reduced mature oocyte retrieval and blastocyst development: a matched cohort study of 825 freeze-all IVF cycles. *J Assist Reprod Genet.* 2020 Sep;37(9):2337-2345. doi: 10.1007/s10815-020-01894-4.
11. Chen H, Teng XM, Sun ZL, Yao D, Wang Z, Chen ZQ. Comparison of the cumulative live birth rates after 1 in vitro fertilization cycle in women using gonadotropin-releasing hormone antagonist protocol vs. progestin-primed ovarian stimulation: a propensity score-matched study. *Fertil Steril.* 2022 Oct;118(4):701-712. doi: 10.1016/j.fertnstert.2022.06.012.
  12. Cai H, Shi Z, Liu D, Bai H, Zhou H, Xue X, Li W, Li M, Zhao X, Ma C, Wang H, Wang T, Li N, Wen W, Wang M, Zhang D, Mol BW, Shi J, Tian L. Flexible progestin-primed ovarian stimulation versus a GnRH antagonist protocol in predicted suboptimal responders undergoing freeze-all cycles: a randomized non-inferiority trial. *Hum Reprod.* 2025 Feb 1;40(2):319-327. doi: 10.1093/humrep/deae286. PMID: 39729571.
  13. Turkgeldi E, Yildiz S, Cekic SG, Shakerian B, Keles I, Ata B. Effectiveness of the flexible progestin primed ovarian stimulation protocol compared to the flexible GnRH antagonist protocol in women with decreased ovarian reserve. *Hum Fertil (Camb).* 2022 Apr;25(2):306-312. doi: 10.1080/14647273.2020.1794060. Epub 2020 Jul 16. PMID: 32672129.
  14. Lin G, Zhong X, Li S, Liu X, Xu L. The clinical value of progestin-primed ovarian stimulation protocol for women with diminished ovarian reserve undergoing IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Aug 21;14:1232935. doi: 10.3389/fendo.2023.1232935. PMID: 37670890; PMCID: PMC10476097.
  15. Xu S, Wang X, Zhang Y, Han Y, Zhang C. Comparison the effects of progestin-primed ovarian stimulation (PPOS) protocol and GnRH-a long protocol in patients with normal ovarian reserve function. *Gynecol Endocrinol.* 2023 Dec;39(1):2217263. doi: 10.1080/09513590.2023.2217263. PMID: 37236243.
  16. Sun Q, Cao Y, Gu J, Xu Y. The application of progesterone-primed ovarian stimulation protocol in patients with ovarian endometriosis combined with diminished ovarian reserve. *BMC Womens Health.* 2025 Feb 18;25(1):70. doi: 10.1186/s12905-025-03601-w.
  17. Yang AM, Feng TF, Han Y, Zhao ZM, Wang W, Wang YZ, Zuo XQ, Xu X, Shi BJ, Li L, Hao GM, Cui N. Progestin-Primed Ovarian Stimulation Protocol for Patients With Endometrioma. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Apr 28;13:798434. doi: 10.3389/fendo.2022.798434. PMID: 35574014; PMCID: PMC9096226.
  18. Vidal MDM, Martínez F, Rodríguez I, Polyzos NP. Ovarian response and embryo ploidy following oral micronized progesterone-primed ovarian stimulation versus GnRH antagonist protocol. A prospective study with repeated ovarian stimulation cycles. *Hum Reprod.* 2024 May 2;39(5):1098-1104. doi: 10.1093/humrep/deae047. PMID: 38498835.
  19. Yu S, Long H, Chang HY, Liu Y, Gao H, Zhu J, Quan X, Lyu Q, Kuang Y, Ai A. New application of dydrogesterone as a part of a progestin-primed ovarian stimulation protocol for IVF: a randomized controlled trial including 516 first IVF/ICSI cycles. *Human reproduction (Oxford, England)* 2018;33: 229-237.
  20. Zhang J, Du M, Li Z, Liu W, Ren B, Zhang Y, Guan Y. Comparison of Dydrogesterone and Medroxyprogesterone in the Progestin-Primed Ovarian Stimulation Protocol for Patients With Poor Ovarian Response. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Sep 24;12:708704. doi: 10.3389/fendo.2021.708704. PMID: 34630325; PMCID: PMC8498200
  21. Huang J, Xie Q, Lin J, Lu X, Zhu J, Gao H, Cai R, Kuang Y. Progestin-Primed Ovarian Stimulation with Dydrogesterone versus Medroxyprogesterone Acetate in Women with Polycystic Ovarian Syndrome for in vitro Fertilization: A Retrospective Cohort Study. *Drug Des Devel Ther.* 2019 Dec 31;13:4461-4470. doi: 10.2147/DDDT.S230129.
  22. Kalafat E, Dizdar M, Turkgeldi E, Yildiz S, Keles I, Ata B. The Comparison of Fixed and Flexible Progestin Primed Ovarian Stimulation on Mature Oocyte Yield in Women at Risk of Premature Ovarian Insufficiency. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Feb 3;12:797227. doi: 10.3389/fendo.2021.797227. PMID: 35185784; PMCID: PMC8850276.
  23. Matsuda Y, Takebayashi A, Tsuji S, Hanada T, Kasei R, Hirata K, Murakami T. Comparison of fixed and flexible progestin-primed ovarian stimulation in women classified in patient-oriented strategies encompassing individualized oocyte number (POSEIDON) group 4. *Arch Gynecol Obstet.* 2024 Oct;310(4):2203-2209. doi: 10.1007/s00404-024-07690-0.
  24. Chen Y, Chu Y, Yao W, Wang L, Zeng W, Yue J. Comparison of Cumulative Live Birth Rates between Flexible and Conventional Progestin-Primed Ovarian Stimulation Protocol in Poor Ovarian Response Patients According to POSEIDON Criteria: A Cohort Study. *J Clin Med.* 2023 Sep 5;12(18):5775. doi: 10.3390/jcm12185775. PMID: 37762716;
  25. Doğan Durdağ G, Bektaş G, Türkyılmaz E, Göktepe H, Sönmezer M, Şükür YE, Özmen B, Atabekoğlu C, Berker B, Aytaç R, Sönmezer M. The efficacy of dydrogesterone use to suppress premature luteinizing hormone surge on cycle outcomes in controlled ovarian stimulation. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2021 Dec 6;22(4):293-299. doi: 10.4274/jtgga.galenos.2020.2020.0110. Epub 2021 Jan 4.
  26. Qin X, Fan L, Luo Y, Deng Z, Zeng Z, Jiang X, Yang Y. Progestin-primed ovarian stimulation (PPOS) in preimplantation genetic testing for aneuploidy: a retrospective study and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2025 Feb 13. doi: 10.1007/s00404-024-07918-z.
  27. Wang L, Wang J, Zhang Y, Qian C, Wang X, Bai J, Li F, Chen Z, Ai A. Analysis of euploidy rates in preimplantation genetic testing for aneuploidy cycles with progestin-primed versus GnRH agonist/antagonist protocol. *Eur J Med Res.* 2023 Jan 16;28(1):28. doi: 10.1186/s40001-023-01000-1. PMID: 36642707; PMCID: PMC9841681.

28. Lin Y, Chen Q, Zhu J, Teng Y, Huang X, Chen X. Progesterin-Primed Ovarian Stimulation with Clomiphene Citrate Supplementation May Be More Feasible for Young Women with Diminished Ovarian Reserve Compared with Standard Progesterin-Primed Ovarian Stimulation: A Retrospective Study. *Drug Des Devel Ther.* 2021 Dec 21;15:5087-5097. doi: 10.2147/DDDT.S338748. PMID: 34992345; PMCID: PMC8710074.
29. Jiang X, Jiang S, Diao H, Deng K, Zhang C. Progesterin-primed ovarian stimulation protocol with or without letrozole for patients with normal ovarian reserve: a retrospective cohort study. *J Clin Pharm Ther.* 2022 Apr;47(4):469-476. doi: 10.1111/jcpt.13567.
30. Ovarian Stimulation for IVF/ICSI Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology October 2019
31. Vaiarelli A, Pittana E, Cimadomo D, Ruffa A, Colamaria S, Argento C, Giuliani M, Petrone P, Fabozzi G, Innocenti F, Taggi M, Ata B, Rienzi L, Ubaldi FM. A multicycle approach through DuoStim with a progesterin-primed ovarian stimulation (PPOS) protocol: a valuable option in poor prognosis patients undergoing PGT-A. *J Assist Reprod Genet.* 2025 Jan;42(1):255-264. doi: 10.1007/s10815-024-03317-0. Epub 2024 Nov 13.
32. Kalafat E, Turkgeldi E, Yıldız S, Dizdar M, Keles I, Ata B. Outcomes of a GnRH Agonist Trigger Following a GnRH Antagonist or Flexible Progesterin-Primed Ovarian Stimulation Cycle. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 May 19;13:837880. doi: 10.3389/fendo.2022.837880. PMID: 35663329; PMCID: PMC9161281.
33. Li Q, Li X, Li T, Xu L, Wang Y, Huang R. Comparison of an HCG-only trigger versus dual trigger for final oocyte maturation in a progesterin-primed ovarian stimulation protocol. *Reprod Biomed Online.* 2022 Dec;45(6):1176-1181. doi: 10.1016/j.rbmo.2022.08.101.
34. Liang Z, Wang Y, Kuang Y. Live-Birth Outcomes and Congenital Malformations After Progesterin-Primed Ovarian Stimulation in Maternal Endometriosis. *Drug Des Devel Ther.* 2020 Dec 10;14:5459-5467. doi: 10.2147/DDDT.S263138.
35. Huang J, Xie Q, Lin J, Lu X, Wang N, Gao H, Cai R, Kuang Y. Neonatal outcomes and congenital malformations in children born after dydrogesterone application in progesterin-primed ovarian stimulation protocol for IVF: a retrospective cohort study. *Drug Des Devel Ther.* 2019 Jul 26;13:2553-2563. doi: 10.2147/DDDT.S210228.
36. Zolfaroli I, Ferriol GA, Mora JH, Cano A. Impact of progesterin ovarian stimulation on newborn outcomes: a meta-analysis. *J Assist Reprod Genet.* 2020 May;37(5):1203-1212. doi: 10.1007/s10815-020-01755-0. Epub 2020 Mar 25. PMID: 32215824; PMCID: PMC7244671.
37. Farquhar C, Rombauts L, Kremer JA, Lethaby A, Ayeleke RO. Oral contraceptive pill, progesterin or oestrogen pretreatment for ovarian stimulation protocols for women undergoing assisted reproductive techniques. *The Cochrane database of systematic reviews* 2017;5: Cd006109.
38. Cédric-Durnerin I, Carton I, Massin N, Chevalier N, Dubourdiou S, Bstandig B, Michelson X, Goro S, Jung C, Guivarc'h-Lévêque A. Pretreatment with luteal estradiol for programming antagonist cycles compared to no pretreatment in advanced age women stimulated with corifollitropin alfa: a non-inferiority randomized controlled trial. *Hum Reprod.* 2024 Sep 1;39(9):1979-1986. doi: 10.1093/humrep/deae167. PMID: 39008826.
39. Gleicher N, Mochizuki L, Barad DH. Time associations between U.S. birth rates and add-ons to IVF practice between 2005-2016. *Reprod Biol Endocrinol.* 2021 Jul 13;19(1):110. doi: 10.1186/s12958-021-00793-2. PMID: 34256798; PMCID: PMC8278617.
40. Işıkoğlu M, de Mouzon J. The experience of in vitro fertilization data collection in Turkey. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2021 Aug 31;22(3):235-241. doi: 10.4274/jtgga.galenos.2021.2020.0222. Epub 2021 May 3.
41. European IVF Monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE); Smeenk J, Wyns C, De Geyter C, Kupka M, Bergh C, Cuevas Saiz I, De Neubourg D, Rezabek K, Tandler-Schneider A, Rugescu I, Goossens V. ART in Europe, 2019: results generated from European registries by ESHRE†. *Hum Reprod.* 2023 Dec 4;38(12):2321-2338. doi: 10.1093/humrep/dead197.
42. Glujovsky D, Pesce R, Miguens M, Sueldo C, Ciapponi A. Progestogens for prevention of luteinising hormone (LH) surge in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation as part of an assisted reproductive technology (ART) cycle. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023 Nov 30;11(11):CD013827. doi: 10.1002/14651858.CD013827.pub2.

# Fertilite Tedavisinde Hormonal Kontraseptivlerin Kullanımı

*Merve ATEŞ<sup>1</sup>*

*Ahmet ERDEM<sup>2</sup>*

## GİRİŞ

Östrojen ve progesteron içeren kombine oral kontraseptifler (OKS), gebeliğin önlenmesi dışında jinekolojide çeşitli endikasyonlara sahiptir. OKS'ler, üreme tıbbında ovaryan kistlerin önlenmesi, hormon replasmanı gibi endikasyonlar için sıklıkla kullanılmaktadır. Endometriozis, polikistik over sendromu(PKOS) ve hirsutizm gibi üreme bozukluklarının tedavisinde; dismenore, menoraji ve adet düzensizliği gibi menstrüel siklus bozuklukların tedavisinde de OKS'lere sıklıkla başvurulmaktadır(1, 2).

Fertilite tedavilerinde OKS'lerin belli durumlarda tedavi öncesinde adjuvan olarak kullanımı söz konusu olmakla birlikte, bu uygulamaların tedavi sonuçlarına olumlu ve olumsuz etkileri tartışmalıdır.(3, 4)

## IVF/ICSI SIKLUSLARINDA ORAL KONTRASEPTİF PRIMİNG

In vitro Fertilizasyon(IVF) sikluslarında over stimülasyonu başlangıcında OKS priming tedavisi, menstrüel siklus kontrolü, oosit kohortunun senkronizasyonu, kontrollü over hiperstimülasyonu(KOH) öncesinde hormonal ortamın değiştirilmesi ve over kisti oluşumunun baskılanma-

sını sağlamak amacıyla kullanılmaktadır(2, 3, 5). OKS priming uygulamasının, negatif feedback yoluyla hipofiz bezinden follikül uyarıcı hormon(FSH) ve luteinleştirici hormon(LH) üretimini baskılayarak folliküler gelişimin senkronizasyonunu sağladığı ve antral folliküllerin FSH duyarlılığını artırarak over yanıtını iyileştirdiği düşünülmektedir(6, 7).

IVF/ICSI tedavisinde KOH klasik olarak adetle birlikte başlasa da, hormonal kontrasepsiyon(HK), IVF/ICSI siklusunun planlanmasına olanak tanımaktadır. Bu, hem hasta, hem de klinik için faydalı olabilir. Bazı IVF kliniklerinde, IVF döngülerini toplu hale getirmek ve ya birkaç hastanın IVF döngülerini aynı anda tamamlamasını sağlamak için OKS priming uygulaması kullanılmaktadır. Ayrıca, HK, oosit donörü ile oosit alıcısını koordine etmek için üçüncü taraf üreme döngülerinde de kullanılabilir(2). American Society for Reproductive Medicine (ASRM), HK kullanımının ART döngülerinin zamanlamasına yardımcı olmak, IVF/ICSI sikluslarının başlangıcında over kistleri riskini azaltmak ve histeroskopi öncesi görüntülemeyi optimize etmek için düşünülebileceğini belirtmektedir(3). The European Society of Human Reproduction(ESHRE)'nin IVF/ICSI için over stimülasyonu kılavuzları, OKS priming kullanı-

<sup>1</sup> Op. Dr., Çubuk Halil Şıvgın Devlet Hastanesi, merve.kynrc@gmail.com

<sup>2</sup> Prof. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, erdemah@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0001-9944-6894

Hipofiz Gn'leri folliküler büyümeyi desteklemektedir. OKS'lerin Gn'leri baskılaması nedeniyle bazı klinisyenler fonksiyonel kistler için OKS'lerin hem tedavi, hem de önleme açısından yararlı olabileceği sonucuna varmıştır(50, 51). Ovulasyon indüksiyonu yapılan hastalarda, bir önceki tedavi siklusundan kalan kist varsa, sonraki tedaviye daha erken başlayabilmek için OKS ile birkaç hafta baskılama tedavisi denenebilir. Ancak 2014 te yapılan Cochrane incelemesine göre, hem spontan oluşan hem de ovülasyon indüksiyonu sonrası gelişen fonksiyonel kistlerde OKS verilen hastalarda kistlerin kaybolma süresi, bekle-gör yaklaşımı uygulanan hastalarla aynı olduğu, büyük çoğunluğunun 2-3 siklus içinde kendiliğinden gerilediği bulunmuştur(52). ACOG da, OKS'lerin var olan büyük fonksiyonel kistlerin daha hızlı gerilemesini sağlamadığını ve bu amaçla kullanılmaması gerektiğini vurgulamaktadır(1).

### Endometriozis

Endometriozis, endometrium ve myometriyum dışında endometrium benzeri epitel ve ya stroma varlığı ile karakterize edilen inflamasyon süreci ile ilişkili, östrojen bağımlı bir hastalıktır(53). OKS'ler endometrioziste ilk basamak tedavi seçeneklerinden biri olup, ektopik endometrial dokuda desidualizasyon ve atrofi oluşturarak dismenore, adet öncesi ağrı ve kronik pelvik ağrı gibi endometriozisle ilişkili semptomları hafifletmektedir(54). ESHRE 2022 kılavuzunda; endometriozisle ilişkili ağrı, disparoni, dismenore ve non-menstrüel ağrıyı azaltmak için kadınlara kombine hormonal kontraseptif reçete edilmesi önerilmektedir(55).

### Adenomyozis

Adenomyozis, endometrial glandların myometriyumda bulunduğu, dismenore, menoraji, anormal uterin kanama (AUK), infertilite ve kronik pelvik ağrı ile karakterizedir(56). OKS'ler desidualizasyona ve adenomyotik lezyonların atrofisine yol açarak etki göstermektedir(57). Ayrıca, OKS'ler ektopik endometriumda ve

adenomyotik odaklarda aromataz ekspresyonunu baskılamaktadır(58). Kontrasepsiyon da isteniyorsa OKS'lerin kullanılabilceği, ancak semptom kontrolü yetersiz kalırsa daha güçlü etkili progestin veya diğer hormonal tedavilere geçilmesi önerilmektedir(56). Adenomyozis ile ilişkili semptomlar için OKS'lerin yaygın olarak kullanılsa da OKS'lerin adenomyozis tedavisinde farmakolojik kullanımını destekleyen iyi tasarlanmış randomize kontrollü çalışmalar mevcut değildir(59).

### Polikistik Over Sendromu ve Hirşuitizm

PKOS, üreme çağındaki kadınlarda anovulasyon, klinik ve ya biyokimyasal hiperandrojenizm ve polikistik over görüntüsü ile karakterize yaygın bir endokrin bozukluktur(60). Hiperandrojenizm, hirşuitizm, akne gibi semptomlarla ilerler. Kronik anovulasyon sonucu GnRH pulsatil salınım frekansını ve LH salınımını artırarak ovaryan androjen yapımını artırır. OKS'ler LH salınımını baskılayıp overlerden androjen sentezini azaltır. Karaciğerden seks hormonu bağlayıcı globulin salınımını artırarak dolaşımdaki serbest androjen miktarını azaltır. OKS'ler testosteronun dihidrotestosterona (DHT) periferik dönüşümünün inhibisyonunu, DHT'nin reseptörlerine bağlanmasının engellenmesini ve adrenal androjen salgısının azalmasını sağlar(61). Özellikle antiandrojenik progestin içeren OKS'ler PKOS tedavisinde siklusların düzenlenmesi, androjen seviyelerinin baskılanması amacıyla önerilmektedir(62).

## KAYNAKLAR

1. ACOG Practice Bulletin No. 110: noncontraceptive uses of hormonal contraceptives. *Obstet Gynecol.* 2010;115(1):206-18. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181cb50b5>
2. Farquhar C, Rombauts L, Kremer JA, et al. Oral contraceptive pill, progestogen or oestrogen pretreatment for ovarian stimulation protocols for women undergoing assisted reproductive techniques. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;5(5):Cd006109. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006109.pub3>

3. The use of hormonal contraceptives in fertility treatments: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2024;122(2):243-50. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2024.02.032>
4. Ovarian Stimulation T, Bosch E, Broer S, et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI(+). *Hum Reprod Open*. 2020;2020(2):hoaa009. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa009>
5. Nassar J, Tadros T, Adda-Herzog E, et al. Steroid hormone pretreatments in assisted reproductive technology. *Fertil Steril*. 2016;106(7):1608-14. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.09.013>
6. Chen M, Han H, Chuai Y, et al. Effects of oral contraceptives on ovulation induction in in vitro fertilization patients with premature ovarian insufficiency. *Climacteric*. 2018;21(3):276-9. <https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1439912>
7. Lindheim SR, Barad DH, Witt B, et al. Short-term gonadotropin suppression with oral contraceptives benefits poor responders prior to controlled ovarian hyperstimulation. *J Assist Reprod Genet*. 1996;13(9):745-7. <https://doi.org/10.1007/bf02066431>
8. Cédrin-Durnerin I, Bständig B, Parneix I, et al. Effects of oral contraceptive, synthetic progestogen or natural estrogen pre-treatments on the hormonal profile and the antral follicle cohort before GnRH antagonist protocol. *Hum Reprod*. 2007;22(1):109-16. <https://doi.org/10.1093/humrep/del340>
9. Al-Inany HG, Youssef MA, Aboulghar M, et al. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;5:CD001750. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001750.pub3>
10. Gizzo S, Andrisani A, Noventa M, et al. Pretreatment with oral contraceptive pills to identify poor responders that may benefit from rLH supplementation during GnRH-antagonist treatment for IVF: A pilot perspective study proposal. *Exp Ther Med*. 2015;10(5):1692-6. <https://doi.org/10.3892/etm.2015.2734>
11. Huirne JAF, van Loenen ACD, Donnez J, et al. Effect of an oral contraceptive pill on follicular development in IVF/ICSI patients receiving a GnRH antagonist: a randomized study. *Reproductive BioMedicine Online*. 2006;13(2):235-45. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1472-6483\(10\)60621-9](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1472-6483(10)60621-9)
12. Griesinger G, Venetis CA, Marx T, et al. Oral contraceptive pill pretreatment in ovarian stimulation with GnRH antagonists for IVF: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2008;90(4):1055-63. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.07.1354>
13. Li J, Sun Y, Mo S, et al. Effects of oral contraceptive for different responder women before GnRH antagonists: a systematic review and meta-analysis. *Gynecological Endocrinology*. 2021;37(11):977-86. <https://doi.org/10.1080/09513590.2021.1918664>
14. Montoya-Botero P, Martinez F, Rodríguez-Purata J, et al. The effect of type of oral contraceptive pill and duration of use on fresh and cumulative live birth rates in IVF/ICSI cycles. *Hum Reprod*. 2020;35(4):826-36. <https://doi.org/10.1093/humrep/dez299>
15. Abu-Musa A, Haahr T, Humaidan P. Novel Physiology and Definition of Poor Ovarian Response; Clinical Recommendations. *Int J Mol Sci*. 2020;21(6):<https://doi.org/10.3390/ijms21062110>
16. Kim CH, Jeon GH, Cheon YP, et al. Comparison of GnRH antagonist protocol with or without oral contraceptive pill pretreatment and GnRH agonist low-dose long protocol in low responders undergoing IVF/intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. 2009;92(5):1758-60. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.05.013>
17. Schoolcraft W, Schlenker T, Gee M, et al. Improved controlled ovarian hyperstimulation in poor responder in vitro fertilization patients with a microdose follicle-stimulating hormone flare, growth hormone protocol. *Fertil Steril*. 1997;67(1):93-7. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(97\)81862-6](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(97)81862-6)
18. Lu Y, Wang Y, Zhang T, et al. Effect of pretreatment oral contraceptives on fresh and cumulative live birth in vitro fertilization outcomes in ovulatory women. *Fertil Steril*. 2020;114(4):779-86. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.05.021>
19. al-Mizyzen E, Sabatini L, Lower AM, et al. Does pretreatment with progestogen or oral contraceptive pills in low responders followed by the GnRHa flare protocol improve the outcome of IVF-ET? *J Assist Reprod Genet*. 2000;17(3):140-6. <https://doi.org/10.1023/a:1009462004650>
20. Fanchin R, Cunha-Filho JS, Schonäuer LM, et al. Coordination of early antral follicles by luteal estradiol administration provides a basis for alternative controlled ovarian hyperstimulation regimens. *Fertil Steril*. 2003;79(2):316-21. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(02\)04574-0](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(02)04574-0)
21. Fanchin R, Salomon L, Castelo-Branco A, et al. Luteal estradiol pre-treatment coordinates follicular growth during controlled ovarian hyperstimulation with GnRH antagonists. *Hum Reprod*. 2003;18(12):2698-703. <https://doi.org/10.1093/humrep/deg516>
22. Mais V, Cetel NS, Muse KN, et al. Hormonal dynamics during luteal-follicular transition. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987;64(6):1109-14. <https://doi.org/10.1210/jcem-64-6-1109>
23. Wu N, Li X, Zeng C, et al. Pretreatment with oral contraceptives benefit POSEIDON group 1 low prognosis patients during GnRH-antagonist protocol: a propensity score-matched retrospective cohort study. *Journal of Ovarian Research*. 2025;18(1):47. <https://doi.org/10.1186/s13048-025-01613-6>
24. Schmitz C, Bocca S, Beydoun H, et al. Does the degree of hypothalamic-pituitary-ovarian recovery after oral contraceptive pills affect outcomes of IVF/ICSI cycles receiving GnRH-antagonist adjuvant therapy in women over 35 years of age? *J Assist Reprod Genet*. 2012;29(9):877-82. <https://doi.org/10.1007/s10815-012-9812-0>
25. Fitzgerald C, Elstein M, Spona J. Effect of age on the response of the hypothalamo-pituitary-ovarian axis to a combined oral contraceptive. *Fertility and Sterility*. 1999;71(6):1079-84. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2000.05.021>

- org/10.1016/S0015-0282(99)00146-6
26. Surrey ES, Bower J, Hill DM, et al. Clinical and endocrine effects of a microdose GnRH agonist flare regimen administered to poor responders who are undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1998;69(3):419-24. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(97\)00575-x](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(97)00575-x)
  27. Kim C-H, You R-M, Kang H-J, et al. GnRH antagonist multiple dose protocol with oral contraceptive pill pretreatment in poor responders undergoing IVF/ICSI. *Clin Exp Reprod Med*. 2011;38(4):228-33. <https://doi.org/10.5653/cerm.2011.38.4.228>
  28. Copperman AB. Antagonists in poor-responder patients. *Fertil Steril*. 2003;80 Suppl 1(S16-24; discussion S32-4). [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(03\)00765-9](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(03)00765-9)
  29. Wei D, Shi Y, Li J, et al. Effect of pretreatment with oral contraceptives and progestins on IVF outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2017;32(2):354-61. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew325>
  30. Pan JX, Liu Y, Ke ZH, et al. Successive and cyclic oral contraceptive pill pretreatment improves IVF/ICSI outcomes of PCOS patients and ameliorates hyperandrogenism and antral follicle excess. *Gynecol Endocrinol*. 2015;31(4):332-6. <https://doi.org/10.3109/09513590.2014.995621>
  31. Wang L, Zhao Y, Dong X, et al. Could pretreatment with oral contraceptives before pituitary down regulation reduce the incidence of ovarian hyperstimulation syndrome in the IVF/ICSI procedure? *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(2):2711-8.
  32. Surrey ES, Silverberg KM, Surrey MW, et al. Effect of prolonged gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer in patients with endometriosis. *Fertil Steril*. 2002;78(4):699-704. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(02\)03373-3](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(02)03373-3)
  33. Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, et al. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;2006(1):Cd004635. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004635.pub2>
  34. de Ziegler D, Gayet V, Aubriot FX, et al. Use of oral contraceptives in women with endometriosis before assisted reproduction treatment improves outcomes. *Fertility and Sterility*. 2010;94(7):2796-9. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.05.056>
  35. KISSLER S, ZANGOS S, WIEGRATZ I, et al. Utero-Tubal Sperm Transport and Its Impairment in Endometriosis and Adenomyosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2007;1101(1):38-48. <https://doi.org/https://doi.org/10.1196/annals.1389.036>
  36. Stratopoulou CA, Donnez J, Dolmans M-M. Origin and Pathogenic Mechanisms of Uterine Adenomyosis: What Is Known So Far. *Reproductive Sciences*. 2021;28(8):2087-97. <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00361-w>
  37. Horton J, Sterrenburg M, Lane S, et al. Reproductive, obstetric, and perinatal outcomes of women with adenomyosis and endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*. 2019;25(5):593-633. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz012>
  38. Hirata JD, Moghissi KS, Ginsburg KA. Pregnancy after medical therapy of adenomyosis with a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertility and Sterility*. 1993;59(2):444-5. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)55703-3](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)55703-3)
  39. Niu Z, Chen Q, Sun Y, et al. Long-term pituitary down-regulation before frozen embryo transfer could improve pregnancy outcomes in women with adenomyosis. *Gynecological Endocrinology*. 2013;29(12):1026-30. <https://doi.org/10.3109/09513590.2013.824960>
  40. Rivera R, Yacobson I, Grimes D. The mechanism of action of hormonal contraceptives and intrauterine contraceptive devices. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 1999;181(5):1263-9. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(99\)70120-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(99)70120-1)
  41. Shaaban OM, Ali MK, Sabra AMA, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system versus a low-dose combined oral contraceptive for treatment of adenomyotic uteri: a randomized clinical trial. *Contraception*. 2015;92(4):301-7. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2015.05.015>
  42. Landersoe SK, Larsen EC, Forman JL, et al. Ovarian reserve markers and endocrine profile during oral contraception: Is there a link between the degree of ovarian suppression and AMH? *Gynecol Endocrinol*. 2020;36(12):1090-5. <https://doi.org/10.1080/09513590.2020.1756250>
  43. Bentzen JG, Forman JL, Pinborg A, et al. Ovarian reserve parameters: a comparison between users and non-users of hormonal contraception. *Reprod Biomed Online*. 2012;25(6):612-9. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2012.09.001>
  44. Letourneau JM, Cakmak H, Quinn M, et al. Long-term hormonal contraceptive use is associated with a reversible suppression of antral follicle count and a break from hormonal contraception may improve oocyte yield. *J Assist Reprod Genet*. 2017;34(9):1137-44. <https://doi.org/10.1007/s10815-017-0981-8>
  45. Barad DH, Kim A, Kubba H, et al. Does hormonal contraception prior to in vitro fertilization (IVF) negatively affect oocyte yields? - A pilot study. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2013;11(1):28. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-11-28>
  46. Gleicher N, Weghofer A, Barad DH. The role of androgens in follicle maturation and ovulation induction: friend or foe of infertility treatment? *Reprod Biol Endocrinol*. 2011;9(116). <https://doi.org/10.1186/1477-7827-9-116>
  47. Grow DR, Iromloo K. Oral contraceptives maintain a very thin endometrium before operative hysteroscopy. *Fertil Steril*. 2006;85(1):204-7. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.06.044>
  48. Curtis KM, Tepper NK, Jatlaoui TC, et al. U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2016. *MMWR Recomm Rep*. 2016;65(3):1-103. <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr6503a1>
  49. Tayob Y, Adams J, Jacobs HS, et al. Ultrasound demonstration of increased frequency of functional ova-

- rian cysts in women using progestogen-only oral contraception. *Br J Obstet Gynaecol.* 1985;92(10):1003-9. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1985.tb02994.x>
50. Spanos WJ. Preoperative hormonal therapy of cystic adnexal masses. *Am J Obstet Gynecol.* 1973;116(4):551-6. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(73\)90913-7](https://doi.org/10.1016/0002-9378(73)90913-7)
  51. Anderson RE, Serafini PC, Paulson RJ, et al. Detection and management of pathological, non-palpable, cystic adnexal masses. *Hum Reprod.* 1990;5(3):279-81. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a137089>
  52. Grimes DA, Jones LB, Lopez LM, et al. Oral contraceptives for functional ovarian cysts. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(4):Cd006134. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006134.pub5>
  53. Tomassetti C, Johnson NP, Petrozza J, et al. An international terminology for endometriosis, 2021(). *Hum Reprod Open.* 2021;2021(4):hoab029. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoab029>
  54. Kalaitzopoulos DR, Samartzis N, Kolovos GN, et al. Treatment of endometriosis: a review with comparison of 8 guidelines. *BMC Womens Health.* 2021;21(1):397. <https://doi.org/10.1186/s12905-021-01545-5>
  55. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, et al. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open.* 2022;2022(2):hoac009. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoac009>
  56. Etrusco A, Barra F, Chiantera V, et al. Current Medical Therapy for Adenomyosis: From Bench to Bedside. *Drugs.* 2023;83(17):1595-611. <https://doi.org/10.1007/s40265-023-01957-7>
  57. Schindler AE. Non-contraceptive use of hormonal contraceptives. *Gynecol Endocrinol.* 2008;24(5):235-6. <https://doi.org/10.1080/09513590802005562>
  58. Maia Jr H, Casoy J, Correia T, et al. Effect of the menstrual cycle and oral contraceptives on aromatase and cyclooxygenase-2 expression in adenomyosis. *Gynecological Endocrinology.* 2006;22(10):547-51. <https://doi.org/10.1080/09513590601005375>
  59. Vannuccini S, Luisi S, Tosti C, et al. Role of medical therapy in the management of uterine adenomyosis. *Fertility and Sterility.* 2018;109(3):398-405. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.01.013>
  60. Hoeger KM, Dokras A, Piltonen T. Update on PCOS: Consequences, Challenges, and Guiding Treatment. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2020;106(3):e1071-e83. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa839>
  61. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility.* 2004;81(1):19-25. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.10.004>
  62. Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, et al. Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology.* 2023;189(2):G43-G64. <https://doi.org/10.1093/ejendo/lvad096>

*Bülent BAYSAL<sup>1</sup>*

## GİRİŞ

Tüp bebek tedavisinde eve giden bebek oranlarını arttırmak için yıllardır çeşitli tedavi protokolleri denenir, başarıyı arttırdığına dair sonuçlar bildirilir. En zorlayıcı olgular içinde, standart ovaryen stimülasyon protokollerine zayıf cevap veren olgulardır. Bu olguların tanımlamasında Bologna veya Poseidon kriterleri yaygın kullanılmaktadır. Buna göre sıklığı %9-24 arasında değişmektedir (1).

Birçok protokol önerileri yanında, adjuvant olarak ta sayısız ajan denemiştir.

Androjenlerin tedavi siklusünde veya öncesinde kullanımı ile ilgili özellikle testosteron ve/veya dehidroepiandrosteron (DHEA) kullanımı ile ilgili çalışmaların bir özeti bu bölümde görülebilecektir.

İnfertilite tedavisi ile ilgili çalışma gruplarını homojen bir şekilde oluşturmak, ilaç dozlarında ve preparatlarda standartı sağlamak son derece zordur. IVF yapılan merkezin kalitesi, kullanılan stimülasyon protokolleri gibi çok önemli değişkenler olduğundan ve randomize, prospektif yeterli sayıda hasta içeren çalışmalar ile kuvvetli bir sonuca ulaşmak son derece zordur.

Geriye dönük yapılan çalışma analizleri, yani meta analizler, Cochrane database raporları ve ESHRE, ASRM gibi kurumların görüş bildirme-

leri ve guideline oluşturmaları bu alanda çalışan hekimler için dikkate alınan bildiri, çalışma ve raporlardır.

DHEA ve onun türevi testosteron steroid hormonlardır. Barad ve ark. 2007' de IVF öncesi kullanımlarının gebelik oranlarını arttırabileceğini öne sürmüşlerdir (2).

DHEA, androjen prehormonudur ve adrenal bezinde zona retikulariste ve over theca hücrelerinde üretilir ve testosteron ve östradiolün prekürsörü olarak işlev yapar.

ART' de DHEA kullanımı ilk 2000 yılında Casson ve ark. nın prematür over yetmezliğinde ve azalmış over rezervi olgularında tedavi amaçlı kullanımı ile bildirilmiştir.(3) Zayıf over yanıtli olgularda, yüksek FSH' sı olan olgularda IVF öncesi kullanımının IVF başarısını arttırdığı rapor edilmiştir.(2,3)

DHEA oral preparat olarak kullanılabilir, süre ve dozlar literatüre bakıldığında çok değişkenlik göstermekle beraber hem intrauterin inseminasyonda, hem de IVF' te oosit sayısını ve sonuçta gebelik oranlarını arttırdığı bildirilmiştir. (2,4). Yaygın kullanılmakla beraber kesin etkisinden söz etmek mümkün değildir. Abortus oranlarını azalttığını bildiren çok zayıf yayınlar da bulunmaktadır.

Testosteron da, ART' de add-on tedavi olarak kullanılmıştır (5). Transdermal, oral veya ciltaltı

<sup>1</sup> Prof. Dr. Özel Muayenehane, baysal.b@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-6552-7012  
DOI: 10.37609/akya.3886. c5094

Bu durumda testosteronun ve DHEA'nın IVF öncesinde kullanımını önerebilmemiz için çelişkiler içermeyen daha geniş çalışmalara ve kanıtlara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Ben-Rafael Z, Bider D, Dan U, Zolti M, Levran D, Maschiach S. Combined gonadotropin releasing hormone agonist/human menopausal gonadotropin therapy (GnRH-a/hMG) in normal, high, and poor responders to hMG. *J In Vitro Fert Embryo Transf.* 1991;8(1):33
2. Barad D, Brill H, Gleicher N. Update on the use of dehydroepiandrosterone supplementation among women with diminished ovarian function. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 2007;24(12):629-34.
3. Casson PR, Lindsay MS, Pisarska MD, Carson SA, Buster JE. Dehydroepiandrosterone supplementation augments ovarian stimulation in poor responders: a case series. *Human Reproduction* 2000;15(10):2129-32.
4. Gleicher N, Kim A, Weghofer A, Shohat-Ta A, Lazzaroni E, Lee HJ, et al. Starting and resulting testosterone levels after androgen supplementation determine at all ages in vitro fertilization (IVF) pregnancy rates in women with diminished ovarian reserve (DOR). *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 2013;30(1):49-62.
5. Balasch J, Fábregues F, Peñarrubia J, Carmona F, Casamitjana R, Creus M, et al. Pretreatment with transdermal testosterone may improve ovarian response to gonadotrophins in poor-responder IVF patients with normal basal concentrations of FSH. *Human Reproduction* 2006;21(7):1884-93.
6. Ryan KJ, Petro Z, Kaiser J. Steroid formation by isolated and recombined ovarian granulosa and thecal cells. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1968;28(3):355-8.
7. Weil S, Vendola K, Zhou J, Bondy CA. Androgen and folliclestimulating hormone interactions in primate ovarian follicle development. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999;84(8):2951-6.
8. Garcia-Velasco JA, Moreno L, Pacheco A, Guillén A, Duque L, Requena A, et al. The aromatase inhibitor letrozole increases the concentration of intraovarian androgens and improves in vitro fertilization outcome in low responder patients: a pilot study. *Fertility and Sterility* 2005;84(1):82-7.
9. Nielsen ME, Rasmussen IA, Kristensen SG, Christensen ST, Møllgård K, Wreford Andersen E, et al. In human granulosa cells from small antral follicles, androgen receptor mRNA and androgen levels in follicular fluid correlate with FSH receptor mRNA. *Molecular Human Reproduction* 2011;17(1):63-70.
10. Sen A, Hammes SR. Granulosa cell-specific androgen receptors are critical regulators of ovarian development and function. *Molecular Endocrinology* 2010;24(7):1393-403.
11. Genazzani AD, Stomati M, Strucchi C, Puccetti S, Luisi S, Genazzani AR. Oral dehydroepiandrosterone supplementation modulates spontaneous and growth hormone-releasing hormone-induced growth hormone and insulin-like growth factor-1 secretion in early and late postmenopausal women. *Fertility and Sterility* 2001;76(2):241-8.
12. Mamas L, Mamas E. Dehydroepiandrosterone supplementation in assisted reproduction: rationale and results. *Current Opinion in Obstetrics and Gynaecology* 2009;21(4):306-8.
13. Fouany MR, Sharara FI. Is there a role for DHEA supplementation in women with diminished ovarian reserve?. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 2013;30(9):1239-44
14. Nagels HE, Rishworth JR, Siristatidis CS, Kroon B. Androgens (dehydroepiandrosterone or testosterone) for women undergoing assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;11:CD009749. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009749.pub2>
15. Zhu et al. TEAS, DHEA, CoQ10, and GH for poor ovarian response undergoing IVF-ET: a systematic review and network meta-analysis *Reproductive Biology and Endocrinology* (2023) 21:64

*Gülşen DOĞAN DURDAĞ<sup>1</sup>*  
*Hüsnü ÇELİK<sup>2</sup>*

## GİRİŞ

Yardımcı üreme teknolojileri (YÜT) kullanılarak yapılan tedaviler 1978 yılında in vitro fertilizasyon (IVF) ile doğan ilk bebekten itibaren giderek artmıştır. Fertilite tedavilerinin yaygın kullanımı infertil kadınların sağlığına dikkat çekilmesine neden olmuş ve çeşitli çalışmalar fertilite tedavilerinin olası sistemik yan etkilerini değerlendirmiştir (1, 2). Fertilite tedavisinde, overyan stimülasyon için kullanılan klomifen sitrat (CC), letrozol, insan koryonik gonadotropini (hCG) ve gonadotropin analogları, spontan ovulasyon ve hiperstimulasyonu engellemek için kullanılan gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH) analogları ve luteal fazın desteklenmesi için kullanılan progesteron ve estradiol sıklıkla uygulanan ajanlardır (3, 4). Fertilite tedavisinde kullanılan ilaçların, kandaki östrojen ve progesteron seviyelerini geçici, ancak belirgin olarak yükseltebilmesi nedeni ile hormon duyarlı kanserlerin insidansını artırabileceği düşünülmüştür. Bu kapsamda, birçok çalışmada fertilite tedavilerinin en sık jinekolojik hormon duyarlı kanserler olan meme, over ve endometrium kanseri ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Bununla birlikte, bu

tedavilerin malign melanom, kolorektal ve tiroid kanseri gibi non-jinekolojik hormon duyarlı kanserlerle ilişkisini inceleyen çalışmalar da bulunmaktadır (5).

## OVER KANSERİ

Ovulasyon indüksiyonu (Oİ), overlerden birçok follikül üretiminin uyarıldığı bir işlemdir. Ovulasyon, inflamatuvar yanıt ve over epitel hücre hasarı ile ilişkili bir süreçtir. Ovulasyon indüksiyonunun over kanseri ve borderline over tümörlerinin oluşumuna katkıda bulunabileceğini öne süren çalışmalar vardır (6). Fertilite ilaçları ve over kanseri arasındaki ilişkiyi açıklayacak iki teori öne sürülmüştür. Birincisi 'aralıksız ovulasyon teorisidir' ve buna göre overin epitelyal yüzeyinde tekrarlayan hasar ve takiben DNA tamir siklusları over kanseri riskini artırmaktadır. İkincisi ise 'yüksek gonadotropin teorisidir', buna göre dolaşımdaki yüksek seviyedeki gonadotropinlere maruziyet over yüzey epitelini uyarmakta ve DNA hasar riskini artırmaktadır (1). Artan gebelik ve canlı doğum sayıları, daha uzun süre emzirme dönemi ve oral kontraseptif kullanımı ile over kanseri riskinin azaldığı bilinmektedir.

<sup>1</sup> Doç. Dr. Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., Reprodüktif Endokrinoloji ve İnfertilite Bölümü, gulsendogan@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-5064-5267

<sup>2</sup> Prof. Dr., Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., Jinekolojik Onkoloji Bölümü, drhusnucelik@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-1185-9227

daha yüksek risk bulunduğu, bu çocuklarda en belirgin görülen kanser tipinin de lösemi olduğu bildirilmiştir. Bu artışa yol açan mekanizmanın nedeni ise net değildir (22). Diğer bir meta-analizde de IVF ve fertilité ilaçlarının pediatrik kanser insidansında artışla ilişkili olduğuna dair kanıt olmadığı bildirilmiş, dondurulmuş-çözülmüş embriyo transferinin pediatrik kanserlerle ilişkili olduğu ancak bu bulgu için daha ileri araştırma gerektiği belirtilmiştir (25).

## SONUÇ

İnfertil kadınlarda endometriozis, karşılanmamış östrojen gibi kanser riskini artıran faktörler, kanserlerin çoğunun insidansının az olması ve kanser tanısının çoğunlukla fertilité ilacı kullanımından yıllar sonra konulması çalışmaların metodolojisini sınırlandırmaktadır. Ancak mevcut verilere bakıldığında fertilité ilaçlarının kullanımı ile meme, serviks ve kolon kanserleri arasında ilişki görülmemektedir. Fertilité ilaçlarının uterus kanser riskinde artışa ilişkin etkisi açık değildir. Melanom ve non-Hodgkin lenfoma riski ile ilişkisini belirlemek için yeterli veri yoktur. Diğer taraftan, altta yatan endometriozis, infertilite ya da nulliparite gibi faktörlerin katkısını değerlendirmek zor olsa da fertilité tedavisi ile ilişkili olarak invaziv over kanseri, borderline over tümörleri ve tiroid kanseri riskinin artabileceği akıld tutulmalı ve hastalar bilgilendirilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Vassard D, Schmidt L, Glazer C, et al. Assisted reproductive technology treatment and risk of ovarian cancer—a nationwide population-based cohort study. *Human Reproduction*. 2019;34(11):2290-2296. doi: 10.1093/humrep/dez165.
2. Kristensen AK, Frandsen CLB, Nøhr B, et al. Risk of borderline ovarian tumors after fertility treatment—Results from a Danish cohort of infertile women. *Gynecologic Oncology*. 2024;185:108-115. doi: 10.1016/j.ygyno.2024.02.013.
3. Liu X, Yue J, Pervaiz R, et al. Association between fertility treatments and breast cancer risk in women with a family history or BRCA mutations: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology*.

- 2022;13:986477. doi: 10.3389/fendo.2022.986477.
4. Cullinane C, Gillan H, Geraghty J, et al. Fertility treatment and breast-cancer incidence: meta-analysis. *BJS open*. 2022;6(1):zrab149. doi: 10.1093/bjsopen/zrab149.
5. Lindquist S, Kjær SK, Albieri V, et al. Fertility drugs and incidence of thyroid cancer in a Danish nationwide cohort of 146 024 infertile women. *Human Reproduction*. 2022;37(4):838-847. doi: 10.1093/humrep/deab285.
6. Yu L, Sun J, Wang Q, et al. Ovulation induction drug and ovarian cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *Journal of Ovarian Research*. 2023;16(1):22. doi: 10.1186/s13048-022-01084-z.
7. Medicine PCotASfR. Fertility drugs and cancer: a guideline. *Fertility and Sterility*. 2024;122(3):406-420. doi: 10.1016/j.fertnstert.2024.03.026.
8. Jiang YT, Gong TT, Zhang JY, et al. Infertility and ovarian cancer risk: evidence from nine prospective cohort studies. *International Journal of Cancer*. 2020;147(8):2121-2130. doi: 10.1002/ijc.33012.
9. Williams CL, Jones ME, Swerdlow AJ, et al. Risks of ovarian, breast, and corpus uteri cancer in women treated with assisted reproductive technology in Great Britain, 1991-2010: data linkage study including 2.2 million person years of observation. *BMJ*. 2018;362:k2644. doi: 10.1136/bmj.k2644.
10. Rizzuto I, Behrens RF, Smith LA. Risk of ovarian cancer in women treated with ovarian stimulating drugs for infertility. *Cochrane database of systematic reviews*. 2019;6:CD008215. doi: 10.1002/14651858.CD008215.pub3.
11. Perri T, Lifshitz D, Sadetzki S, et al. Fertility treatments and invasive epithelial ovarian cancer risk in Jewish Israeli BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *Fertility and Sterility*. 2015;103(5):1305-1312. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.02.011.
12. Lundberg FE, Johansson AL, Rodriguez-Wallberg K, et al. Assisted reproductive technology and risk of ovarian cancer and borderline tumors in parous women: a population-based cohort study. *European journal of epidemiology*. 2019;34(11):1093-1101. doi: 10.1007/s10654-019-00540-3.
13. Barcroft JF, Galazis N, Jones BP, et al. Fertility treatment and cancers—the eternal conundrum: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*. 2021;36(4):1093-1107. doi: 10.1093/humrep/deaa293.
14. Brinton LA, Scoccia B, Moghissi KS, et al. Long-term relationship of ovulation-stimulating drugs to breast cancer risk. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*. 2014;23(4):584-593. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0996.
15. van den Belt-Dusebout AW, Spaan M, Lambalk CB, et al. Ovarian stimulation for in vitro fertilization and long-term risk of breast cancer. *JAMA*. 2016;316(3):300-312. doi: 10.1001/jama.2016.9389.
16. Beebejaun Y, Athithan A, Copeland TP, et al. Risk of breast cancer in women treated with ovarian stimulation drugs for infertility: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and sterility*. 2021;116(1):198-207. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.01.044.

17. Skalkidou A, Sergentanis TN, Gialamas SP, et al. Risk of endometrial cancer in women treated with ovary-stimulating drugs for subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;3:CD010931. doi: 10.1002/14651858.CD010931.pub2.
18. Yu Q, Lv X, Liu K, et al. Fertility drugs associated with thyroid cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *BioMed Research International*. 2018;2018(1):7191704. doi: 10.1155/2018/7191704.
19. Murugappan G, Li S, Lathi RB, et al. Risk of cancer in infertile women: analysis of US claims data. *Human Reproduction*. 2019;34(5):894-902. doi: 10.1093/humrep/dez018.
20. Hannibal CG, Jensen A, Sharif H, et al. Malignant melanoma risk after exposure to fertility drugs: results from a large Danish cohort study. *Cancer Causes & Control*. 2008;19:759-765. doi: 10.1007/s10552-008-9138-5.
21. Brinton LA, Moghissi KS, Scoccia B, et al. Effects of fertility drugs on cancers other than breast and gynecologic malignancies. *Fertility and sterility*. 2015;104(4):980-988. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.06.045.
22. Pinborg A, Wennerholm U-B, Bergh C. Long-term outcomes for children conceived by assisted reproductive technology. *Fertility and Sterility*. 2023;120(3):449-456. doi: 10.1016/j.fertnstert.2023.04.022.
23. Ayhan A, Salman MC, Çelik H, et al. Association between fertility drugs and gynecologic cancers, breast cancer, and childhood cancers. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2004; 83:1104-1111. doi: 10.1080/j.0001-6349.2004.00669.x.
24. Weng S-S, Huang Y-T, Huang Y-T, et al. Assisted reproductive technology and risk of childhood cancers. *JAMA network open*. 2022;5(8):e2230157-e. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.30157.
25. Zhang Y, Gao R, Chen H, et al. The association between fertility treatments and the incidence of paediatric cancer: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cancer*. 2020;138:133-148. doi: 10.1016/j.ejca.2020.08.001.

*Selçuk YETKİNEL<sup>1</sup>*  
*Pınar Çağlar AYTAÇ<sup>2</sup>*

## GİRİŞ

Üreme tıbbı, 1978'deki ilk tüp bebeğin doğumundan bu yana büyük ilerlemeler kaydetmiş bir alandır (1). Ancak, yardımcı üreme teknolojilerinin başarı oranları hala sınırlıdır. Avrupadaki verilere göre, taze sikluslarda embriyo transferi başına gebelik oranları %32-34 arasında, canlı doğum oranları ise %24-26 arasındadır (2). Bu durum, hem hastaları hem de hekimleri standart tedavilerin ötesinde, başarıyı artıracak iddia edilen "ek uygulamalara" yönelmektedir. Bu ek uygulamalar, gebelik veya canlı doğum oranlarını artırma, düşük riskini azaltma veya gebeliğe ulaşma süresini kısaltma vaadiyle sunulur, ancak etkinlik ve güvenliklerine dair kanıtlar genellikle yetersizdir.

## TANI VE TANISAL TESTLER

### Diagnostik Histeroskopisi

Diagnostik histeroskopi, ultrasonografi ve/veya histerosalpingografi kullanılarak herhangi bir belirgin patoloji tespit edilmemesine rağmen infertilite tanısı olan hastalarda endometrial kavite

ve endoservikal kanalın doğrudan kameralı bir sistemle gösterilmesi girişimini ifade eder.

Yüksek kaliteli ve çok merkezli üç randomize kontrollü çalışmanın(RKÇ) sonuçları, IVF tedavisi öncesi yapılan tarama histeroskopisinin canlı doğum oranlarında (LBR) anlamlı bir iyileşme sağlamadığını göstermiştir (3, 4, 5). Ancak, tekrarlayan implantasyon başarısızlığı (TİB) yaşayan hastalarda potansiyel faydalar sunabilir (6).

İşleme bağlı komplikasyonlar minimaldir, ancak hastaların çoğu işlem sırasında ağrı bildirmektedir (3). Tüm bu güncel veriler ışığında diagnostik histeroskopinin rutin klinik kullanımı şu anda önerilmemektedir ancak tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olan hastalarda düşünülebilir.

## 2. Endometrial Reseptivite Testleri

İnsan endometriyumunun reseptivitesinin altında yatan mekanizmalar karmaşıktır ve tam olarak anlaşılmamıştır. Buna rağmen, endometriyal reseptiviteyi araştıran(ERA) ve endometriyumu pre-reseptif, reseptif veya proliferatif olarak sınıflandıran testler ortaya çıkmıştır. Test sonuçları daha sonra, embriyo transferinin reseptiviteye göre zamanlandığı kişiselleştirilmiş embriyo

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., syetkinel@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-2165-9168

<sup>2</sup> Prof. Dr. Adana Dr Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., Reprodüktif Endokrinoloji ve Tüp Bebek Kliniği, syetkinel@hotmail.com, pinarsucaglar@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-0052-8000

## KAYNAKLAR

1. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet* 1978;2:366.
2. The European IVF-Monitoring Consortium for the European Society of Human Reproduction and Embryology, Wyns C, De Geyter C, Calhaz-Jorge C, Kupka MS, Motrenko T, Smeenk J, Bergh C, Tandler-Schneider A, Rugescu IA et al. ART in Europe, 2018: results generated from European registries by ESHRE. *Hum Reprod Open* 2022;2022:hoac022.
3. Kamath MS, Bosteels J, D'Hooghe TM, Seshadri S, Weyers S, Mol BWJ, Broekmans FJ, Sunkara SK. Screening hysteroscopy in subfertile women and women undergoing assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;4:CD012856.
4. El-Toukhy T, El Tokhy O. Hysteroscopy or not before intracytoplasmic sperm injection: how significant is the difference? *Gynecol Obstet Invest* 2016;81:568.
5. Smit JG, Kasius JC, Eijkemans MJC, Koks CAM, van Golde R, Nap AW, Scheffer GJ, Manger PAP, Hoek A, Schoot BC et al. Hysteroscopy before in-vitro fertilisation (inSIGHT): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:2622–2629
6. Cao H, You D, Yuan M, Xi M. Hysteroscopy after repeated implantation failure of assisted reproductive technology: a meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res* 2018;44:365–373
7. Craciunas L, Gallos I, Chu J, Bourne T, Quenby S, Brokens JJ, Coomarasamy A. Conventional and modern markers of endometrial receptivity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2019;25:202–223.
8. Sim on C, Gomez C, Ruiz M, Mol BW, Valbuena D. Response to: Comments on the methodology of an endometrial receptivity array trial. *Reprod Biomed Online* 2021;42:284.
9. Doyle N, Jahandideh S, Hill MJ, Widra EA, Levy M, Devine K. Effect of timing by endometrial receptivity testing vs standard timing of frozen embryo transfer on live birth in patients undergoing in vitro fertilization: a randomized clinical trial. *JAMA* 2022; 328:2117–2125.
10. Moffett A, Shreeve N. Local immune recognition of trophoblast in early human pregnancy: controversies and questions. *Nat Rev Immunol* 2023;23:222–235.
11. Woon EV, Greer O, Shah N, Nikolaou D, Johnson M, Male V. Number and function of uterine natural killer cells in recurrent miscarriage and implantation failure: a systematic review and metaanalysis. *Hum Reprod Update* 2022;36:548–582.
12. Moffett A, Chazara O, Colucci F, Johnson MH. Variation of maternal KIR and fetal HLA-C genes in reproductive failure: too early for clinical intervention. *Reprod Biomed Online* 2016;33:763–769.
13. Melo P, Thornton T, Coomarasamy A, Granne I. Evidence for the effectiveness of immunologic therapies in women with subfertility and/or undergoing assisted reproduction. *Fertil Steril* 2022; 117:1144–1159.
14. Sfakianoudis K, Rapani A, Grigoriadis S, Pantou A, Maziotis E, Kokkini G, Tsirligkani C, Bolaris S, Nikolettos K, Chronopoulou M et al. The role of uterine natural killer cells on recurrent miscarriage and recurrent implantation failure: from pathophysiology to treatment. *Biomedicines* 2021;9:1425.
15. Shan Y, Zhao H, Zhao D, Wang J, Cui Y, Bao H. Assisted oocyte activation with calcium ionophore improves pregnancy outcomes and offspring safety in infertile patients: a systematic review and meta-analysis. *Front Physiol* 2021;12:751905.
16. Nikiforaki D, Vanden Meerschaut F, de Roo C, Lu Y, Ferrer-Buitrago M, de Sutter P, Heindryckx B. Effect of two assisted oocyte activation protocols used to overcome fertilization failure on the activation potential and calcium releasing pattern. *Fertil Steril* 2016; 105:798–806.e2.
17. Li B, Zhou Y, Yan Z, Li M, Xue S, Cai R, Fu Y, Hong Q, Long H, Yin M et al. Pregnancy and neonatal outcomes of artificial oocyte activation in patients undergoing frozen-thawed embryo transfer: a 6-year population-based retrospective study. *Arch Gynecol Obstet* 2019a;300:1083–1092.
18. Long R, Wang M, Yang QY, Hu SQ, Zhu LX, Jin L. Risk of birth defects in children conceived by artificial oocyte activation and intracytoplasmic sperm injection: a meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol* 2020;18:123.
19. ESHRE Guideline Group on Female Fertility Preservation, Anderson RA, Amant F, Braat D, D'Angelo A, Chuva de Sousa Lopes SM, Demeestere I, Dwek S, Frith L, Lambertini M, Maslin C et al. ESHRE guideline: female fertility preservation. *Hum Reprod Open* 2020;2020:hoaa052.
20. Amer M, Metawae B, Hosny H, Raef A. Beneficial effect of adding pentoxifylline to processed semen samples on ICSI outcome in infertile males with mild and moderate asthenozoospermia: a randomized controlled prospective crossover study. *Iran J Reprod Med* 2013;11:939–944.
21. Ebner T, Tews G, Mayer RB, Ziehr S, Arzt W, Costamoling W, Shebl O. Pharmacological stimulation of sperm motility in frozen and thawed testicular sperm using the dimethylxanthine theophylline. *Fertil Steril* 2011;96:1331–1336.
22. Sandi-Monroy NL, Musanovic S, Zhu D, Szabo Z, Vogl A, Reeka N, Eibner K, Bundschu K, Gagsteiger F. Use of dimethylxanthine theophylline (SpermMobil(VR)) does not affect clinical, obstetric or perinatal outcomes. *Arch Gynecol Obstet* 2019;300:1435–1443.
23. Navas P, Paffoni A, Intra G, Gonz alez-Utor A, Clavero A, Gonzalvo MC, Diaz R, Pena R, Restelli L, Somigliana E et al. Obstetric and neo-natal outcomes of ICSI cycles using pentoxifylline to identify viable spermatozoa in patients with immotile spermatozoa. *Reprod Biomed Online* 2017;34:414–421.
24. Lepine S, McDowell S, Searle LM, Kroon B, Glujovsky D, Yazdani A. Advanced sperm selection techniques for assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;7:CD010461.
25. Aydın Ş, Bulgan Kılıçdağ E, Çağlar Aytaç P, Çok T, Şimşek E, Haydardedeoğlu B. Prospective randomized controlled study of a microfluidic chip technology for sperm selection in male infertility patients. *Andrologia*

- 2022;54:e14415.
26. Yetkinel S, Kilicdag EB, Aytac PC, Haydardedeoglu B, Simsek E, Cok T. Effects of the microfluidic chip technique in sperm selection for intracytoplasmic sperm injection for unexplained infertility: a prospective, randomized controlled trial. *J Assist Reprod Genet.* 2019 Mar;36(3):403-409. doi: 10.1007/s10815-018-1375-2. Epub 2018 Dec 12. PMID: 30542782; PMCID: PMC6439003.
  27. Teixeira DM, Hadyme Miyague A, Barbosa MA, Navarro PA, Raine-Fenning N, Nastri CO, Martins WP. Regular (ICSI) versus ultrahigh magnification (IMSI) sperm selection for assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;2:CD010167.
  28. Hardy K, Spanos S. Growth factor expression and function in the human and mouse preimplantation embryo. *J Endocrinol* 2002; 172:221–236.
  29. Armstrong S, MacKenzie J, Woodward B, Pacey A, Farquhar C. GMCSF (granulocyte macrophage colony-stimulating factor) supplementation in culture media for women undergoing assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;7:CD013497.
  30. Lacey L, Hassan S, Franik S, Seif MW, Akhtar MA. Assisted hatching on assisted conception (in vitro fertilisation (IVF) and intracytoplasmic sperm injection (ICSI)). *Cochrane Database Syst Rev* 2021;3:CD001894.
  31. Hviid KVR, Malchau SS, Pinborg A, Nielsen HS. Determinants of monozygotic twinning in ART: a systematic review and a metaanalysis. *Hum Reprod Update* 2018;24:468–483.
  32. Fragouli E, Munne S, Wells D. The cytogenetic constitution of human blastocysts: insights from comprehensive chromosome screening strategies. *Hum Reprod Update* 2019;25:15–33.
  33. van Montfoort A, Carvalho F, Coonen E, Kokkali G, Moutou C, Rubio C, Goossens V, De Rycke M. ESHRE PGT Consortium data collection XIX-XX: PGT analyses from 2016 to 2017. *Hum Reprod Open* 2021;2021:hoab024.
  34. Cornelisse S, Zagers M, Kostova E, Fleischer K, van Wely M, Mastenbroek S. Preimplantation genetic testing for aneuploidies (abnormal number of chromosomes) in in vitro fertilisation. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;9:CD005291.
  35. Rubio C, Bellver J, Rodrigo L, Castill on G, Guill en A, Vidal C, Giles J, Ferrando M, Cabanillas S, Remoh i J et al. In vitro fertilization with preimplantation genetic diagnosis for aneuploidies in advanced maternal age: a randomized, controlled study. *Fertil Steril* 2017;107:1122–1129.
  36. Yan J, Qin Y, Zhao H, Sun Y, Gong F, Li R, Sun X, Ling X, Li H, Hao C et al. Live birth with or without preimplantation genetic testing for aneuploidy. *N Engl J Med* 2021;385:2047–2058.
  37. Verpoest W, Staessen C, Bossuyt PM, Goossens V, Altarescu G, Bonduelle M, Devesa M, Eldar-Geva T, Gianaroli L, Griesinger G et al. Preimplantation genetic testing for aneuploidy by microarray analysis of polar bodies in advanced maternal age: a randomized clinical trial. *Hum Reprod* 2018;33:1767–1776.
  38. Rubio C, Bellver J, Rodrigo L, Castill on G, Guill en A, Vidal C, Giles J, Ferrando M, Cabanillas S, Remoh i J et al. In vitro fertilization with preimplantation genetic diagnosis for aneuploidies in advanced maternal age: a randomized, controlled study. *Fertil Steril* 2017;107:1122–1129.
  39. Natsuaki MN, Dimler LM. Pregnancy and child developmental outcomes after preimplantation genetic screening: a meta-analytic and systematic review. *World J Pediatr* 2018;14:555–569.
  40. Hou W, Shi G, Ma Y, Liu Y, Lu M, Fan X, Sun Y. Impact of preimplantation genetic testing on obstetric and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2021a; 116:990–1000.
  41. Zheng W, Yang C, Yang S, Sun S, Mu M, Rao M, Zu R, Yan J, Ren B, Yang R et al. Obstetric and neonatal outcomes of pregnancies resulting from preimplantation genetic testing: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2021;27:989–1012.
  42. Armstrong S, Bhide P, Jordan V, Pacey A, Marjoribanks J, Farquhar C. Time-lapse systems for embryo incubation and assessment in assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;5:CD011320.
  43. Kirkegaard K, Hindkjaer JJ, Grøndahl ML, Kesmodel US, Ingerslev HJ. A randomized clinical trial comparing embryo culture in a conventional incubator with a time-lapse incubator. *J Assist Reprod Genet* 2012;29:565–572.
  44. Nazari L, Salehpour S, Hoseini S, Zadehmodarres S, Azargashb E. Effects of autologous platelet-rich plasma on endometrial Good practice on add-ons | 2099 expansion in patients undergoing frozen-thawed embryo transfer: a double-blind RCT. *Int J Reprod Biomed* 2019;17:443–448.
  45. Nazari L, Salehpour S, Hosseini MS, Hashemi Moghanjoughi P. The effects of autologous platelet-rich plasma in repeated implantation: a randomized controlled trial. *Hum Fertil* 2020;23:209–213.
  46. Nazari L, Salehpour S, Hosseini S, Hashemi T, Borumandnia N, Azizi E. Effect of autologous platelet-rich plasma for treatment of recurrent pregnancy loss: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol Sci* 2022a;65:266–272.
  47. Nazari L, Salehpour S, Hosseini S, Sheibani S, Hosseinirad H. The effects of autologous platelet-rich plasma on pregnancy outcomes in repeated implantation failure patients undergoing frozen embryo transfer: a randomized controlled trial. *Reprod Sci* 2022b;29:993–1000.
  48. Panda SR, Sachan S, Hota S. A systematic review evaluating the efficacy of intra-ovarian infusion of autologous platelet-rich plasma in patients with poor ovarian reserve or ovarian insufficiency. *Cureus* 2020;12:e12037.
  49. Navali N, Sadeghi L, Farzadi L, Ghasemzadeh A, Hamdi K, Hakimi P, Niknafs B. Intraovarian injection of autologous platelet-rich plasma improves therapeutic approaches in the patients with poor ovarian response: a before-after study. *Int J Fertil Steril* 2022;16:90–94.
  50. The ESHRE Guideline Group on Ovarian Stimulation, Bosch E, Broer S, Griesinger G, Grynberg M, Humaidan P, Kolibianakis E, Kunicki M, La Marca A, Lainas G et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/

- ICSI. *Hum Reprod Open* 2020;2020:hoaa009. Full version available via [www.eshre.eu/guidelines](http://www.eshre.eu/guidelines).
51. Lensen SF, Armstrong S, Gibreel A, Nastri CO, Raine-Fenning N, Martins WP. Endometrial injury in women undergoing in vitro fertilisation (IVF). *Cochrane Database Syst Rev* 2021c;6:CD009517.
  52. Hou W, Shi G, Cai B, Ding C, Song J, Zhang X, Xu Y. Effect of intrauterine injection of human chorionic gonadotropin before fresh embryo transfer on IVF and ICSI outcomes: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2018;298:1061–1069.
  53. Hosseiniadat R, Saeed L, Ashourzadeh S, Heidari SS, Habibzadeh V. Effects of human chorionic gonadotropin intrauterine injection on oocyte retrieval day on assisted reproductive techniques outcomes: an RCT. *Int J Reprod Biomed* 2021;19:773–780.
  54. Torky H, El-Desouky ES, El-Baz A, Aly R, El-Taher O, Shata A, Hussein A, Marie H, Deif O, Eldemery A et al. Effect of intra uterine granulocyte colony stimulating factor vs. human chorionic gonadotropin at ovum pick up day on pregnancy rate in IVF/ICSI cases with recurrent implantation failure. *JBRA Assist Reprod* 2022;26:274–279.
  55. Craciunas L, Tsampras N, Raine-Fenning N, Coomarasamy A. Intrauterine administration of human chorionic gonadotropin 2094 | ESHRE Add-ons working group et al. (hCG) for subfertile women undergoing assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;10:CD011537.
  56. Melo P, Thornton T, Coomarasamy A, Granne I. Evidence for the effectiveness of immunologic therapies in women with subfertility and/or undergoing assisted reproduction. *Fertil Steril* 2022; 117:1144–1159.
  57. Hou Z, Jiang F, Yang J, Liu Y, Zha H, Yang X, Bie J, Meng Y. What is the impact of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) in subcutaneous injection or intrauterine infusion and during both the fresh and frozen embryo transfer cycles on recurrent implantation failure: a systematic review and meta-analysis? *Reprod Biol Endocrinol* 2021b;19:125.
  58. Siristatidis CS, Sertedaki E, Karageorgiou V, Vaidakis D. Endometrial injection of embryo culture supernatant for subfertile women in assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;8:CD013063.
  59. Szczykutowicz J, Kału\_za A, Ka zmierowska-Niemczuk M, Ferens- Sieczkowska M. The potential role of seminal plasma in the fertilization outcomes. *Biomed Res Int* 2019;2019:5397804.
  60. Ata B, Abou-Setta AM, Seyhan A, Buckett W. Application of seminal plasma to female genital tract prior to embryo transfer in assisted reproductive technology cycles (IVF, ICSI and frozen embryo transfer). *Cochrane Database Syst Rev* 2018;2:CD011809.
  61. Achilli C, Duran-Retamal M, Saab W, Serhal P, Seshadri S. The role of immunotherapy in in vitro fertilization and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2018;110:1089–1100.
  62. Kim YJ. Glucocorticoid therapy in assisted reproduction. *Clin Exp Reprod Med* 2021;48:295–302.
  63. Wang J, Wang T, Ding W, Wu J, Wu G, Wang Y, Zhou Z, Xu L, Cui Y. Efficacy of antioxidant therapy on sperm quality measurements after varicocelectomy: a systematic review and meta-analysis. *Andrologia* 2019;51:e13396.
  64. Scaruffi P, Licata E, Maccarini E, Massarotti C, Bovis F, Sozzi F, Stigliani S, Dal Lago A, Casciano I, Rago R et al. Oral antioxidant treatment of men significantly improves the reproductive outcome of IVF cycles. *J Clin Med* 2021;10:3254.
  65. Agarwal A, Hamada A, Esteves SC. Insight into oxidative stress in varicocele-associated male infertility: part 1. *Nat Rev Urol* 2012;9:678–690.
  66. Showell MG, Mackenzie-Proctor R, Jordan V, Hart RJ. Antioxidants for female subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;8:CD007807.
  67. de Ligny W, Smits RM, Mackenzie-Proctor R, Jordan V, Fleischer K, de Bruin JP, Showell MG. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2022;5:CD007411.
  68. Stein J, Harper JC. Analysis of fertility clinic marketing of complementary therapy add-ons. *Reprod Biomed Soc Online* 2021;13:24–36.
  69. HFEA. Our National Patient Survey Results. 2018. <https://www.hfea.gov.uk/about-us/news-and-press-releases/2018-news-and-press-releases/our-national-patient-survey-results/> (18 April 2022, date last accessed).
  70. Lensen S, Hammarberg K, Polyakov A, Wilkinson J, Whyte S, Peate M, Hickey M. How common is add-on use and how do patients decide whether to use them? A national survey of IVF patients. *Hum Reprod* 2021a;36:1854–1861.
  71. Stener-Victorin E, Fujisawa S, Kurosawa M. Ovarian blood flow responses to electroacupuncture stimulation depend on estrous cycle and on site and frequency of stimulation in anesthetized rats. *J Appl Physiol* (1985) 2006;101:84–91.
  72. Stener-Victorin E, Wu X. Effects and mechanisms of acupuncture in the reproductive system. *Auton Neurosci* 2010;157:46–51.
  73. Lim CED, Ng RWC, Cheng NCL, Zhang GS, Chen H. Acupuncture for polycystic ovarian syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;7:CD007689.
  74. Jang S, Kim KH, Jun JH, You S. Acupuncture for in vitro fertilization in women with poor ovarian response: a systematic review. *Integr Med Res* 2020;9:100395.
  75. Coyle ME, Stupans I, Abdel-Nour K, Ali H, Kotlyarsky M, Lie P, Tekin S, Thrimawithana T. Acupuncture versus placebo acupuncture for in vitro fertilisation: a systematic review and meta-analysis. *Acupunct Med* 2021;39:20–29.
  76. Li M, Liu Y, Wang H, Zheng S, Deng Y, Li Y. The effects of acupuncture on pregnancy outcomes of recurrent implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med* 2021c;2021:6661235.
  77. Wang X, Wang Y, Wei S, He B, Cao Y, Zhang N, Li M. An overview of systematic reviews of acupuncture for infertile women undergoing in vitro fertilization and embryo transfer. *Front Public Health* 2021b;9:651811.

# Türkiyede IVF Lab Yönetmelikleri ve Bilim Kurulları Nasıl ve Neye Göre Yapılmalı

Tülay İREZ<sup>1</sup>

## IVF SERTİFİKASYONUNDA YURT DIŞI ÖRNEKLER

ASRM (Amerika üreme Derneği) ve ESHRE (Avrupa insan üreme derneği) IVF laboratuvarında hekimler ve sağlık alanında lisans veren her meslek grubuna yer vermektedir. Ayrıca bu derneklerin sertifikasyonu ülkelerin sağlık bakanlıkları tarafından tanınmaktadır. Gerekli şartlar 4 yıllık lisans diplomaları ve en az 3 yıllık laboratuvar deneyimidir. Amerika ve Avrupa örnekleri sağlık alanında gerek hekim gerekse Biyolog, moleküler Biyolog, veteriner hekim gibi meslek gruplarına embriyolog olabilme şansını vermiştir (1). Laboratuvar yönetiminde ise genel olarak Master ve Ph.D şartı koymuştur. Üç yıllık IVF laboratuvarı deneyiminde yapılan uygulamalar ve başarı oranları şart koşulmuştur. Bu konuda asgari başarı oranlarını tutturmak sertifikasyon için gereklidir ( 1,2 ).

ASRM Embriyoloji Sertifika uygulamasında öncelikle infertil çiftlerin YÜT tedavisine devam eden geniş yelpazedeki sağlık profesyonellerine uygun genel bir bilgi seti sunmaktadır. Bu uygulama ile gamet ve embriyo parametrelerinin değerlendirilmesi, laboratuvar teknolojileri ve laboratuvar yönetimi konularında eğitim verilmesi ve embriyologların IVF laboratuvarını iyileştir-

me,kalite stratejileri belirlemelerine yardımcı olma konusunda bilgi paketleri sunmaktadır (1). ASRM embriyoloji sertifika eğitimi beş öğrenme kategorisinde 43 ders paketinden oluşmaktadır. Öğrenme kategorileri aşağıdaki gibidir;

1. Üreme Biyolojisi
2. DNA, Kromozomlar ve Genetik Testler
3. Yardımcı Üreme Teknolojisi Prosedürleri - Temel
4. Yardımcı Üreme Teknolojisi Prosedürleri - İleri
5. Laboratuvar Yönetimi şeklinde düzenlenmiştir.

ASRM 2014 de sertifikasyon eğitiminde çevrim içi embriyoloji sertifika kursu açarak geniş yelpazedeki eğitimi hedeflemiştir. Bu çevrimiçi kurs, temel ve ileri ART laboratuvar teknikleri alanında kolayca erişilebilir ve ayrıntılı bir içerik sağlamanın yanı sıra kritik temel bilim ve arka plan bilgisi sağlayacak şekilde organize edilmiştir. Bu eğitim ile sağlık profesyonelleri için ortak bir bilgi seti sağlayarak, gamet ve embriyoların parametrelerinin değerlendirilmesi, laboratuvar teknolojileri ve laboratuvar yönetimi konusunda eğitim sağlayacak ve embriyologların IVF laboratuvarını iyileştirme stratejileri belirlemesinde yardımcı olunacaktır. Bu sertifika kursu yine akreditasyon kurumlarınca akredite edilmiştir.

<sup>1</sup> Prof. Dr., İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD.,  
tulay.irez@yeniuyuzyl.edu.tr, ORCID iD: 0000-0001-8272-4931

DOI: 10.37609/akya.3886. c5097

- g. *Laboratuvar istatistik çalışmaları, malzeme ve kit sayımı ile miad kontrollerini yapar, kayıt altına alır.*
- ğ. *Laboratuvar araç - gereçlerinin temizlik ve dezenfeksiyonunu sağlar.*
- h. *Laboratuvarına test cihazları ve araçlarının, günlük bakımını ve kullanım öncesi kalibrasyon kontrollerini yapar.*
- ı. *Dekontaminasyon işlemlerini ve atıkların güvenli bir şekilde bertaraf edilmesini sağlar.*

IVF laboratuvarlarında çalışma yeterliliği olan personel sertifikalı personel dışında, Bakanlık uygulamalarında Biyolog'lara kapatılmış durumdadır. Bu durum yönetmelikle de çelişir görünmekte, reproduktif endokrinoloji ve embriyoloji ,buna ilaveten hücre biyolojisi alanında Biyologlar ,lisans eğitiminde bu alanlarda yoğun eğitim görmektedirler, laboratuvar teknisyenlerinin Biyologlara tercih edilmesinin liyakatı esas almadığı açıktır ve acilen düzeltilmelidir.

Denetim ile ilgili 29. Maddede belirtilen (29-1 (b)) bölümünde bulunan ÜYTE laboratuvarı sorumlusu olarak sadece Histoloji ve Embriyoloji uzmanına yer verilmiştir. Oysa ki IVF laboratuvar sertifikasyon eğitimine alınması gereken bilim doktorları da vardır (Biyolog ve Veteriner hekim)(madde 22.2) . Bunlar bu maddede yer almamaktadır ve bu maddeyle ilave edilmesi uygun görülmektedir.

## SONUÇ

- IVF uygulamalarında bilim kurullarının tespitinde Bakanlık uygulamalarında daha farklı bir bakış açısı uygun görülmektedir. Bilim kurullarında yer alan üyelerin konu ile ilgili deneyimleri eksik olduğu görülmektedir.
- IVF laboratuvar yönetimi uluslararası uygulamada konu ile ilgili yüksek lisans ve doktora programlarını bitiren doğa bilimcilerine ve yine bu konuda eğitim görmüş Tıp doktorlarına tanınmaktadır. Bu durumun değerlendirilmesi ve yeniden yönetmeliklerin düzeltilmesi, yönetmelikte bulunmayan durumların uygulamalardan kaldırılması gereklidir.

- IVF laboratuvarlarının denetlenmesinde öncelikle kalite programlarına geçiş önerilmektedir. Avrupa örnekleri 15189 akreditasyonunu öngörmektedir.
- Ülkemizde Uluslararası bağlantılı, çeşitli kongre ,çalıştay düzenleyen ve alan ile ilgili bilim insanlarını kongrelerde sunum yapmasını sağlayan çok sayıda infertilite derneği bulunmaktadır. Amerika ve Avrupa örneklerinde üreme dernekleri (ASRM,ESHRE) bu konuda yetkili kılınmıştır. Sertifikasyon sürecini yönetmektedirler. Ülkemizde de uluslararası akredite olmuş bu derneklerden üyeler bakanlık komisyonlarına alınması, işleyişin daha uygun olmasını sağlayacaktır.

## KAYNAKLAR

1. <https://www.asrm.org/asrm-academy/asrm-academy-online/course-catalog/certificate-course-and-training-module-overview/laboratory-professional-education/embryology-certificate-course/>
2. ASRM Launches its Clinical Embryology Learning Laboratory program in Collaboration with SRBT, with the Support of CooperSurgical, Inc, 2024, <https://asrmcongress.org/asrm-launches-its-clinical-embryology-learning-laboratory-program-in-collaboration-with-srbt->
3. [https://www.aab.org/aab/Embryologists\\_Be\\_Certified.asp,2024](https://www.aab.org/aab/Embryologists_Be_Certified.asp,2024)
4. DIRECTIVE 2004/23/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 31 March 2004 on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells Official Journal of the European Union. 2004, L 102/48,
5. Luca Gianaroli, Michelle Plachot, Roelof van Kooij, Saffa Al-Hasani, Karin Dawson, Anick DeVos, M.Cristina Magli, Jacqueline Mandelbaum, Jacqueline Selva, Wouter van Inzen, Committee of the Special Interest Group on Embryology, ESHRE guidelines for good practice in IVF laboratories, Human Reproduction, Volume 15, Issue 10, October 2000, Pages 2241–2246, <https://doi.org/10.1093/humrep/15.10.2241>
6. Magli MC, Van den Abbeel E, Lundin K, Royere D, Van der Elst J, Gianaroli L; Committee of the Special Interest Group on Embryology. Revised guidelines for good practice in IVF laboratories. Hum Reprod. 2008 Jun;23(6):1253-62. doi: 10.1093/humrep/den068. Epub 2008 Mar 28. PMID: 18375408.
7. <https://www.turkak.org.tr/duyurular/iso-15189,2022-tibbi-laboratuvarlar-kalite-ve-yeterlilik-icin-sartlar-standardi-yayimlandi.html>

# IVF Embriyoloji, Androloji Laboratuvarında Kalite Kontrol Nasıl Yapılmalı ?

*Necati FINDIKLI<sup>1</sup>*  
*Özlem OKUTMAN<sup>2</sup>*

## GİRİŞ

Modern bir in vitro fertilizasyon (IVF) laboratuvarı, androloji, embriyoloji ve kriyoprezervasyon bölümlerinden oluşan, ekipmanın optimum şekilde çalışmasını, gamet ve embriyo kültürü için uygun çevresel koşulların sağlanmasını ve nihayetinde yardımcı üreme teknolojilerinin başarı oranlarını en üst düzeye çıkarmayı sağlamak için sıkı kalite kontrol ve kalite yönetimi sistemleri gerektiren karmaşık bir ortamdır (1). İlk uygulamadan bu yana önemli bir evrim geçirmiş ve artık yaygın olarak erişilebilen, verimli ve nispeten güvenli ortamlar olsalar da, içerisinde gerçekleştirilen prosedürlerin çeşitliliği ve gametlerin ve embriyoların çevresel faktörlere karşı olan duyarlılığı nedeniyle laboratuvar ortamında gerçekleştirilen her bir adımın dikkatli bir şekilde izlenmesi ve kontrol edilmesi gerekir (2-4). Bu nedenle çağdaş bir IVF laboratuvarında kalite kontrol, hava kalitesinden ekipman kalibrasyonuna, belgelenmeden personel eğitimine kadar kritik yönleri ele alan çok yönlü bir yaklaşımı içerir (5).

## IVF LABORATUVARINDA KALİTE KONTROL VE KALİTE YÖNETİMİ

İdeal bir kalite yönetim sistemi, kalite kontrolü, kalite güvencesi ve kalite iyileştirme unsurlarını kapsar (1). Kalite güvencesi, tüm laboratuvar faaliyetlerinin tutarlı bir şekilde ve belirlenmiş standartlara göre gerçekleştirilmesini sağlamak için politikalar ve prosedürler oluşturmayı amaçlar ve net protokoller oluşturmak, uygulamaları düzenli olarak denetlemek, gerektiğinde de düzeltici eylemler uygulamak esasına dayanır. Güçlü bir kalite yönetim sisteminin uygulanması, IVF laboratuvarlarında yüksek standartları korumak ve sürekli iyileştirmeyi teşvik etmek için esastır.

Kalite kontrolünün en önemli yönlerinden biri laboratuvar içindeki optimum hava kalitesini sağlamaktır (6,7). Hava kalitesi, embriyo canlılığını kritik derecede etkilediğinden, filtrelenmiş hava sağlayan yerleşik sistemler, hava kalitesiyle ilgili kötü sonuç risklerini azaltmak için gereklidir (8). Aldehitler, peroksitler ve hidrokarbonlar gibi uçucu organik bileşikler, inşaat malzemeleri, temizlik maddeleri veya ekipman emisyonları nedeniyle kapalı laboratuvar ortamlarında birikebilir. Bu uçucu organik bileşikler, embriyolarda blastosist oluşum oranlarının azalması ve

<sup>1</sup> M.Sc., Ph.D., Erasme Hastanesi, Jinekoloji ve Obstetrik Dept., Fertilité Kliniği, IVF Laboratuvarı, findikli.necati@hubruxelles.be, ORCID ID: 0000-0001-9362-5912

<sup>2</sup> Dr., Hôpital Erasme-ULB: Bruxelles, ORCID iD: 0000-0002-3796-2479

rumların normlarından sapmaları vurgular. Bu programlar, embriyo puanlaması, vitrifikasyon başarısı karşılaştırmaları veya simülasyon tabanlı yeterlilik testlerini içerebilir. IVF Laboratuvarlarının ayrıca buldukları konum ve ulusal yasal mevzuat/gereksinimlerine göre ISO 15189, ESHRE, CAP gibi standartlarla uyumlu olmaları da beklenir.

Tüp bebek laboratuvarlarında güncel kalite kontrol ve kalite yönetim sistemlerini uygulama ve sürdürme konusunda bazı zorluklar da mevcuttur. Bu zorlukların başlıcaları arasında sınırlı kaynaklar, personel ve/veya eğitim eksikliği, personel motivasyon eksikliği ve değişiklikleri, uygulama aşamalarında karşılaşılan yapısal ve teknik zorluklar yer alabilir. Bu zorlukların üstesinden gelmek için laboratuvarlar kurum içi oryantasyon ve dışarıdan uzman desteği alma yoluna gidebilirler.

IVF laboratuvarında kalite kontrol ve kalite yönetiminin bugünü ve geleceği, sayıca her gün artan yeni trendler ve uygulamalar tarafından sürekli şekillenmekte ve çeşitlilik göstermektedir. Örneğin moleküler tanı alanındaki gelişmeler (implantasyon öncesi genetik testler) kalite kontrolün kapsamını uygulanan teknige özel kalite standartlarını, genom bütünlüğünü ve laboratuvar genomik iş akışlarını da kapsayacak şekilde genişletmektedir.

Yapay zekâ ve robotik gibi teknolojilerin ortaya çıkışı, standardizasyonu ilerletmek için yeni yollar sunmaktadır. Yapay zekâ destekli öğrenilebilir kalite yönetimi, üretilen büyük miktardaki veriler sayesinde sürekli izlemede bir artışa tanık olacak ve bu veriler, anomalileri tek başına insanlardan daha yüksek doğrulukla tespit etmek için kullanılabilir. Dahası, otomasyonun değişkenliği en aza indirerek sonuçların öngörülebilirliğini artırması beklenmektedir. Ancak ekonomik kısıtlamalar, mesleki dar görüşlülük ve çatışan ticari çıkarlar, bu alandaki ilerlemeleri sınırlamaktadır.

## SONUÇ

Çağdaş IVF laboratuvarlarında aktif ve etkin bir kalite kontrolü ve kalite yönetimi, tedavi başarısını maksimize etmek ve en yüksek hizmet standartlarını sağlamak için elzemdir. Dünya genelinde başarılı ve saygın kliniklerin/IVF Laboratuvarlarının ortak özelliklerinin başında etkin bir kalite kontrol/kalite yönetimi sistemi kullanıyor olmaları gelmektedir. Başarılı bir kalite kontrol ve yönetimi ancak düzenleyici gerekliliklere ve akreditasyon standartlarına uyulması, tüm süreçlerin gerçek zamanlı izlenmesi, performans ölçümü ve ortaya çıkabilecek zorlukların sistemsel olarak değerlendirilerek çözülmesi ile başarılabilir.

Kalite kontrolün bireysel ve anlık bir görev olmayıp ortak bir ekip çalışması/motivasyonu, uyumu ve tam zamanlı bir çalışma gerektirdiği unutulmamalıdır. Eğitim, denetlenebilirlik ve performans izleme ile desteklenen bir kalite kültürü yerleştirmek, güvenli, etik ve etkili bir ART için olmazsa olmazdır.

IVF laboratuvar kalite kontrolü kapsamlı, proaktif ve yeniliklere duyarlı olmalıdır. Yeni gelişen otomasyon ve yapay zekâ-tabanlı dijital teknolojiler sayesinde veri odaklı ölçütlerin ve otomatik süreçlerin bir araya gelmesi, kalite kontrol ve yönetiminde devrim yaratma potansiyeline sahiptir ve bu da daha öngörülebilir sonuçlar elde edilmesini, olası ve klinik sonuçları ciddi olarak etkileyebilecek olumsuzlukların önceden öngörülebilmesini ve küresel standartlarının yükseltilmesini sağlayabilir.

## KAYNAKLAR

1. Fabozzi G, Cimadomo D, Maggiulli R, Vaiarelli A, Ubaldi FM, Rienzi L. Which key performance indicators are most effective in evaluating and managing an in vitro fertilization laboratory? *Fertility and Sterility*. 2020 Jul;114(1):9–15.
2. Alikani M, Campbell A. Shaping the future of the IVF laboratory: standardization for more predictable outcomes. *Reprod Biomed Online*. 2025 Apr;50(4):104854.
3. Wang J, Sauer MV. In vitro fertilization (IVF): a review of 3 decades of clinical innovation and techno-

- logical advancement. *Ther Clin Risk Manag.* 2006 Dec;2(4):355–64.
4. Consensus Group C. “There is only one thing that is truly important in an IVF laboratory: everything” Cairo Consensus Guidelines on IVF Culture Conditions. *Reprod Biomed Online.* 2020 Jan;40(1):33–60.
  5. Mortimer D, Cohen J, Mortimer ST, Fawzy M, McCulloh DH, Morbeck DE, et al. Cairo consensus on the IVF laboratory environment and air quality: report of an expert meeting. *Reprod Biomed Online.* 2018 Jun;36(6):658–74.
  6. Esteves S, Bento F. Air quality control in the ART laboratory is a major determinant of IVF success. *Asian J Androl.* 2016;18(4):596.
  7. Morbeck DE. Air quality in the assisted reproduction laboratory: a mini-review. *J Assist Reprod Genet.* 2015 Jul;32(7):1019–24.
  8. Sciorio R, Rapalini E, Esteves SC. Air quality in the clinical embryology laboratory: a mini-review. *Ther Adv Reprod Health.* 2021;15:1–11.
  9. Esteves SC, Bento FC. Implementation of cleanroom technology in reproductive laboratories: the question is not why but how. *Reproductive BioMedicine Online.* 2016 Jan;32(1):9–11.
  10. Heitmann RJ, Hill MJ, James AN, Schimmel T, Segars JH, Csokmay JM, et al. Live births achieved via IVF are increased by improvements in air quality and laboratory environment. *Reproductive BioMedicine Online.* 2015 Sep;31(3):364–71.
  11. Korakaki D, Mouroutsos S, Tripsianis G, Nikolettos N, Asimakopoulos B. Temperature Decline in Embryological Culture Dishes outside Incubator. *Int J Fertil Steril.* 2020 Apr;14(1):63–7.
  12. Swain JE. Controversies in ART: can the IVF laboratory influence preimplantation embryo aneuploidy? *Reprod Biomed Online.* 2019 Oct;39(4):599–607.
  13. Mestres E, García-Jiménez M, Casals A, Cohen J, Acacio M, Villamar A, et al. Factors of the human embryo culture system that may affect media evaporation and osmolality. *Hum Reprod.* 2021 Feb 18;36(3):605–13.
  14. Delaroche L, Oger P, Genauzeau E, Meicler P, Lamazou F, Dupont C, et al. Embryotoxicity testing of IVF disposables: how do manufacturers test? *Hum Reprod.* 2020 Feb 29;35(2):283–92.
  15. Delaroche L, Besnard L, Ouary V, Bazin F, Cassuto G. Disposables used cumulatively in routine IVF procedures could display toxicity. *Hum Reprod.* 2024 May 2;39(5):936–54.
  16. Antonouli S, Di Nisio V, Messini C, Daponte A, Rajender S, Anifandis G. A comprehensive review and update on human fertility cryopreservation methods and tools. *Front Vet Sci [Internet].* 2023 Apr 18 [cited 2025 Jul 15];10.
  17. Canosa S, Maggiulli R, Cimadomo D, Innocenti F, Fabbizzi G, Gennarelli G, et al. Cryostorage management of reproductive cells and tissues in ART: status, needs, opportunities and potential new challenges. *Reprod Biomed Online.* 2023 Sep;47(3):103252.
  18. ESHRE Special Interest Group of Embryology, Alpha Scientists in Reproductive Medicine. The Vienna consensus: report of an expert meeting on the development of art laboratory performance indicators†‡. *Human Reproduction Open [Internet].* 2017 Aug 4 [cited 2025 Jul 14];2017(2).
  19. Vaiarelli A, Zacà C, Spadoni V, Cimadomo D, Conforti A, Alviggi C, et al. Clinical and laboratory key performance indicators in IVF: A consensus between the Italian Society of Fertility and Sterility and Reproductive Medicine (SIFES-MR) and the Italian Society of Embryology, Reproduction and Research (SIERR). *J Assist Reprod Genet.* 2023 Jun;40(6):1479–94.
  20. ESHRE Guideline Group on Good Practice in IVF Labs, De los Santos MJ, Apter S, Cotichio G, Debrock S, Lundin K, et al. Revised guidelines for good practice in IVF laboratories (2015). *Hum Reprod.* 2016 Apr;31(4):685–6.
  21. Manghani K. Quality assurance: Importance of systems and standard operating procedures. *Perspect Clin Res.* 2011;2(1):34.
  22. Knudtson JF, Robinson RD, Sparks AE, Hill MJ, Chang TA, Van Voorhis BJ. Common practices among consistently high-performing in vitro fertilization programs in the United States: 10-year update. *Fertility and Sterility.* 2022 Jan;117(1):42–50.
  23. Jayamani J, Janardan CC, Appan SV, Kathamuthu K, Ahmed ME. A Practical Tool for Risk Management in Clinical Laboratories. *Cureus [Internet].* 2022 Dec 21 [cited 2025 Jul 15]
  24. Cairo Consensus Group, Alpha Scientists In Reproductive Medicine. Cairo Consensus on Accreditation as the Basis for Future-Proofing the ART Laboratory. *Reproductive BioMedicine Online.* 2025 Jan;50(1):104106.

# IVF Laboratuvarında Çalışanların Eğitimi Şimdi Nasıl, Nasıl Olmalı?

*Cem KORKMAZ<sup>1</sup>*

*Mehmet Caner ÖZER<sup>2</sup>*

*Eğitimidir ki; bir milleti ya özgür, bağımsız, şanlı, yüksek bir topluluk halinde yaşatır: ya da esaret ve sefalete terk eder.*

*Mustafa Kemal ATATÜRK*

## GİRİŞ

İnsanda üremeye yardımcı tedavilerin geliştirilmesine yönelik ilk çalışmalar dünyada 1900'lü yılların ortalarından itibaren başlamış ve ilk tüp bebek 1978 yılında dünyaya gelmiştir (1). Türkiye'de ise ilk tüp bebek uygulaması 1989 yılında Ege Üniversitesi'nde gerçekleştirilmiştir. Bu uygulama, Türkiye'de üreme tıbbının başlangıcı olarak kabul edilmektedir. Son yıllardaki teknolojik gelişmeler, uzman kadroların artışı ve tedavi merkezlerinin çoğalmasıyla ülkemiz bu alanda uluslararası tanınırlığa ulaşmıştır. Üremeye Yardımcı Tedavi (ÜYTE) alanında çalışan sağlık profesyonellerinin bilgi ve becerilerini artırmaya yönelik eğitim programları hem ulusal mevzuata hem de uluslararası standartlara uygun şekilde düzenlenmeye ve güncellenmeye çalışılmaktadır.

ÜYTE laboratuvarlarında klinik embriyologlar, insan gametlerinin ve implantasyon öncesi embriyolarının meydana getirilmesi, değerlendirilmesi ve bakımından sorumludur. Klinik embriyologların profesyonel olarak giderek daha fazla tanınmasına rağmen, eğitim gereksinimleri, sürekli mesleki gelişim ve uygun akreditasyon koşulları birçok ülkede henüz istenen seviyede değildir. Birçok laboratuvarında mesleğe yeni başlayan klinik embriyologlar, eğitimlerini usta-çırak modeli aracılığıyla laboratuvar sorumluları tarafından sağlanan sınırlı teknik imkanlarla almaktadırlar (2).

## DÜNYA'DA KLİNİK EMBRİYOLOGLARIN SERTİFİKASYON VE EĞİTİM DURUMLARI

Klinik embriyologların sertifikasyonunda, eğitim sistemlerinde ve yasal statülerinde dünya çapında farklılıklar bulunmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde ÜYTE laboratuvarları için American Board of Bioanalysis (ABB) tarafından tanınan sertifikaya sahip embriyolog bulundurma zorunluluğu vardır. ABB sertifikası, American Society for Reproduction Medicine (ASRM) tarafından tanınan tek akreditasyondur. ASRM'nin belirlediği eğitim gereksinimleri; stajyer embriyologlar için 1 yıldan az deneyime sahip olup lisans veya yüksek lisans derecesine sahip olma, genç embriyologlar için bu derecelerinin yanı

<sup>1</sup> Prof. Dr., SBÜ Gülhane Tıp Fakültesi, dr.cemkorkmaz@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-6033-7471

<sup>2</sup> Dr. Öğr. Üyesi, SBÜ Gülhane Tıp Fakültesi, mc.ozert77@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-4398-9598

DOI: 10.37609/akya.3886. c5099

## KAYNAKLAR

1. Edwards RG, Steptoe PC. Birth after the re-implantation of a human embryo. *Lancet* 1978;312 (8085):366. doi: 10.1016/s0140-6736(78)92957-4.
2. Shapiro H, Brown TJ, Chronis-Brown P, et al. Education of the clinical embryology laboratory professional: development of a novel program delivered in a laboratory medicine department, *F&S Reports*, 2023;4 (3): 262-269. doi:10.1016/j.xfre.2023.03.001
3. Practice committees of the American Society for Reproductive Medicine (ASRM) and the Society for Reproductive Biologists and Technologists (SRBT). Comprehensive guidance for human embryology, andrology, and endocrinology laboratories: management and operations: a committee opinion. *Fertility and Sterility*. 2022;117(6):1183–1202. doi.org/ 10.1016/j.fertnstert.2022.02.016
4. Shirasawa H, Terada Y. Embryologist staffing in assisted reproductive technology laboratories: An international comparative review. *Reproductive and Medicine and Biology*. 2025;24:e12628. doi: 10.1002/rmb2.12628
5. Scarica C, Woodward BJ, De Santis L, et al. Training and competency assessment of clinical embryologists and licensing of the profession in European countries. *Human Reproduction Open*. 2023;2023(1):hoad001. doi.org/ 10.1093/hropen/hoad001
6. De los Santos MJ, Apter S, Coticchio G, et al. Revised guidelines for good practice in IVF laboratories (2015). *Human Reproduction*. 2016;31(4):685–686. doi.org/ 10.1093/humrep/dew016
7. Latif Khan H, Boothroyd C, Chang TA, et al. Aspire guidelines for assisted reproductive technology (ART) laboratory practice in low and medium resource settings. *Fertility and Reproduction*. 2023;05(3):115–133. doi.org/ 10.1142/S2661318223500184
8. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Eğitim ve Sertifikasyon Daire Başkanlığı Eğitim Merkezleri internet sayfası. (22.04.2025 tarihinde <https://shgmesdb.saglik.gov.tr/TR-95264/egitim-merkezleri.html> adresinden ulaşılmıştır.)
9. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Eğitim ve Sertifikasyon Dairesi Başkanlığı Üremeye Yardımcı Tedavi (ÜYTE) Laboratuvar Uygulamaları Sertifikalı Eğitim Programı Standardı. (22.04.2025 tarihinde <https://dosyamerkez.saglik.gov.tr/Eklenti/48152/0/uyte-laboratuvar-uygulamaları-sertifikalı-egitim-programi-standardıpdf.pdf> adresinden ulaşılmıştır.)

# Embriyoloji Laboratuvarları Performans Kriterleri

*Başak BALABAN<sup>1</sup>*  
*İpek KELEŞ<sup>2</sup>*

## GİRİŞ

Bir yardımcı üreme teknolojisi (YÜT) kliniğinin kalbini in vitro fertilizasyon (IVF) laboratuvarı oluşturmaktadır. Bu nedenle de, IVF laboratuvarının işleyişi ile ilgili her prosedürün standartlaştırılması ve sürekli denetlenmesi, ilgili sorunların tespit edilmesi için de bir kalite kontrol programı tasarlanması gerekmektedir. Kalite yönetim sistemi içerisinde, personel yetkinlik değerlendirmeleri için kapsamlı bir şekilde belgelenmiş ve standartlaştırılmış kalite kontrol prosedürleri olması gerekmektedir.(3-5)

Bir tüp bebek laboratuvarında başarıyı artırmak ve hatta başarıyı standart düzeyde tutabilmek bile multidisipliner, özenli bir çalışmayı gerektirmektedir. Rutin pratikte, her ne kadar laboratuvara gelen üreme hücrelerinin içsel özellikleri değiştirilemese de, hücrelerin canlılığı ve sağlığı suboptimal kültür sistemleri ile olumsuz etkilenebilir. Dolayısıyla bir tüp bebek laboratuvarının ana sorumluluğu bu üreme hücrelerinin, laboratuvardan hastaya aktarılacağı süre içerisinde mümkün olduğunca canlılıklarını koruyabilmektir. Bu sebeple laboratuvarda kusursuz bir kalite kontrol yönetiminin olması önemlidir. Bu kapsamda, laboratuvarın başarısını ölçebile-

cek ve rutin aralıklarla kontrol edilmesi gereken objektif parametrelerin varlığı kritik öneme sahiptir ve bu noktada objektif parametreler olarak anahtar performans göstergeleri devreye girmektedir. (4-6)

## ANA BÖLÜM

Anahtar Performans Göstergeleri (KPI'lar), bir laboratuvarın ne kadar iyi çalıştığını ve görevlerini ne kadar iyi tamamladığını doğru bir şekilde gösterebilen belirteçlerdir. Uygulanan prosedürlerin sonuçları anahtar performans göstergeleri ile düzenli olarak izlenebilmektedir. Üremeye yardımcı teknoloji (ÜYTE) laboratuvarları, kritik öneme sahip her aşamanın etkinliğini doğru bir şekilde temsil eden KPI'ları seçmeli ve gözlemlemelidir. Fabozzi ve ark. tarafından KPI'lar 3 kategoride gruplandırılmıştır: laboratuvarda kullanılan araç ve gereçleri belirten, yapıyla ilgili KPI'lar; laboratuvarın nasıl yönetildiğini gösteren, süreçle ilgili KPI'lar ve laboratuvar etkinliğini klinik parametreler üzerinden gösteren, sonuçla ilgili KPI'lar.(4,5,7)

Gerekli performans kriterlerinin temeli, klinik embriyologların yetkinlik profillerinin oluşturulması ve ÜYTE laboratuvarları için KPI'la-

<sup>1</sup> Prof. Dr. Amerikan Hastanesi IVF Laboratuvarı, basakb@amerikanhastanesi.org, ORCID iD: 0000-0001-7360-2246

<sup>2</sup> Embriyolog, Koç Üniversitesi Hastanesi, Tüp Bebek ve Üreme Sağlığı Merkezi, ikeles@kuh.ku.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-8422-1171

maktadır. Klivaj aşaması implantasyon oranından daha yüksek olması beklenmektedir, ancak sonuçlar her merkezdeki farklı transfer stratejileri ve klinik faktörler nedeniyle değişkenlik gösterebilmektedir. (Yetkinlik değeri;  $\geq$  %35 ve Hedef değeri;  $\geq$  %60).(4,5)

## SONUÇ

Merkezler arası farklı klinik ve laboratuvar uygulamaları bulunması nedeniyle ortak KPI'lar, PI'lar ve RI'ların belirlenmesi oldukça zordur. KPI'lar, ulusal ve uluslararası kılavuzlardan ve laboratuvarlardan elde edilen en son verilere dayanarak düzenli olarak değerlendirilmeli ve güncellenmelidir. Klinik veriler tanımlarına uygun olarak ölçülmeli ve hesaplanmalı, düzenli olarak arşivlenmeli, düzenli zaman aralıklarında gözden geçirilmeli ve uygunsuz durumları tespit etmek, performansı ve başarıyı artırmak için belirlenen aralıklarda kontrol edilmelidir. Laboratuvarlar; performans göstergelerinin değerlendirilmesi, uygunsuzlukların kaydedilmesi ve raporlanmasının yanı sıra düzeltici ve önleyici faaliyetler de dahil olmak üzere en güncel kalite yönetim sistemiyle donatılmalıdır.

*Time-lapse* teknolojisi ve yapay zeka (AI) uygulamaları da dahil olmak üzere, gelişen teknolojiler; laboratuvar performansını optimize etmek ve sağlıklı tekil bir doğum elde etmek için geçen süreyi kısaltmak amacıyla geleneksel yöntemlerle birlikte kullanılabilir.(2,15) Gelecekte derin öğrenme algoritmaları embriyologların performansını izlemek ve embriyo kültürü için en iyi koşullar hakkında gerçek zamanlı bilgiler sağlamak için kullanılabilir, bu da genel olarak IVF tedavilerinin başarı oranına olumlu olarak yansımaktır. Yapay zeka destekli kalite güvence sistemleri, yeni anahtar performans göstergeleri de tanımlanarak prosedürleri izlemenin yanı sıra uygulamaları standartlaştırarak ve muhtemelen iş gücünü de azaltarak YÜT laboratuvar prosedürlerinin verimliliğini artıracaktır.(16,17,19)

## KAYNAKLAR

1. Curchoe CL, Bormann C, Hammond E, et al. Assuring quality in assisted reproduction laboratories: assessing the performance of ART Compass - a digital art staff management platform. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2023 Feb;40(2):265-278. doi: 10.1007/s10815-023-02713-2. Epub 2023 Jan 13. PMID: 36637586; PMCID: PMC9935773.
2. Scott RT Jr, de Ziegler D. Introduction: Key performance indicators in assisted reproductive technologies. *Fertility and Sterility*. 2020 Jul;114(1):4-5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.04.057. Epub 2020 Jun 9. PMID: 32532497.
3. Mortimer ST, Mortimer D. *Quality and Risk Management in the IVF Laboratory*. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2015. p. 1–5.
4. ESHRE Special Interest Group of Embryology and Alpha Scientists in Reproductive Medicine. The Vienna consensus: report of an expert meeting on the development of ART laboratory performance indicators. *Reproductive Biomedicine Online*. 2017 Nov;35(5):494-510. doi: 10.1016/j.rbmo.2017.06.015. Epub 2017 Aug 4. PMID: 28784335.
5. ESHRE Special Interest Group of Embryology; Alpha Scientists in Reproductive Medicine. The Vienna consensus: report of an expert meeting on the development of art laboratory performance indicators. *Hum Reprod Open*. 2017 Aug 4;2017(2):hox011. doi: 10.1093/hropen/hox011. PMID: 31486806; PMCID: PMC6276649.
6. Gardner DK, Balaban B. Choosing between day 3 and day 5 embryo transfers. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 2006 Mar;49(1):85-92. doi: 10.1097/01.grf.0000197501.06958.8b. PMID: 16456345.
7. Fabozzi G, Cimadomo D, Maggiulli R, et al. Which key performance indicators are most effective in evaluating and managing an in vitro fertilization laboratory? *Fertility and Sterility*. 2020 Jul;114(1):9-15. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.04.054. Epub 2020 Jun 9. PMID: 32532495.
8. Alpha Scientists In Reproductive Medicine. The Alpha consensus meeting on cryopreservation key performance indicators and benchmarks: proceedings of an expert meeting. *Reproductive Biomedicine Online*. 2012 Aug;25(2):146-167. doi: 10.1016/j.rbmo.2012.05.006. Epub 2012 May 29. PMID: 22727888.
9. ESHRE Clinic PI Working Group; Vlaisavljevic V, Apter S, Capalbo A, et al. The Maribor consensus: report of an expert meeting on the development of performance indicators for clinical practice in ART. *Human Reproduction Open*. 2021 Jul 3;2021(3):hoab022. doi: 10.1093/hropen/hoab022. PMID: 34250273; PMCID: PMC8254491.
10. Pirtea P, de Ziegler D, Poulain M, et al. Which key performance indicators are optimal to assess clinical management of assisted reproduction cycles? *Fertility and Sterility*. 2020 Jul;114(1):24-30. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.04.055. Epub 2020 Jun 10. PMID: 32532485.

11. Choucair, F, Younis, N., Hourani, A. The value of the modern embryologist to a successful IVF system: revisiting an age-old question. *Middle East Fertility Society Journal*, 26, 15 (2021). doi.org/10.1186/s43043-021-00061-8
12. Olofsson JI, Banker MR, Sjoblom LP. Quality management systems for your in vitro fertilization clinic's laboratory: Why bother? *Journal of Human Reproductive Sciences*. 2013 Jan;6(1):3-8. doi: 10.4103/0974-1208.112368. PMID: 23869142; PMCID: PMC3713573.
13. Vaiarelli A, Zacà C, Spadoni V, et al. Clinical and laboratory key performance indicators in IVF: A consensus between the Italian Society of Fertility and Sterility and Reproductive Medicine (SIFES-MR) and the Italian Society of Embryology, Reproduction and Research (SIERR). *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2023 Jun;40(6):1479-1494. doi: 10.1007/s10815-023-02792-1. Epub 2023 Apr 24. PMID: 37093443; PMCID: PMC10310668.
14. Working Group on the update of the ESHRE/ALPHA Istanbul Consensus; Coticchio G, Ahlström A, et al. The Istanbul consensus update: a revised ESHRE/ALPHA consensus on oocyte and embryo static and dynamic morphological assessment. *Human Reproduction*. 2025 Apr 28;deaf021. doi: 10.1093/humrep/deaf021. PMID: 40288770.
15. Coticchio, Giovanni et al. The Istanbul Consensus update: a revised ESHRE/ALPHA consensus on oocyte and embryo static and dynamic morphological assessment. *Reproductive BioMedicine Online*, 2025, Volume 50, Issue 6, 104955
16. Hammond ER, Morbeck DE. Tracking quality: can embryology key performance indicators be used to identify clinically relevant shifts in pregnancy rate? *Human Reproduction*. 2019 Jan 1;34(1):37-43. doi: 10.1093/humrep/dey349. Erratum in: *Hum Reprod*. 2019 Apr 1;34(4):780. PMID: 30517659.
17. Coticchio G, Behr B, Campbell A, et al. Fertility technologies and how to optimize laboratory performance to support the shortening of time to birth of a healthy singleton: a Delphi consensus. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2021 May;38(5):1021-1043. doi: 10.1007/s10815-021-02077-5. Epub 2021 Feb 18. PMID: 33599923; PMCID: PMC8190195.
18. Zacà C, Coticchio G, Vigiliano V, et al. Fine-tuning IVF laboratory key performance indicators of the Vienna consensus according to female age. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2022 Apr;39(4):945-952. doi: 10.1007/s10815-022-02468-2. Epub 2022 Mar 26. PMID: 35338418; PMCID: PMC9050984.
19. Bormann CL, Curchoe CL, Thirumalaraju P, et al. Deep learning early warning system for embryo culture conditions and embryologist performance in the ART laboratory. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2021 Jul;38(7):1641-1646. doi: 10.1007/s10815-021-02198-x. Epub 2021 Apr 27. Erratum in: *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2021 May 14; PMID: 33904010; PMCID: PMC8324654.

## Ovaryumun Anatomisi, Foliküllerin Histopatolojisi ve Oogenezis

*Sevtap GÖKALP*<sup>1</sup>  
*Hale BAYRAM*<sup>2</sup>

### GİRİŞ

Kadın üreme sistemi, hem yapısal hem de işlevsel olarak oldukça karmaşık ve uyumlu bir organizasyona sahiptir. Bu sistemin ana bileşenleri, ovaryumlar, tuba uterinalar, uterus ve vajinadır (1). Her biri, üreme sağlığının devamlılığını sağlamak adına belirli ve birbirini tamamlayan işlevleri yerine getirir. Bu karmaşık yapılar arasında, ovaryumlar temel bir rol üstlenir (2). Ovaryumlar, sadece kadınların üreme hücrelerini (oositler) üreten organlar değil, aynı zamanda östrojen ve progesteron gibi hormonların üretildiği endokrin fonksiyonları olan organlardır (3). Bu hormonlar, kadının adet döngüsünü düzenler, gebelik için uygun ortamı oluşturur ve menstrüasyon sürecini denetler (4). Ayrıca, her bir ovaryumda milyonlarca primordial follikül bulunur ve her biri zamanla olgunlaşarak, ovulasyonla olgun bir oositin serbest kalmasına olanak tanır (5).

Ovaryumların anatomik yapısı, fonksiyonel süreçlerin gerçekleşebilmesi için son derece özelleşmiş bir düzene sahiptir. Dıştan içe doğru, ovaryumların yapısı üç ana kısımdan oluşur: **seröz katman**, **korteks** ve **medulla**. Seröz katman, ovaryumu çevreleyen koruyucu bir zar

iken, korteks kısmı, folliküllerin yer aldığı ve oositlerin geliştiği ana alanı oluşturur. Medulla ise, damarlar ve sinirler ile zenginleşmiş olan daha az yoğun yapıya sahip iç kısımdır. Bu yapı, ovaryumun iç kısmına kan akışı ve besin taşımalarını sağlamak için kritik bir rol oynar (6–8).

Bir kadının üreme sağlığı, sadece bu yapıların varlığıyla değil, aynı zamanda içinde gerçekleşen süreçlerin düzgün işlemesiyle de doğrudan ilişkilidir. Örneğin, oositlerin gelişimi ve folliküllerin evreleri, ovaryumların sağlıklı çalışabilmesi için son derece önemlidir. Folliküller, ovaryumların korteks kısmında gelişir ve farklı aşamalarda histolojik olarak incelenebilir. Her bir follikül, bir oositin etrafında kümelenmiş hücrelerden oluşur ve bu hücrelerin bölünmesi, farklılaşması ve hormon üretmesiyle ovulasyona hazırlanan bir oosit meydana gelir. Yalnızca belirli bir follikül, her döngüde olgunlaşarak ovulasyon aşamasına geçer. Bu süreç, her kadının üreme kapasitesinin temelini oluşturur.

Oogenezis, yani oositin gelişimi, fetal dönemde başlar ve puberteye kadar devam eder. Ancak, bu gelişim süreci birbirinden farklı aşamalardan oluşur. Oogenezis, bir kadının yaşantısının başlangıcından itibaren bir dizi biyolojik süreç ile ilerler ve bu süreçlerin her biri, belirli zaman di-

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Maltepe Üniversitesi, Histoloji ve Embriyoloji AD., sevtap.gokalp@maltepe.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-8615-2448

<sup>2</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Maltepe Üniversitesi, Histoloji ve Embriyoloji AD., halebayram@maltepe.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-6104-8820

Ovaryum korteks yapısında folliküllerin gelişimi, histopatolojik özellikleri ve oogenez süreci, kadın doğurganlığını belirleyen karmaşık biyolojik olaylardır. Follikül gelişimi ve oogenezin her aşaması, iyi organize olmuş moleküler ve hücrel mekanizmalar tarafından dikkatle düzenlenir. Bu süreçlerdeki herhangi bir bozulma, follikül rezervinde azalma, oosit kalitesinde düşüş veya mayoz bölünme hataları gibi doğurganlık üzerinde olumsuz etkilere yol açabilir. Ovaryumların yapısal ve işlevsel bütünlüğü, sağlıklı bir üreme döngüsünün devamı için gereklidir. Bu bölümde sunulan bilgiler, kadın üreme sisteminin anatomisi, histolojisi ve gelişim biyolojisini anlamak için temel bir çerçeve sağlar. Ovaryum ve oogenez çalışmalarının önemi, üreme sağlığının korunması, doğurganlık sorunlarının tanı ve tedavisi açısından önemlidir. Sonuç olarak, ovaryum anatomisi, folliküler histopatoloji ve oogenez alanlarındaki temel bilgiler, kadın üreme sağlığı biliminde hem klinik uygulamalar hem de akademik araştırmalar için önemli bir referans görevi görmektedir.

## KAYNAKLAR

- Kim YH, Kim HS, Hong IS. Advances in biomaterials-based tissue engineering for regeneration of female reproductive tissues. *Biofabrication*. 2025;17(2), doi:10.1088/1758-5090/adae38
- Gibson E, Mahdy H. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Ovary. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545187/>
- Al-Suhaimi EA, Khan FA, Homeida AM. Regulation of Male and Female Reproductive Functions. In: Al-Suhaimi EA, editor. *Emerging Concepts in Endocrine Structure and Functions*. Singapore: Springer Nature, Singapore; 2022. p. 287–347. doi: 10.1007/978-981-16-9016-7\_9
- Hawkins SM, Matzuk MM. The Menstrual Cycle: Basic Biology. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2008;1135(1):10–8. doi:10.1196/annals.1429.018
- Strauss JF, Williams CJ. Ovarian Life Cycle. In: Yen and Jaffe's *Reproductive Endocrinology*. Elsevier; 2019. p.167-205.e9. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323479127000081>
- Bacon RL, Niles NR. Female Reproductive System. In: *Medical Histology*. New York, NY: Springer New York; 1986. p. 357–93. doi:10.1007/978-1-4613-8199-0\_17
- Hafez B, Hafez ESE. Anatomy of Female Reproduction. In: Hafez B, Hafez ESE, editors. *Reproduction in Farm Animals*. 1st ed. Wiley; 2000. p. 13–29. doi:10.1002/9781119265306.ch2
- Rendi MH, Muehlenbachs A, Garcia RL, Boyd KL. 17 - Female Reproductive System. In: Treuting PM, Dintzis SM, editors. *Comparative Anatomy and Histology*. San Diego: Academic Press; 2012. p. 253–84. doi: 10.1016/B978-0-12-381361-9.00017-2
- Gökalp S, Cıncık M. Kadın Genital Sistem, Kuruş M (Ed.), *Histoloji, Hücre, Doku, Sistemler, Teknikler-Moleküller-Laboratuvar-Klinik Yönleriyle Yaklaşımlar*. Ankara: Akademisyen Kitabevi; 2020. p. 941-988.
- Mescher AL. *Junqueira Basic Histology Text and Atlas*. (14th Edition). USA: McGraw-Hill; 2019.
- Ross MH, Pawlina W. *Histoloji Konu Anlatımı ve Atlas*. (Baykal B, Çev. Ed.). Ankara: Palme Yayınevi; 2017.
- Kierszenbaum AL, Tres LL. *Histology and cell biology: an introduction to pathology*. (Fifth edition). Philadelphia, PA: Elsevier; 2020.
- Kumar, V., Abbas, A., Aster, J. *Robbins Temel Patoloji*. (Tuzlalı S, Güllüoğlu M, Çevikbaş, U. Çev. Ed.). Philadelphia, PA, USA: Elsevier Limited Nobel Tıp Kitapevleri; 2020.
- Krajnik K, Mietkiewska K, Skowronska A, Kordowitzki P, Skowronski MT. Oogenesis in Women: From Molecular Regulatory Pathways and Maternal Age to Stem Cells. *IJMS*. 2023 Apr 6;24(7):6837. doi:10.3390/ijms24076837
- Sánchez F, Smitz J. Molecular control of oogenesis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2012;1822(12):1896–912. doi: 10.1016/j.bbadis.2012.05.013
- Virant-Klun I. Postnatal oogenesis in humans: a review of recent findings. *SCCAA*. 2015;20(8):49-60. doi: 10.2147/SCCAA.S32650
- Sadler, T.W. *Langman's Medical Embryology*. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019.
- Pepling ME. From primordial germ cell to primordial follicle: mammalian female germ cell development. *genesis*. 2006;44(12):622–32. doi: 10.1002/dvg.20258
- Moore, K.L., Persaud, T.V.N., Torchia, M.G. *The Developing Human Clinically Oriented Embryology*. Philadelphia: Elsevier; 2016.
- Ma L, Shen W, Zhang J. The Life Cycle of the Ovary. In: Wang S, editor. *Ovarian Aging*. Singapore: Springer Nature Singapore; 2023. p. 7–33. doi: 10.1007/978-981-19-8848-6\_2
- Orsi NM, Baskind NE, Cummings M. Anatomy, Development, Histology and Normal Function of the Ovary. In: Wilkinson N, editor. *Pathology of the Ovary, Fallopian Tube and Peritoneum*. Cham: Springer International Publishing; 2023. p. 1–33. (Essentials of Diagnostic Gynecological Pathology). doi: 10.1007/978-3-031-39659-5\_1
- Carroll, M. *Clinical Reproductive Science*. UK: Wiley-Blackwell; 2018.
- De Felici M, Klinger FG, Farini D, Scaldaferrri ML, Iona S, Lobascio M. Establishment of oocyte population in the fetal ovary: primordial germ cell proliferation and

- oocyte programmed cell death. *Reproductive BioMedicine Online*. 2005;10(2):182–91. [https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483\(10\)60939-X/pdf](https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483(10)60939-X/pdf)
24. Picton HM. Activation of follicle development: the primordial follicle. *Theriogenology*. 2001;55(6):1193–210. doi: 10.1016/S0093-691X(01)00478-2
  25. Colvin CW, Abdullatif H. Anatomy of female puberty: The clinical relevance of developmental changes in the reproductive system. *Clinical Anatomy*. 2013;26(1):115–29. doi: 10.1002/ca.22164
  26. Falcone T, Hurd W.W. *Clinical Reproductive Medicine and Surgery: A Practical Guide*. Springer; 2017.
  27. Stephenson, S., Dmitrieva, J. *Obstetrics and Gynecology (Lippincott Connect)*. Walters Kluwer; 2022.
  28. Li H, Chian RC. Follicular Development and Oocyte Growth. In: Chian RC, Nargund G, Huang JYJ, editors. *Development of In Vitro Maturation for Human Oocytes*. Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 37–57. doi:10.1007/978-3-319-53454-1\_2
  29. He M, Zhang T, Yang Y, Wang C. Mechanisms of Oocyte Maturation and Related Epigenetic Regulation. *Front Cell Dev Biol*. 2021 Mar 19;9:654028. doi: 10.3389/fcell.2021.654028
  30. Shu C, Yu Y, Xiaopan Chen, Guo J, Zhou Y, Wu D, et al. Three-dimensional architecture of granulosa cell derived from oocyte cumulus complex, revealed by FIB-SEM. *J Ovarian Res*. 2023;16(1):213. doi: 10.1186/s13048-023-01298-9
  31. Turathum B, Gao EM, Chian RC. The Function of Cumulus Cells in Oocyte Growth and Maturation and in Subsequent Ovulation and Fertilization. *Cells*. 2021 Sep 2;10(9):2292. doi: 10.3390/cells10092292
  32. Xie J, Xu X, Liu S. Intercellular communication in the cumulus–oocyte complex during folliculogenesis: A review. *Front Cell Dev Biol*. 2023;11:1087612. doi: 10.3389/fcell.2023.1087612
  33. Park SU, Walsh L, Berkowitz KM. Mechanisms of ovarian aging. *Reproduction*. 2021;162(2):R19–33. doi: 10.1530/REP-21-0022
  34. Vollenhoven B, Hunt S. Ovarian ageing and the impact on female fertility. *F1000Research* 2018;22(7):1835. doi:10.12688/f1000research.16509.1
  35. Kirkendoll SD, Bacha D. *Histology, Corpus Albicans*. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; last update 2023. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545270/>
  36. Chrousos GP, Torpy DJ, Gold PW. Interactions between the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis and the Female Reproductive System: Clinical Implications. *Ann Intern Med*. 1998;129(3):229–40. doi:10.7326/0003-4819-129-3-199808010-00012
  37. Messinis IE. Ovarian feedback, mechanism of action and possible clinical implications. *Human Reproduction Update*. 2006 Sep 1;12(5):557–71. doi: 10.1093/humupd/dml020
  38. Shaw ND, Histed SN, Srouji SS, Yang J, Lee H, Hall JE. Estrogen Negative Feedback on Gonadotropin Secretion: Evidence for a Direct Pituitary Effect in Women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(4):1955–61. doi: 10.1210/jc.2009-2108
  39. Welt CK, Pagan YL, Smith PC, Rado KB, Hall JE. Control of Follicle-Stimulating Hormone by Estradiol and the Inhibins: Critical Role of Estradiol at the Hypothalamus during the Luteal-Follicular Transition. *The Journal of Clinical Endocrinology&Metabolism*. 2003;88(4):1766–71. doi: 10.1210/jc.2002-021516
  40. Butler L, Santoro N. The reproductive endocrinology of the menopausal transition. *Steroids*. 2011;76(7):627–35. doi: 10.1016/j.steroids.2011.02.026
  41. Santoro N, Epperson CN, Mathews SB. Menopausal Symptoms and Their Management. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2015 Sep;44(3):497–515. doi:10.1016/j.ecl.2015.05.001
  42. Vogt EC, Russell HNB, Øksnes M, Lund A. Prematur ovarialinsuffisiens. *Tidsskriftet*. 2022. <https://tidsskriftet.no/2022/07/klinisk-oversikt/prematur-ovarialinsuffisiens>
  43. Santoro N, Roeca C, Peters BA, Neal-Perry G. The Menopause Transition: Signs, Symptoms, and Management Options. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021;106(1):1–15. doi: 10.1210/clinem/dgaa764

# Testis Anatomisi, Histopatolojisi ve Spermatogenesis

*Sait POLAT*<sup>1</sup>

*Sema POLAT*<sup>2</sup>

*Gülfidan COŞKUN*<sup>3</sup>

## TESTİS ANATOMİSİ

Erkek genital organları, dış genital organlar ve iç genital organlar olmak üzere iki gruba ayrılır. Dış genital organlar, diaphragma ureogenitale ile arcus pubicus'un aşağı kısmında yer alırken, iç genital organlar, pelvis boşluğu ve perineumda bulunurlar. İç genital organlar, testis, epididymis, ductus deferens, vesicula seminalis, prostat ve glandula bulbourethralis'i içerir. Erkek genital organları; sperm üreten testisler, sperm canlılığını sağlayan salguları üreten bezler ve spermin taşınmasında görev alan kanallar olmak üzere de sınıflandırılırlar. Erkeklerde temel üreme organı olan testisler, scrotum içinde funiculus spermaticus'a asılı durumda bulunan, sperm ve testosteron hormonunun üretildiği, 4-5 cm uzunluğunda, 2,5 cm genişliğinde, 3 cm kalınlığında ve her biri yaklaşık olarak 10-15 gr ağırlığında olan bir çift organdır. Testislerin genellikle intrauterin hayatın 7. ayında scrotum'a inmesi beklenir, inişleri sırasında karın ön duvarı tabakalarını da beraberinde sürüklerler. Testisin ön kenarı visseral periton ile kaplı olup, arka kenarının sadece lateral kısmı peritonla örtülüdür. Peritonsuz olan mediolateral bölümüne epididymis tutunur ve buradan tes-

tisin damarları, sinirleri ve kanalları geçer. Fötal gelişimin sonraki dönemlerinde peritonun parmak şeklindeki bir çıkıntısı olan processus vaginalis doğumdan kısa bir süre sonra kapanır ve bu nedenle testis'in etrafında processus vaginalis'in bir kalıntısı olan ve bir periton uzantısı olan tunica vaginalis bulunur. Tunica vaginalis, testis'in etrafında katlanarak, arka kenarı hariç, diğer tüm bölümleri saran kapalı bir kese oluşturur. Tunica vaginalis'in lamina visseralis ve lamina parietalis olmak üzere iki yaprağı ve bu iki yaprak arasında seröz sıvı vardır. Testis, tunica albuginea adında kalın bir kapsül ile sarılıdır. Bu kapsül, arka kenardan testis içine girerek mediastinum testis'i oluşturur. Mediastinum testis, testise girip çıkan damarlar ile rete testise ait kanalcıklar içerdiği gibi gönderdiği septula testislerle testis'i yaklaşık 250 lobüle böler. Her bir lobülde 3-4 adet, testis'in tamamında ise yaklaşık 1000 kadar seminifer tübül bulunur. Seminifer tübüllerde Sertoli hücreleri ve spermatojenik hücreler (germ hücreleri) yer alır. Seminifer tübüller mediastinum testise uzanarak burada birbirleri ile rete testis adı verilen kanalcıklar ağı oluştururlar. Rete testise ulaşan spermatozonlar, buradan çıkan 10-20 adet ductuli efferentes testis ile caput epididymis'in

<sup>1</sup> Prof. Dr., Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD., spolat72@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-1646-8831

<sup>2</sup> Doç. Dr., Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi Anatomi AD., sezaoz@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0001-7330-4919

<sup>3</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD., gcoskun@cu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0001-8219-2816

ve teratomlar gibi tümör tipleri yer almaktadır. Hatta aktif spermatogenez süreci devam ederken bile seminifer tübüllerde zaman zaman sporadik izole tümör hücrelerinin varlığı da saptanabilir. Kanser hücrelerinin sürekli proliferasyonu ile hücreler tübül lümenine salınır veya seminifer tübüllerin peritübüler dokusuna nüfuz ederek inter-tübüler tümör hücre kümeleri oluştururlar. PLAP (Plasenta like alkalın fosfataz), in-situ karsinoma tanısında kullanılan immünohistokimyasal bir belirteç olup, karsinoma hücrelerinde ifade edilir. Kanser hücrelerinin histolojik özelliklerinin değerlendirilmesinde, puanlama sistemleri ile birlikte protein ve mRNA ekspresyon düzeylerini analiz etmeye yönelik çeşitli moleküler teknikler kullanılmaktadır. Bu kapsamda testis biyopsisi, tanısal doğruluğu artırmak amacıyla önerilmekte olup, işlemin deneyimli merkezlerde gerçekleştirilmesi beklenir (14). Spermatogenezde gerçekleşen mayoz bölünme, oldukça karmaşık bir süreçtir; dolayısıyla pek çok genetik ve hücresel defektten etkilenebilir. Bu süreçte apoptotik spermatositlerin gözlenmesi germ hücre kaybına neden olmaktadır. Homolog kromozomların eşleşememesiyle karakterize edilen asynapsis ile ilişkili olarak, megalospermatositler olarak adlandırılan, çok büyük spermatositler de tübül epitelinde görülebilir. Asynapsis hücrelerin gelişimlerini tamamlamadan apoptotik hale gelmesine yol açar. Ayrıca, spermatogenez süreci çoğu zaman primer spermatosit aşamasında duraklayabilir. Bu durum, hücrelerin morfolojik farklılaşma sürecine girememesine ve terminal gelişim evrelerine ulaşamamasına neden olur. Bu gelişimsel blokaj sonucu primer spermatositler, mayoz bölünmenin ilerleyen evrelerine geçemez ve spermatid oluşumunun başarısızlıkla sonuçlanmasına yol açarlar. Bu olgu, spermatogenezin ilerleyememesi nedeniyle germ hücre maturasyonunun durduğu bir patolojik tabloyu temsil eder. Histolojik olarak incelendiğinde, primer spermatositlerin seminifer tübül lümenine paralel düzenli bir sınır hattı görünümü sergilediği dikkati çeker. Bu histomorfolojik tablo, sperma-

togenezin primer spermatosit evresinde durduğunu gösteren karakteristik bir işaret olarak kabul edilir. Flagellum, motil silya yapısına benzer bir şekilde düzenlenir ve aksonemi 9+2 mikrotübül düzenine sahiptir. Genetik silya defektleri sperm kuyruk oluşumunu olumsuz etkileyebilir ve sperm motilite kaybı, erkek infertilitesine yol açabilir. Primer Silyar Diskinezi (PCD), motil silyalarda yapısal bozukluk ile karakterize otozomal resesif geçişli genetik bir hastalık olup, pulmoner hastalıklar, enfeksiyon riski ve erkek infertilitesi ile ilişkilidir (5). Yaşlanma da seminifer tübüllerin yapısını ve fonksiyonlarını değiştirebilen önemli etmenlerden biridir. Histolojik incelemelerde yaşlı testiste seminifer tübüllerde bazal membran kalınlaşması, spermatojenik hücreler ile Sertoli ve Leydig hücrelerinin sayılarında azalma rapor edilmiştir. Ayrıca, yaşlanmayla birlikte aneuploidik hücre oranında artış gözlenmektedir. Bununla birlikte, yaşlı bireylerde spermatogenezin yaşam boyunca devam edebildiği bilinen bir gerçektir(15).

## KAYNAKLAR

1. Arıncı K, Elhan A. Anatomi. Cilt 1, 7.Baskı, İstanbul: Güneş tıp kitapevi; 2020.
2. Yıldırım M: İnsan Anatomisi. 7.Baskı, İstanbul: Nobel tıp kitabevleri; 2014..
3. Arifoğlu Y. Her Yönüyle Anatomi. 3. Baskı, İstanbul: İstanbul tıp kitabevleri; 2021.
4. Nishimura H, L'Hernault SW. Spermatogenesis. *Curr Biol.* 2017;27(18):R988-R994. doi:10.1016/j.cub.2017.07.067.
5. Holstein AF, Schulze W, Davidoff M. Understanding spermatogenesis is a prerequisite for treatment. *Reprod Biol Endocrinol.* 2003;1:107. doi:10.1186/1477-7827-1-107.
6. Pawlina W: Histology: A text and atlas. 9th Edition. Wolters Kluwer; 2024.
7. Kierszenbaum AL, Tres LL: Histology and Cell Biology. An introduction to pathology. 4th Edition. Elsevier Saunders; 2016.
8. Kretser DM, Loveland KL, Meinhardt A, Simorangkir D, Wreford N. Spermatogenesis. *Hum Reprod.* 1998;13 Suppl 1:1-8. doi:10.1093/humrep/13.suppl\_1.1.
9. Zhou R, Wu J, Liu B, et al. The roles and mechanisms of Leydig cells and myoid cells in regulating spermatogenesis. *Cell Mol Life Sci.* 2019;76(14):2681-2695. doi:10.1007/s00018-019-03101-9.

10. Rebourcet D, O'Shaughnessy PJ, Monteiro A, et al. Sertoli cells maintain Leydig cell number and peritubular myoid cell activity in the adult mouse testis. *PLoS One*. 2014;9(8):e105687. Published 2014 Aug 21. doi:10.1371/journal.pone.0105687.
11. Suede SH, Malik A, Sapra A. Histology, Spermatogenesis. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; March 6, 2023.
12. Rebourcet D, O'Shaughnessy PJ, Monteiro A, et al. Sertoli cells maintain Leydig cell number and peritubular myoid cell activity in the adult mouse testis. *PLoS One*. 2014;9(8):e105687. Published 2014 Aug 21. doi:10.1371/journal.pone.0105687.
13. White-Cooper H, Bausek N. Evolution and spermatogenesis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2010;365(1546):1465-1480. doi:10.1098/rstb.2009.0323.
14. Bergmann M. Spermatogenese. Physiologie und Pathophysiologie [Spermatogenesis--physiology and pathophysiology]. *Urologe A*. 2005;44(10):1131-1138. doi:10.1007/s00120-005-0909-2.
15. Dakouane M, Albert M, Bergère M, et al. Influence du vieillissement sur la spermatogénèse: évaluation histologique, risque chromosomique et apoptose des spermatozoïdes [Aging and spermatogenesis: an histologic, cytogenetic and apoptosis study]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2005;33(9):659-664. doi:10.1016/j.gyobfe.2005.07.014.

# Spermin Anatomisi, Erkek Genital Organındaki Yolculuğu ve Kapasitasyon

Halil RUSO<sup>1</sup>

## İNSAN SPERMİNİN YAPISI

Sperm hücreleri, tek ve temel görevleri olan döl lenmeyi gerçekleştirmek üzere evrimleşmiş, son derece bölümlenmiş ve kompakt bir yapıya sahiptir [1]. Ayrıca sperm hücreleri, döl lenme için gerekli olmayan fazladan hücre sel unsurlardan (örneğin protein üretiminden sorumlu endoplazmik retikulum gibi) tamamen arındırılmış, son derece aerodinamik yapıları nedeniyle oldukça seçici hücreler olarak da değerlendirilebilir. Bu nedenle, sperm hücre sinin hücre sel ve hücre altı yapılarının kısaca tanımlanması önemlidir. Bir spermatozoon, sürekli bir plazma membranı ile kaplı bir baş ve bir kuyruktan (ya da flagellum; orta parça, ana parça ve son parçadan oluşur) meydana gelir (Şekil 1).

## SPERM BAŞI

Sperm başı, histonlar ve protaminlerle birlikte neredeyse kristalize bir durumda bulunan hiper yoğunlaşmış DNA'yı içeren bir çekirdek, çekirdeği örten indirgenmiş bir nükleer zarf (NE) ve zona pellucida'yı geçmek için gerekli enzimleri içeren akrozomdan oluşur. Hiper yoğunlaşma, sperm başının hidrodinamik bir şekil almasını sağlayarak (özellikle viskoelastik ortamlarda) etkin yüzmeyi mümkün kılar ve böylece hareket-

liliğe katkıda bulunur [2-4]. Sperm çekirdeği, üç segmentten oluşan ve yapısal proteinler ile disülfit bağlarıyla sıkıca tutturulmuş diğer proteinlerden meydana gelen perinükleer teka ile korunur [5]. Bu proteinlerden bazılarının, döl lenme sonrasında başka sinyal iletim özellikleri de bulunmaktadır.

## SPERM KUYRUĞU

Sperm flagellumu, sperm hareketliliğinin itici motorudur; bu nedenle, yapısının ve ultrastrüktürünün anlaşılması önemlidir. İnsan spermatozoonunun flagellumu, orta parça, ana parça ve son parçadan oluşur (Şekil 1). Hareket gücü, aksonemin mikrotübüllerinin 9+2 düzeninden kaynaklanır. 9+2 düzeni, dinein kollarıyla birbirine bağlanmış dokuz adet periferik, simetrik mikrotübül çifti ile radyal uzantılar aracılığıyla merkezi mikrotübül çiftinin kılıfına bağlanmasını ifade eder (Şekil 1). Flagellar dalgalar, *in vivo* veya *in vitro* koşullarda başarılı bir döl lenme için gerekli ileri hareketi oluşturur. Flagellumun ultrastrüktürleri, farklı düzeylerde post-translasyonel modifikasyonlara uğrar. Bu modifikasyonlar dört kategoriye ayrılabilir: (i) aksonem, (ii) dış yoğun lifler, (iii) fibröz kılıf ve (iv) mitokondriyal kılıf.

<sup>1</sup> Dr., Avenues Üreme Merkezi, halil.ruso1@gmail.com, ORCID ID: 0000-0003-2780-161X  
DOI: 10.37609/akya.3886. c5103

üretir. Dinein kolları, düzenleyici kompleksler ve post-translasyonel modifikasyonlar, flagellar hareketin hassas kontrolünü sağlar. Kapasitasyon, sperm hücrelerinin döllenme yeteneği kazanmasında vazgeçilmez bir aşama olup, hızlı ve yavaş olaylar olarak iki fazda gerçekleşir. Bikarbonat-sAC-cAMP-PKA eksenini, her iki fazın temel düzenleyici yoludur; kolesterol uzaklaştırılması, tirozin fosforilasyonu, iyon kanalı modülasyonları ve fosfolipid yeniden düzenlenmesi bu sürecin başlıca bileşenleridir.  $Ca^{2+}$ , kapasitasyonun tüm aşamalarında hem düzenleyici hem de potansiyel sınırlayıcı rol üstlenerek döllenme biyolojisinde kritik bir ikincil haberci olarak öne çıkar. Bu bölümde sunulan veriler, sperm yapısının moleküler düzeyde anlaşılmasının yalnızca temel biyoloji açısından değil, aynı zamanda infertilite tanı ve tedavisinde yeni yaklaşımların geliştirilmesi açısından da büyük önem taşıdığını ortaya koymaktadır. Gelecekte yapılacak çalışmalar, özellikle *in vitro* gözlemlerin *in vivo* koşullarda doğrulanması, kapasitasyonun türler arası farklılıklarının aydınlatılması ve  $Ca^{2+}$  aracıları alternatif döllenme yollarının mekanistik olarak çözülmesi yönünde odaklanmalıdır.

## KAYNAKLAR

- Barratt, C.L., Kay, V., and Oxenham, S.K. (2009). *The human spermatozoon - a stripped down but refined machine*. J Biol. **8**(7): p. 63.
- Brewer, L., Corzett, M., and Balhorn, R. (2002). *Condensation of DNA by Spermatid Basic Nuclear Proteins\**. Journal of Biological Chemistry. **277**(41): p. 38895-38900.
- Dadoune, J.P. (2003). *Expression of mammalian spermatozoal nucleoproteins*. Microsc Res Tech. **61**(1): p. 56-75.
- Fauci, L.J. and Dillon, R. (2006). *BIOFLUIDMECHANICS OF REPRODUCTION*. Annual Review of Fluid Mechanics. **38**(Volume 38, 2006): p. 371-394.
- Oko, R.J. (1995). *Developmental expression and possible role of perinuclear theca proteins in mammalian spermatozoa*. Reprod Fertil Dev. **7**(4): p. 777-97.
- Bozkurt, H.H. and Woolley, D.M. (1993). *Morphology of nexin links in relation to interdoublesliding in the sperm flagellum*. Cell Motil Cytoskeleton. **24**(2): p. 109-18.
- Brokaw, C.J. (2009). *Thinking about flagellar oscillation*. Cell Motility. **66**(8): p. 425-436.
- DiBella, L.M. and King, S.M. (2001). *Dynein motors of the Chlamydomonas flagellum*. Int Rev Cytol. **210**: p. 227-68.
- Porter, M.E. and Sale, W.S. (2000). *The 9 + 2 axoneme anchors multiple inner arm dyneins and a network of kinases and phosphatases that control motility*. J Cell Biol. **151**(5): p. F37-42.
- Takada, S., Wilkerson, C.G., Wakabayashi, K., Kamiya, R., and Witman, G.B. (2002). *The outer dynein arm-docking complex: composition and characterization of a subunit (oda1) necessary for outer arm assembly*. Mol Biol Cell. **13**(3): p. 1015-29.
- Brokaw, C.J. and Kamiya, R. (1987). *Bending patterns of Chlamydomonas flagella: IV. Mutants with defects in inner and outer dynein arms indicate differences in dynein arm function*. Cell Motility. **8**(1): p. 68-75.
- Brokaw, C.J., Josslin, R., and Bobrow, L. (1974). *Calcium ion regulation of flagellar beat symmetry in reactivated sea urchin spermatozoa*. Biochem Biophys Res Commun. **58**(3): p. 795-800.
- Inaba, K. (2002). *Dephosphorylation of Tctex2-related dynein light chain by type 2A protein phosphatase*. Biochem Biophys Res Commun. **297**(4): p. 800-5.
- Gagnon, C., White, D., Cosson, J., Huitorel, P., Eddé, B., Desbruyères, E., Paturle-Lafanechère, L., Multigner, L., Job, D., and Cibert, C. (1996). *The polyglutamylated lateral chain of alpha-tubulin plays a key role in flagellar motility*. J Cell Sci. **109** ( Pt 6): p. 1545-53.
- Huitorel, P., White, D., Fouquet, J.P., Kann, M.L., Cosson, J., and Gagnon, C. (2002). *Differential distribution of glutamylated tubulin isoforms along the sea urchin sperm axoneme*. Mol Reprod Dev. **62**(1): p. 139-48.
- Lindemann, C.B. and Lesich, K.A. (2010). *Flagellar and ciliary beating: the proven and the possible*. J Cell Sci. **123**(Pt 4): p. 519-28.
- O'Rand, M.G. and Widgren, E.E. (2012). *Loss of calcium in human spermatozoa via EPPIN, the semenogelin receptor*. Biol Reprod. **86**(2): p. 55.
- Wennemuth, G., Babcock, D.F., and Hille, B. (2003). *Calcium clearance mechanisms of mouse sperm*. J Gen Physiol. **122**(1): p. 115-28.
- Harper, C., Wootton, L., Michelangeli, F., Lefièvre, L., Barratt, C., and Publicover, S. (2005). *Secretory pathway  $Ca^{2+}$ -ATPase (SPCA1)  $Ca^{2+}$  pumps, not SERCAs, regulate complex  $[Ca^{2+}]_i$  signals in human spermatozoa*. Journal of Cell Science. **118**(8): p. 1673-1685.
- Chang, M.C. (1951). *Fertilizing capacity of spermatozoa deposited into the fallopian tubes*. Nature. **168**(4277): p. 697-8.
- Austin, C.R. (1951). *Observations on the penetration of the sperm in the mammalian egg*. Aust J Sci Res B. **4**(4): p. 581-96.
- Aitken, R.J. and Nixon, B. (2013). *Sperm capacitation: a distant landscape glimpsed but unexplored*. Mol Hum Reprod. **19**(12): p. 785-93.
- Aitken, R.J., Harkiss, D., Knox, W., Paterson, M., and Irvine, D.S. (1998). *A novel signal transduction cascade in capacitating human spermatozoa characterised by a redox-regulated, cAMP-mediated induction of tyrosine phosphorylation*. J Cell Sci. **111** ( Pt 5): p. 645-56.

24. Aitken, R.J., Harkiss, D., Knox, W., Paterson, M., and Irvine, S. (1998). *On the cellular mechanisms by which the bicarbonate ion mediates the extragenomic action of progesterone on human spermatozoa*. *Biol Reprod.* **58**(1): p. 186-96.
25. Baker, M.A., Hetherington, L., and Aitken, R.J. (2006). *Identification of SRC as a key PKA-stimulated tyrosine kinase involved in the capacitation-associated hyperactivation of murine spermatozoa*. *J Cell Sci.* **119**(Pt 15): p. 3182-92.
26. Ecroyd, H., Asquith, K.L., Jones, R.C., and Aitken, R.J. (2004). *The development of signal transduction pathways during epididymal maturation is calcium dependent*. *Dev Biol.* **268**(1): p. 53-63.
27. Visconti, P.E., Bailey, J.L., Moore, G.D., Pan, D., Olds-Clarke, P., and Kopf, G.S. (1995). *Capacitation of mouse spermatozoa. I. Correlation between the capacitation state and protein tyrosine phosphorylation*. *Development.* **121**(4): p. 1129-37.
28. Devi, K.U., Jha, K., and Shivaji, S. (1999). *Plasma membrane-associated protein tyrosine phosphatase activity in hamster spermatozoa*. *Mol Reprod Dev.* **53**(1): p. 42-50.
29. Galantino-Homer, H.L., Visconti, P.E., and Kopf, G.S. (1997). *Regulation of Protein Tyrosine Phosphorylation during Bovine Sperm Capacitation by a Cyclic Adenosine 3',5'-Monophosphate-Dependent Pathway1*. *Biology of Reproduction.* **56**(3): p. 707-719.
30. Kalab, P., Peknicová, J., Geussová, G., and Moos, J. (1998). *Regulation of protein tyrosine phosphorylation in boar sperm through a cAMP-dependent pathway*. *Mol Reprod Dev.* **51**(3): p. 304-14.
31. Luconi, M., Krausz, C., Forti, G., and Baldi, E. (1996). *Extracellular calcium negatively modulates tyrosine phosphorylation and tyrosine kinase activity during capacitation of human spermatozoa*. *Biol Reprod.* **55**(1): p. 207-16.
32. Demarco, I.A., Espinosa, F., Edwards, J., Sosnik, J., De La Vega-Beltran, J.L., Hockensmith, J.W., Kopf, G.S., Darszon, A., and Visconti, P.E. (2003). *Involvement of a Na<sup>+</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> cotransporter in mouse sperm capacitation*. *J Biol Chem.* **278**(9): p. 7001-9.
33. Chen, Y., Cann, M.J., Litvin, T.N., Iourgenko, V., Sinclair, M.L., Levin, L.R., and Buck, J. (2000). *Soluble Adenylyl Cyclase as an Evolutionarily Conserved Bicarbonate Sensor*. *Science.* **289**(5479): p. 625-628.
34. Harrison, R.A., Ashworth, P.J., and Miller, N.G. (1996). *Bicarbonate/CO<sub>2</sub>, an effector of capacitation, induces a rapid and reversible change in the lipid architecture of boar sperm plasma membranes*. *Mol Reprod Dev.* **45**(3): p. 378-91.
35. Gadella, B.M. and Harrison, R.A. (2002). *Capacitation induces cyclic adenosine 3',5'-monophosphate-dependent, but apoptosis-unrelated, exposure of aminophospholipids at the apical head plasma membrane of boar sperm cells*. *Biol Reprod.* **67**(1): p. 340-50.
36. Flesch, F.M., Brouwers, J.F., Nievelstein, P.F., Verkleij, A.J., van Golde, L.M., Colenbrander, B., and Gadella, B.M. (2001). *Bicarbonate stimulated phospholipid scrambling induces cholesterol redistribution and enables cholesterol depletion in the sperm plasma membrane*. *J Cell Sci.* **114**(Pt 19): p. 3543-55.
37. Boatman, D.E. and Robbins, R.S. (1991). *Bicarbonate: carbon-dioxide regulation of sperm capacitation, hyperactivated motility, and acrosome reactions*. *Biol Reprod.* **44**(5): p. 806-13.
38. Gadella, B.M., Miller, N.G., Colenbrander, B., van Golde, L.M., and Harrison, R.A. (1999). *Flow cytometric detection of transbilayer movement of fluorescent phospholipid analogues across the boar sperm plasma membrane: elimination of labeling artifacts*. *Mol Reprod Dev.* **53**(1): p. 108-25.
39. Lee, M.A. and Storey, B.T. (1986). *Bicarbonate is essential for fertilization of mouse eggs: mouse sperm require it to undergo the acrosome reaction*. *Biol Reprod.* **34**(2): p. 349-56.
40. Neill, J.M. and Olds-Clarke, P. (1987). *A computer-assisted assay for mouse sperm hyperactivation demonstrates that bicarbonate but not bovine serum albumin is required*. *Gamete Res.* **18**(2): p. 121-40.
41. Shi, Q.X. and Roldan, E.R. (1995). *Bicarbonate/CO<sub>2</sub> is not required for zona pellucida- or progesterone-induced acrosomal exocytosis of mouse spermatozoa but is essential for capacitation*. *Biol Reprod.* **52**(3): p. 540-6.
42. Parrish, J.J., Susko-Parrish, J.L., and First, N.L. (1989). *Capacitation of bovine sperm by heparin: inhibitory effect of glucose and role of intracellular pH*. *Biol Reprod.* **41**(4): p. 683-99.
43. Zeng, Y., Oberdorf, J.A., and Florman, H.M. (1996). *pH regulation in mouse sperm: identification of Na<sup>+</sup>(+), Cl<sup>-</sup>(-), and HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>(-)-dependent and arylaminobenzoate-dependent regulatory mechanisms and characterization of their roles in sperm capacitation*. *Dev Biol.* **173**(2): p. 510-20.
44. Garbers, D.L., Tubb, D.J., and Hyne, R.V. (1982). *A requirement of bicarbonate for Ca<sup>2+</sup>-induced elevations of cyclic AMP in guinea pig spermatozoa*. *J Biol Chem.* **257**(15): p. 8980-4.
45. Harrison, R.A. and Miller, N.G. (2000). *cAMP-dependent protein kinase control of plasma membrane lipid architecture in boar sperm*. *Mol Reprod Dev.* **55**(2): p. 220-8.
46. Harrison, R.A. (2004). *Rapid PKA-catalysed phosphorylation of boar sperm proteins induced by the capacitating agent bicarbonate*. *Mol Reprod Dev.* **67**(3): p. 337-52.
47. Hanoune, J. and Defer, N. (2001). *Regulation and role of adenylyl cyclase isoforms*. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* **41**: p. 145-74.
48. Conti, M., Andersen, C.B., Richard, F., Mehats, C., Chun, S.Y., Horner, K., Jin, C., and Tsafirri, A. (2002). *Role of cyclic nucleotide signaling in oocyte maturation*. *Mol Cell Endocrinol.* **187**(1-2): p. 153-9.
49. Pomorski, T., Herrmann, A., Zimmermann, B., Zachowski, A., and Müller, P. (1995). *An improved assay for measuring the transverse redistribution of fluorescent phospholipids in plasma membranes*. *Chemistry and Physics of Lipids.* **77**(2): p. 139-146.
50. Nolan, J.P., Magargee, S.F., Posner, R.G., and Hammerstedt, R.H. (1995). *Flow cytometric analysis of transmembrane phospholipid movement in bull sperm*. *Biochemistry.* **34**(12): p. 3907-15.

51. Salicioni, A.M., Platt, M.D., Wertheimer, E.V., Arceley, E., Allaire, A., Sosnik, J., and Visconti, P.E. (2007). *Signalling pathways involved in sperm capacitation*. Soc Reprod Fertil Suppl. **65**: p. 245-59.
52. Esposito, G., Jaiswal, B.S., Xie, F., Krajnc-Franken, M.A., Robben, T.J., Strik, A.M., Kuil, C., Philipsen, R.L., van Duin, M., Conti, M., and Gossen, J.A. (2004). *Mice deficient for soluble adenylyl cyclase are infertile because of a severe sperm-motility defect*. Proc Natl Acad Sci U S A. **101**(9): p. 2993-8.
53. Varano, G., Lombardi, A., Cantini, G., Forti, G., Baldi, E., and Luconi, M. (2008). *Src activation triggers capacitation and acrosome reaction but not motility in human spermatozoa*. Hum Reprod. **23**(12): p. 2652-62.
54. Battistone, M.A., Da Ros, V.G., Salicioni, A.M., Navarrete, F.A., Krapf, D., Visconti, P.E., and Cuasnicú, P.S. (2013). *Functional human sperm capacitation requires both bicarbonate-dependent PKA activation and down-regulation of Ser/Thr phosphatases by Src family kinases*. Mol Hum Reprod. **19**(9): p. 570-80.
55. Gross, M.K., Toscano, D.G., and Toscano, W.A., Jr. (1987). *Calmodulin-mediated adenylate cyclase from mammalian sperm*. J Biol Chem. **262**(18): p. 8672-6.
56. Wasco, W.M. and Orr, G.A. (1984). *Function of calmodulin in mammalian sperm: presence of a calmodulin-dependent cyclic nucleotide phosphodiesterase associated with demembranated rat caudal epididymal sperm*. Biochem Biophys Res Commun. **118**(2): p. 636-42.
57. Leclerc, P., de Lamirande, E., and Gagnon, C. (1998). *Interaction between Ca<sup>2+</sup>, cyclic 3',5' adenosine monophosphate, the superoxide anion, and tyrosine phosphorylation pathways in the regulation of human sperm capacitation*. J Androl. **19**(4): p. 434-43.
58. Carrera, A., Moos, J., Ning, X.P., Gerton, G.L., Tesarik, J., Kopf, G.S., and Moss, S.B. (1996). *Regulation of protein tyrosine phosphorylation in human sperm by a calcium/calmodulin-dependent mechanism: identification of A kinase anchor proteins as major substrates for tyrosine phosphorylation*. Dev Biol. **180**(1): p. 284-96.
59. Tateno, H., Krapf, D., Hino, T., Sánchez-Cárdenas, C., Darszon, A., Yanagimachi, R., and Visconti, P.E. (2013). *Ca<sup>2+</sup> ionophore A23187 can make mouse spermatozoa capable of fertilizing in vitro without activation of cAMP-dependent phosphorylation pathways*. Proceedings of the National Academy of Sciences. **110**(46): p. 18543-18548.

# Spermiogram, Sperm Morfolojik Anomalilerinde Fertilite İçin Ne Yapılabilir?

Semra SERTYEL <sup>1</sup>

## GİRİŞ

On yedinci yüzyılda spermatozoa'yı ve morfolojik değişkenliği ilk olarak Anton van Leeuwenhoek tarafından tanımlanmıştır ve o zamandan beri, sperm morfolojisinin incelenmesi, özellikle kısırlığın gerçek bir tıbbi ve sosyal sorun olduğu günümüzde önemli ve vazgeçilmez bir teknik haline gelmiştir. Intra sitoplazmik sperm enjeksiyonunun (ICSI) ve cerrahi yöntemler ile sperm elde etme yöntemlerinin ART uygulamalarında yerini alması ile erkek infertilite nedenlerinin başında gelen yetersiz sperm sayısı ve hareketlilik problemleri büyük ölçüde çözüm bulmakla birlikte, birtakım sperme özgü anomaliler hala düşük fertilizasyon ve gebelik oranlarına sebep olmakta, özellikle açıklanamayan infertilite olgularında, sperm morfolojisi değerlendirmesi önem kazanmaktadır (1).

Ancak, çoğu merkezde analiz, ışık mikroskopu (LM) seviyesinde normal sperm sayısının ve hareketlilik yüzdesinin değerlendirilmesiyle sınırlı kalmaktadır (2,3). LM ile sperm morfolojisi değerlendirmesi kolay ve hızlıdır, ancak tedavi aşamasında teknik sınırlamalar göstermesi nedeni ile kromatin dokusu ve aksonom gibi yapıların farklılıklarını tespit edebilmek mümkün olamamaktadır (4,5). Son yıllarda sperm morfolojisi değerlendirme başarısını arttırmak için

spermatozoanın içeriğinin gözlemlenme şansını artırmak amaçlı yüksek büyütme yöntemleri ve polarize ışık (6,7) gibi birçok farklı görüntüleme yöntemleri laboratuvarlarda yerini almıştır. Bununla birlikte konvansiyonel semen analizi detaylı morfolojik değerlendirme ile kombine edildiğinde erkek infertilite potansiyelinin araştırılmasında halen en önemli tanı yöntemi sayılmaktadır. Böyle ayrıntılı bir değerlendirme ile sperm fonksiyonunu yansıtan çok değerli bilgiler elde edilebilir, sperm seçimi teknikleri ile özellikle yardımcı üreme tekniklerinin (YÜT) uygulaması sırasında uygun tekniklerin belirlenmesi önceden sağlanabilmektedir. Spermin morfolojisinin değerlendirilmesinde kullanılan iki temel yöntem vardır. WHO kriterleri (8-10) ve Kruger'in (11-15) kesin değerleri. Kruger'in kesin değerleri, morfolojik değerlendirme konusunda daha detaylı bir inceleme imkanı sağlaması nedeniyle en çok kabul gören bir analiz kriteridir. Bu kriterlere göre yapılan incelemede spermin baş, boyun ve kuyruk bölgesine ait çok sayıda farklı anomali net bir şekilde tanımlanabilmektedir. Bu değerlendirme sonucunda oluşturulan teratozoospermi değerlendirme sonucu, spermde %85'ten fazla anormal morfolojiye sahip spermatozoa varlığıyla karakterize edilir. Tüm spermatozoalar benzersiz bir anormallik gösterdiğinde, monomorfik teratozoospermatozoa

<sup>1</sup> Embriyolog, A life Hospital, Semrasertyel@gmail.com  
DOI: 10.37609/akya.3886. c5104

motilitesi ve morfolojik değerlendirme gibi parametrelerle yapılması hayati önem taşımaktadır (111). Geçmişte sperm morfolojisi, fertilité değerlendirilmesindeki yeri tartışmalı bir parametre olarak görülse de, güncel araştırmalar morfolojik değerlendirmelerin gebelik sonuçları açısından hem sensitif hem spesifik olduğunu ortaya koymaktadır (112).

Morfolojinin, sperm genetik yapısı ve fonksiyonu üzerinde etkisi ortaya koymak gerekirse, sperm morfolojik bozuklukları, teratozoospermi olarak kategorize edilir ve baş, orta parça, kuyruk gibi farklı segmentlerdeki anomalileri kapsar (113). Şiddetli morfolojik defektler (makrosefali, mikrosefali, globozoospermi, MMAF, baş vakuelleri) fertilizasyon şansını, embriyo oluşumunu ve gebelik başarısını anlamlı biçimde azaltabilir. Yakın gelecekte bu konuda çalışmalarda gelişim göstermesi beklenmektedir. Yapay Zekâ Destekli CASA ve QPI-AI destekli görüntü analizleri ile sperm morfolojisi ortaya konabilecektir.

Sperm morfolojik bozuklukları artık sadece mikroskop altında şekilsel anomaliler değil; DNA bütünlüğü, genetik yapı ve fonksiyonel verim ile birlikte değerlendirilmelidir. Genetik taramanın IVF tedavisinin bir parçası haline gelmesi ile birlikte, morfolojik bozukluklarda genetik açıdan aydınlatıcı çalışmalar hız kazanmaktadır; yeni nesil dizileme ile olguların %60'ından fazlasında endikasyonun standardize edilmesi beklenmektedir. Klinik uygulamada, çok-modelli yaklaşım (morfojenetikfonksiyonel) başarının anahtarıdır. Yenilikçi tıp ve germ hücre teknolojileri ile kök hücre ya da invitro spermatogenez yöntemlerinin gelişimi sağlanmaya çalışılmaktadır. Yakın gelecekte ultrasonik görüntüleme, non-destrüktif analizler, genetik tabanlı tedaviler ve germ-hücre yenileme yollarının daha belirgin ortaya konması ile erkek infertilitesini önemli bir şekilde dönüştürmesi beklenmektedir. **Genetik bağlantılı anomalilerde**, mutlaka *genetik danışmanlık* eşliğinde, *preimplantasyon genetik tarama* (PGT) önerilmelidir (114). Çevresel faktörleri önleme stratejileri ile, endokrin bozucu-

lar, ısı faktörü, radyoaktif maruziyetin önlenmesi için toplum düzeyinde farkındalık politikalarının geliştirilmeye başlanması beklenmektedir. Hasta eğitimi, toplum sağlığı önlemleri ve çok merkezli standart çalışmalar bu dönüşümün temellerini oluşturacaktır.

Sperm morfolojik anomalilerinin erkek infertilitesindeki rolü her geçen gün anlam kazanmaktadır. Gelişen teknikler ve yürütülen inovasyonlar, geçmişten gelen tüm yapılmış çalışmalarla birlikte IVF çalışmalarının başarısını arttırmak üzere gelişmesi ve rutin teknolojilere dönüşmesi beklenmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Junqueira LCU, Carneiro J, Contopoulos AN. *Basic Histology* 10th Edition: A Concise medical library for practitioner and student: (2006):11.
2. Chemes HE, Rawe YV. Sperm pathology: a step beyond descriptive morphology. Origin, characterization and fertility potential of abnormal sperm phenotypes in infertile men. *Human Reproduction Update*: 2003;9:405–428.
3. Nikolettos N, Küpker W, Demirel C, et al. Fertilization potential of spermatozoa with abnormal morphology. *Human Reproduction Supplement*,1999;14(1):47–70.
4. Moretti E, Sutera G, Collodel G. The importance of transmission electron microscopy analysis of spermatozoa: *Diagnostic applications and basic research Systems of Biological Reproductive Medicine*, 2016; 62:171–83.
5. Chemes HE. Phenotypic varieties of sperm pathology: Genetic abnormalities or environmental influences can result in different patterns of abnormal spermatozoa. *Animal Reproduction Science*, 2018; 194:41–56.
6. Perdrix A, Saïdi R, Ménard JF, et al: Relationship between conventional sperm parameters and motile sperm organelle morphology examination (MSOME). *International Journal of Andrology*: (2012) 35:491–498.
7. Collodel G, Iacoponi F, Mazzi L, et al. Light, polarizing, and transmission electron microscopy: three methods for the evaluation of sperm quality. *Systems Biology in Reproductive Medicine*, 2013; 59:27– 33.
8. World Health Organization, *WHO laboratory manual for the examination of human semen and semen-cervical mucus interactions*. 2nd ed. 1987, Cambridge Cambridgeshire ; New York: Published on behalf of the World Health Organization by Cambridge University Press. 67 p., 4 p. of plates.
9. World Health Organization, *WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction*. 4th ed. 1999, Cambridge, UK ; New York, NY: Published on behalf of the World Health Or-

- ganization by Cambridge University Press. 122-128.
10. World Health Organization :*WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen*, 6th Edition: (2021).
  11. Hoogendijk CF, Kruger TF, Menkveld R: Anatomy and molecular morphology of the spermatozoon. Male infertility diagnosis and treatment: *Infroema Healthcare*: (2007): 3-11.
  12. Kruger TF, Menkveld R, Stander FSH. Sperm morphologic features as a prognostic factor in in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*, 1986; 46(6): 1118-1123.
  13. Menkveld R, Lacquet FA, Kruger TF, et al Effects of different staining and washing procedures on the results of human sperm morphology evaluation by manual and computerised methods. *Andrologia*, 1997; 29(1):1-7.
  14. Kruger TF, Acosta AA, Simmons KF, et al. Predictive value of abnormal sperm morphology in in vitro fertilization. *Fertility and sterility*,1988; 49(1): 112-117.
  15. Kruger TF, Coetzee K. The role of sperm morphology in assisted reproduction. *Human Reproduction update*, 1999; 5(2):172-178.
  16. Ford WC: Comments on the release of the 5th edition of the WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. *Asian Journal of Andrology*,2010. 12(1): 59-63.
  17. Belsey MA, Moghissi KS, Eliasson R, et al. *Laboratory manual for the examination of human semen and semen-cervical mucus interaction*. 1980; Singapore, Press Concern. 43p.
  18. Olivera JBA, Massora FC, Mauri A, et al. Comparison of motile sperm organelle morphology examination (MSOME) and strict Tygerberg criteria for sperm morphology evaluation. *Reproduction of biology and endocrinology*,2009; 18(3): 320-326.
  19. Gardner DK. *Textbook of assisted reproductive technologies: laboratory and clinical perspectives*. 3rd ed. 2009, London: Informa Healthcare. xv, 912 p.
  20. Kumar N, Singh AK. Trends of male factor infertility, an important cause of infertility: A review of literature. *Journal of Human Reproduction Science*, 2015; 8(4):191-196.
  21. Bartoov B, Berkovitz A, Eltes F. Selection of spermatozoa with normal nuclei to improve the pregnancy rate with intracytoplasmic sperm injection. *The New England Journal of Medicine*, 2001; 345(14):1067-1068.
  22. Auger J, Eustache F. Sperm Morphology and Male Fertility: *Current State and Future Prospects*. *Andrology* ,2019; 7(5): 695-710.
  23. Jia YL, Wu YB, Yu L, et al. Normal sperm head morphometric reference values in fertile Asian males. *Asian Journal of Andrology*, 2024; 26: 315-320.
  24. Hundathil T, Palasz AT, Barth AD, et al. An investigation of the fertilizing characteristics of pyriform-shaped bovine spermatozoa. *Animal Reproductive Science*, 1999; 57(1-2):35-50.
  25. Trokudes KM, Danos N, Kalogirou L, et al. Pregnancy with spermatozoa from a globozoospermic man after intracytoplasmic sperm injection treatment. *Human Reproduction*, 1995;10(4):880-882.
  26. Khalili MA, Kalantar SM, Vahidi S, et al. Failure of fertilization following intracytoplasmic injection of round-headed sperm. *Annals of Saudi Medicine*,1998; 18(5): 408-411.
  27. Bourne H, Liu DY, Clarke GN, et al. Normal fertilization and embriyo development by intacytoplasmic sperm injection of roundheaded acrosomeless sperm. *Fertility and sterility*, 1995; 63(6):1329-1332.
  28. Liu J, Nagy Z, Joris H, et al. Succesful fertilization and establishment of pregnancies after intracytoplasmic sperm injection in patients with globozoospermia. *Human Reproduction*, 1995; 10(3):626-629.
  29. Rybouchkin A, Dozortsev D, De Sutter P, et al. Analysis of the oocyte activating capacity and chromosomal comlement of round-headed human speermatozoa by their injection into mouse oocyte. *Human Reproduction*,1996; 11(10):2170-2175.
  30. Lundin K, Sjogren A. Fertilization and pregnancy after intracytoplasmic microinjcection of acrosomeless spermatozoa. *Fertility and Sterility*, 1994; 62(6):1266-1267.
  31. Dam AH, Koscinski I, Longepied G, et al. *Morphology of partial globozoospermia*. *Journal of Andrology*, 2011; 32(2): 199-206.
  32. Schill WB,Meinhardt A,Henkel R. Some disturbances of acrosomal development and function in human spermatozoa. *Human Reproduction*, 1991; 6(7):969-978.
  33. SinghG, Singh G, Dada R, et al. Ultrastructural features of round-headed human spermatozoa. *International Journal of Fertility*, 1992;37:99-102.
  34. Pederson H, Rebbe H: Fine structure of round-headed human spermatozoa: *Journal of Reproduction and Fertility*: (1974):37(1),51-54.
  35. Blanchard Y, Lescoat D, Le Lannov D. Anomalous distribution of nuclear basic proteins in round-headed human spermatozoa. *Andrologia*, 1990; 22(3):249-256.
  36. Decker NK, Mantchev GT,Junega SC, et al. Lack of acrosome formation in Hrb-deficient mice. *Science*, 200; 294(16):1531-1533.
  37. Sung TK, Young BC, Jong MP, Myung CG. Successful pregnancy and delivery from frozen – thowed embryos after intracytoplasmic sperm injection using round-headed spermatozoa and assisted oocyte activation in a globozoospermic patient with mosaic Down syndrome. *Fertility and Sterility*, 2001; 75(2): 200-210.
  38. Porumb IG, Coricovac AM, Raica II, et al: Healthy birth in a case of total globozoospermia after intracytoplasmic sperm injection and assisted oocyte activation. *Romanian Jornal of Morphology and Embryology*, 2022; 63(2): 459-463.
  39. Carrel DT, Emery B, Liu L. Characterization of aneup-leudy rates,protoamine levels, ultrastructure,and functional ability of round-headed sperm from two sblings and implications for intracytoplasmic sperm injection. *Fertility and Sterility*, 1999; 71(3): 511-516.
  40. Chemes HE, Carizza C, Scarinci F, et al. Lack of a head in human spermatozoa from sterile patients: a syndrome associated with impaired fertilization. *Fertility and*

- Sterility*, 1987; 47(2): 310–316.
41. Chemes HE, Puigdomenech ET, Carizza C, et al. Acep-halic spermatozoa and abnormal development of the head–neck attachment: a human syndrome of genetic origin. *Human Reproduction*, 1999; 14(7):1811–1818.
  42. Toyama Y, Iwamoto T, Yajima M, et al. Decapitated and decaudated spermatozoa in man, and pathogenesis based on the ultrastructure. *International Journal of Andrology*, 2000; 23(2): 109–115.
  43. Porcu G, Mercier G, Boyer P, et al. Pregnancies after ICSI using sperm with abnormal head-tail junction from two brothers: case report. *Human Reproduction*, 2003; 18(3), 562–567.
  44. Chen F, Gao L, Zhou H, et al. The association between sperm head elongation and semen quality. *American Society of Andrology and European Academy of Andrology*, 2019;7(6):840-845.
  45. Cassuto B, Arav A, Barak V, et al. Sperm morphological abnormalities as indicators of DNA fragmentation and fertilization in ICSI. *Archives of Gynecology and Obstetric*, 2009; 281: 363–367.
  46. Handzhiyska M, Parvanova D, Ganeva R, et al. The presence of double heads is associated with increased frequency of the other sperm abnormalities. *Human Reproduction*;36 Supplement 1:4.
  47. Kahraman S, Sertyel S, Findikli N, et al. Effect of PGD on implantation and ongoing pregnancy rates in cases with predominantly macrocephalic spermatozoa. *Fertility and Sterility*, 2008 ;89(6):1665-1669.
  48. Achard V, Paulmyer-Lacroix O, Mercier G, et al. Reproductive failure inpatients with various percentages of macronuclear spermatozoa:high level of aneuploid and polyploid spermatozoa. *Journal of Andrology*, 2007; 28(4): 600–606.
  49. Chelli MH, Albert M, Ray PF, et al. Can intracytoplasmic morphologically selected sperm injection be used to select normal-sized sperm heads in infertile patients with macrocephalic sperm head syndrome? *Fertility and Sterility*, 2010; 93(4): 1097-1101.
  50. Perrin A, Morel F, Moy L, et al. Study of aneuploidy in large-headed, multiple-tailed spermatozoa: case report and review of the literature. *Fertility and Sterility*, 2008; 90(4):1201–1207.
  51. Guthauser B, Vialard F, Dakouane B, et al. Chromosomal analysis of spermatozoa with normal-sized heads in two infertile patients with macrocephalic sperm head syndrome. *Fertility and Sterility*, 2006; 85(3): 712.e5-712.e9.
  52. Moreno RD, Santos JR, Chan EKL, et al. The golgi apparatus segregates from the lysosomal /acrosomal vesicle during rhesus spermiogenesis: Structural alterations. *Developmental Biology*, 2000; 219(2): 334-349.
  53. Abou-Haila A, Tulsiani DR. Mammalian sperm acrosome: formation, contents, and function. *Archives of Biochemistry and biology*, (2000);379(2):173-182.
  54. Rawe VY, Olmedo SB, Nodar FN, et al. Ultrastructural abnormalities in spermatozoa from infertile men: the role of the equatorial segment . *Andrologia*, 2002; 34(6); 349–354.
  55. Fkudo M, Moroles P, Overstreet JW. Acrosomal function of human spermatozoa with normal and abnormal head morphology. *Gamete Research*, 1989; 24(1):59-65.
  56. Sánchez R, Töpfer-Petersen E, Aitken RJ. A new method for evaluation of the acrosome reaction in viable human spermatozoa. *Andrologia*, 1991; 23(3): 197–203.
  57. Bisson JP, David G, Magnin C. Ultrastructural study of anomalies of the acrosome in spermatozoa with irregular heads. *Bull Assoc Anat*, 1975;59(165):345-56.
  58. Li C, Ni Y, Yao L, et al. The correlation between sperm percentage with a small acrosome and unexplained in vitro fertilization failure. *BMC Pregnancy and childbirth*, 2024;24(58).
  59. Aida Abou-Haila A, Hederson VS, Mary MI. Study of acrosome formation, interspecific and intraspecific, in the testicular lobes of some pentatomid species. *Journal of Insect Science*, 2010;10(132).
  60. Berkovitz A, Eltes F, Ellenbogen A, et al. Does the presence of nuclear vacuoles in human sperm selected for ICSI affect pregnancy outcome? *Human Reproduction*, 2006; 21(7): 1787-1790.
  61. Bartoov B, Berkovitz A, Eltes F, et al. Sperm vacuoles are related to abnormal chromatin packaging and DNA fragmentation. *Human Reproduction*, 2002; 17(3), 711-719.
  62. Fekonja N, Strus J, Znideric MT, et al. Clinical and Structural Features of Sperm Head Vacuoles in Men Included in the In Vitro Fertilization Programme. *Biomed Reserch International*, 2014; 9:1-12.
  63. Gómez-Torres MZ, LunaRomero J, FernándezColom PJ, et al. Human Sperm Head Vacuoles Are Related to Nuclear-Envelope Invagination. *International Journal of Molecular Science*, 2023; 24(12).
  64. Larsen RE, **Chenoweth PJ**. Diadem/crater defects in spermatozoa from two related angus bulls. *Molecular Reproductive Development*, (1990): 25(1):87-96.
  65. Mortimer D: The functional anatomy of the human spermatozoon: relating ultrastructure and function: *International Journal of molecular Science*, 2018; 24(12): 567–592.
  66. Watanabe S, Tanaka A, Fujii S, et al. An investigation of the potential effect of vacuoles in human sperm on DNA damage using a chromosome assay and the TUNEL assay. *Human Reproduction*, 2011;26(5):978-986.
  67. Skinner BM, Johnson EEP. Nuclear morphologies: their diversity and functional relevance. *Chromosoma*, 2017: 126(2):195–212.
  68. Oliveira JB, Massoro FC, Baruffi RL, et al. Correlation between sperm nuclear DNA content and semen parameters in men from infertile couples. *International Brazil Journal of Urology*, 2010;36(3):324-330.
  69. Zhang Z, Wang L. Ultrastructural observation of human sperm with nuclear vacuoles and its clinical significance. *Andrologia*, 2016;48(10):1054-1060.
  70. Auger J, Dadoune JP. Morphological and structural abnormalities of the sperm head: state of the art in morphological analysis of human spermatozoa. *Human Reproduction Update*, 2000;6(1):72-84.
  71. Fishman EL, Jo K, Nguyen QPH et al. A novel atypical sperm centriole is functional during human fertilization

- on. *Nature Communications*, 2018; 9(2210).
72. SaïasMagnan J, MetzlerGuillemain C, Mercier G, et al. Failure of pregnancy after intracytoplasmic sperm injection with decapitated spermatozoa: case report. *Human Reproduction*, 1999;14(8):1989–1992.
  73. Rawe VY, Brugo Olmedo SB, Terada Y, et al. A pathology of the sperm centriole responsible for defective sperm aster formation, syngamy and cleavage. *Human Reproduction*, 2002; 17(9):2344–2349.
  74. Wójcik C, Benchaib M, Lornage J, et al. Proteasomes in human spermatozoa. *International Journal of Andrology*, 2000; 23(3):169–177.
  75. Rawe VY, Díaz ES, Abdelmassih R, et al. The role of sperm proteasomes during sperm aster formation and early zygote development: implications for fertilization failure in humans. *Human Reproduction*, 2008;23(3):573–580.
  76. Kumar P, Sangeetha N. Mitochondrial DNA mutations and male infertility. *Indian Journal of Human Genetic*, 2009 ;15(3):93–97.
  77. Rawe VY, Hermes R, Nodar FN, et al. Results of intracytoplasmic sperm injection in two infertile patients with abnormal organization of sperm mitochondrial sheaths and severe asthenoteratozoospermia. *Fertility and Sterility*, 2007; 88(3): 649–653.
  78. Rocha A, Oliveira E, Vilhena MJ, et al. A novel apical midpiece defect in the spermatozoa of a bull without an apparent decrease in motility and fertility: A case study. *Theriogenology*; 2006; 66(4):913-922.
  79. Rengan AK, Agarwal A, Linde MV, et al. An investigation of excess residual cytoplasm in human spermatozoa and its distinction from the cytoplasmic droplet. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2012;10(92):1-8.
  80. Maeda T, Terada T, Tsutsumi Y. Comparative study of the effects of various cryoprotectants inpreserving the morphology of frozen and thawed fowl spermatozoa. *British Poultry Science*, 1984; 25(4):547-553.
  81. Chemes HE, Sedo CA. Tales of the Tail and Sperm Head Aches Changing concepts on the prognostic significance of sperm pathologies affecting the head, neck and tail. *Asian Journal of Andrology*, 2011; 26;14(1):14–23.
  82. Afzelius BA, Eliasson R, Johnsen O, et al. Lack of dynein arms in immotile human spermatozoa. *Journal of Cell Biology*, 1975; 66(2):225–232.
  83. Pedersen H, Rebbe H. Absence of arms in the axoneme of immotile human spermatozoa. *Biology of Reproduction*, 1975; 12(5):541–544.
  84. Chemes H, Brugo Olmedo S, Zanchetti F, et al. Dysplasia of the fibrous sheath: An ultrastructural defect of human spermatozoa associated with sperm immotility and primary sterility. *Fertility and Sterility*, 1987a; 48(4):664–669.
  85. Wang WL, Tu CF, Tan YQ. Insight on Multiple Morphological Abnormalities of Sperm Flagella in Male Infertility: What Is New? *Asian Journal of Andrology*, 2019;22(3): 236–245.
  86. **Ferreira RC, Caires KC, Moreira-Filho CA, et al.** Genetic abnormalities in sperm with morphological defects: impact on fertilization and embryo development. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 2016; 33(10): 1339-1345.
  87. Ravel C, Chantot-Bastaraud S, Siffroi JP, et al. Tail stump syndrome associated with chromosomal translocation in two brothers attempting intracytoplasmic sperm injection. *Journal of Fertility and Sterility*, 2006; 86(3): 719-728.
  88. Collodel G, Federico MG, Pascarelli NA, et al. A case of severe asthenozoospermia: a novel sperm tail defect of possible genetic origin identified by electron microscopy and immunocytochemistry. *Fertility and Sterility*, 2011; 95(1):289.e11–e16).
  89. Apreal I, Raidt I, Ho`benI IM, et al. Defects in the cytoplasmic assembly of axonemal dynein arms cause morphological abnormalities and dysmotility in sperm cells leading to male infertility. *PLOS Genetics*, 2021;17(1):1-33.
  90. Bacetti B, Collodel G, Estenez M, et al. Gene deletions in an infertile man with sperm fibrous sheath dysplasia. *Human Reproduction*, 2005; 20(10): 2790–2794.
  91. Sha YW, Ding L, Wu JX, et al. Headless spermatozoa in infertile men. *Andrologia*, 2017;49(8).
  92. Berkovitz A, Eltes F, Yaari S, et al. The morphological normalcy of the sperm nucleus and pregnancy rate of intracytoplasmic injection with morphologically selected sperm. *Human Reproduction*; 2025;20(1): 185-190.
  93. **Berkovitz A, Eltes F, Lederman H, et al.** How to improve IVFICSI outcome by sperm selection. *Reproductive Biomedicine Online*, 2006; 12(5): 634-638.
  94. Setti AS, Braga DP, Figueira RC, et al. Intracytoplasmic morphologically selected sperm injection results in improved clinical outcomes in couples with previous ICSI failures or male factor infertility: a meta-analysis. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 2014; 183: 96-103.
  95. Gil M, Montesinos M, García-Peiró A, et al. Annexin V magnetic -activated cell sorting versus swim-up for sperm preparation in ICSI cycles. A randomized study: *Reproductive Biomedicine Online*, 2013; 26(3):279-284.
  96. Beck-Fruchter R, Shalev E, Weiss A. Clinical benefit using sperm hyaluronic acid binding technique in ICSI cycles: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive BioMedicine Online*, 2016; 32(3): 286–298.
  97. Gianaroli L, Magli C, Collodel G, et al. Sperm head's birefringence: a new criterion for sperm selection. *Fertility and Sterility*, 2008; 90(1): 104-111.
  98. Sánchez V, Romero A, García-Velasco JA, et al. Sperm selection using cumulus cells: a promising method for improving ART outcomes. *Reproductive Biomedicine Online*, 2020;41(5):907-915.
  99. **Shirota K, Yotsumoto F, Itoh H, et al.** Microfluidic sperm sorting selects sperm for clinical use with reduced DNA damage. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 2016; 33(4): 453–460.
  100. **Zinaman MJ, Upshaw JA, Smith CP** et al. Comparison of microfluidic sorting with density gradient and swim-up methods for sperm preparation in assisted reproduction. *Fertility and Sterility*, 2021; 115(5): 1168–1174.
  101. Katz-Jaffe MG, McReynolds S, McGovern P. Artificial Intelligence in Reproductive Medicine: A New Fron-

- tier. *Fertility and Sterility*, 2021; 115(2): 266-271.
102. McCallum C, Riordon J, Wang Y, et al. Deep learning-based selection of human sperm with high DNA integrity. *Communacations biology*, 2019;2(250).
  103. Osama MB, Shehata M, Anwar EH, et al. Activation of human oocytes after previously intracytoplasmic sperm injection (ICSI) fertilization failure. *African Journal of Biological Science*, 2024; 20(2): 67-78.
  104. Meerschaut FV, Nikiforaki D, Heindryckx B, et al. Artificial oocyte activation following ICSI: current clinical practice and future directions. *Human Reproduction Update*, 2012; 18(6): 689-703.
  105. Montag M, Van der Ven K, Van der Ven H, et al. Live birth after artificial oocyte activation using a ready-to-use ionophore: a prospective multicentre study. *Reproductive BioMedicine Online*, 2015; 30(4): 359-365.
  106. Yanagida K, Katayose H, Yazawa H, et al. Mechanism of oocyte activation by piezo-driven ICSI, and potential for assisted reproduction. *Reproductive BioMedicine Online*, 2001; 3(1): 7-12.
  107. Heindryckx B, Elst JV, Sutter P, et al. Comparison of different artificial activation protocols for human oocytes after ICSI. *Human Reproduction*, 2005; 20(12), 3434-3440.
  108. Yanagida K, Katayose H, Hirata S, et al. Mechanism of oocyte activation by injection of sperm cytosolic factor and its application to assisted reproduction. *Reproductive BioMedicine Online*, 2001; 2(3): 152-157.
  109. Swann K, Yu Y. The dynamics of calcium oscillations that activate mammalian eggs. *International Journal of Developmental Biology*, 2008; 52(5-6), 585-594.
  110. Nomikos M, Swann K, Lai FA. Phospholipase C zeta: The trigger of egg activation in mammals. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2013; 1:12.
  111. McKenzie LJ, Kovanci E, Amato P, et al. Pregnancy outcome of in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection with profound teratospermia. *Fertility and Sterility*, 2024;82(4), 847-849.
  112. Cassuto NG, Gurgan T, Kadoch IJ. Intracytoplasmic sperm injection outcome in patients with severe teratozoospermia. *Andrologia*, 2003; 35(3): 157-161.
  113. Arora M, Mehta P, Sethi S, et al. Genetic etiological spectrum of sperm morphological abnormalities. *Journal of Assisted Reproduction and Genetic*, 2024; 41(11):2877-2929.
  114. ESHRE Preimplantation Genetic Diagnosis Consortium: data collection III (May 2001). *Human Reproduction*, 2002; 17(1): 233-246.

Deniz Ekin ERBAŞ<sup>1</sup>

## 1. GİRİŞ

Üremeye Yardımcı Tekniklerin (ÜYTE) başarısı büyük ölçüde kullanılan gametlerin kalitesine bağlıdır. Kadınlarda oosit kalitesi belirleyici bir rol oynarken, erkeklerde ise sperm fonksiyonları ve DNA bütünlüğü fertilizasyon kapasitesinin temel parametrelerindedir [1]. Seminal plazma içerisinde lökositler, ölü hücreler, sitoplazmik debris ve reaktif oksijen türleri (ROS) bulunmakta, bunlar sperm DNA'sında fragmantasyon ve motilitede azalmaya yol açabilmektedir [2]. Bu nedenle, sperm yıkama yöntemleri ÜYTE laboratuvarlarında kritik öneme sahiptir [3].

## 2. SEMEN ANALİZİ

Sperm yıkama yöntemlerine geçmeden önce semen örneği ayrıntılı şekilde değerlendirilmelidir. Bu inceleme hem infertilite tanısında hem de uygun yıkama yönteminin seçilmesinde belirleyicidir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yayınlanan son kılavuzda (2021) temel parametreler tanımlanmıştır [3].

### 2.1 Makroskopik Parametreler

- Hacim: Normal değer  $\geq 1,5$  mL'dir. Mezür veya dereceli pipet ile ölçülür.

- pH: Normal sınır  $\geq 7,2$ 'dir.
- Viskozite: Likefaksiyon sonrası semenin akışkanlığı gözlenir; sünme uzunluğu 2 cm'den fazla olmamalıdır.
- Renk : Normalde opak-beyazdır. Sarı renk enfeksiyona, kırmızı renk hematospermiye işaret edebilir.

### 2.2 Mikroskopik Parametreler

- Sperm Konsantrasyonu: Normal değer  $\geq 15$  milyon/mL'dir. Ölçüm hem sayım kamaraları (Makler, Neubauer) hem de CASA sistemleri ile yapılabilir [7].
- Toplam Sperm Sayısı: Ejaktülat başına  $\geq 39$  milyon olmalıdır. Konsantrasyon ve hacim değerleri üzerinden hesaplanır [3].
- Motilite: En az %40 toplam hareketlilik, %32 ileri hareketlilik normal kabul edilir. Faz kontrast mikroskobu altında veya CASA sistemiyle değerlendirilir [7].
- Morfoloji: Normal form oranı  $\geq 4\%$  olmalıdır (Kruger kriterleri). Diff-Quik, Papanicolaou veya Spermac boyaları kullanılabilir [4].
- Vitalite: Canlı sperm oranı  $\geq 58\%$  olmalıdır. Eozin-nigrozin veya HOS testi ile belirlenir [3].
- Lökosit Varlığı:  $>1$  milyon/mL patolojik kabul edilir. Peroksidaz boyası veya immunositokimya ile doğrulanır [2].

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Ankara Etlik Şehir Hastanesi, İmmünoloji ve Alerji Kliniği, erbasdnz@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-5077-3955

## 11. GELECEKTE YAPILABİLECEKLER

Mevcut sperm yıkama yöntemleri yardımcı üreme tekniklerinde başarıyı artırsa da, bazı sınırlılıklar barındırmaktadır. Bu nedenle gelecekte yapılabilecek çalışmalarda şunlara odaklanılabilir:

- Mikroakışkan sistemlerin geliştirilmesi [6].
- ROS ve DNA fragmantasyonuna yönelik seçim kriterleri [2,5].
- Nanoteknoloji ve biyomarker bazlı sperm seçimi [1].
- Yapay zekâ ve görüntü analizi destekli seçim yöntemleri [9].
- Kişiselleştirilmiş sperm hazırlama protokollerinin geliştirilmesi [3].

## KAYNAKLAR

1. Aitken RJ, Baker MA. Oxidative stress, sperm survival and fertility control. *Mol Cell Endocrinol.* 2004;216(1-2):1-16.
2. Agarwal A, Virk G, Ong C, du Plessis SS. Effect of oxidative stress on male reproduction. *World J Mens Health.* 2014;32(1):1-17.
3. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 6th ed. Geneva: WHO Press; 2021.
4. Mortimer D. *Practical Laboratory Andrology.* New York: Oxford University Press; 1994.
5. Sakkas D, Urner F, Bizzaro D, et al. Sperm DNA damage and ART outcomes. *Hum Reprod.* 2000;15(Suppl 2):113-121.
6. Virant-Klun I, Tomazevic T, Meden-Vrtovec H. Comparative study of two density gradient centrifugation techniques for preparation of motile spermatozoa for IVF-ET. *Reprod Biomed Online.* 2011;22(1):10-16.
7. Henkel R, Schill WB. Sperm preparation for ART. *Reprod Biol Endocrinol.* 2003;1:108.
8. Aitken RJ, Clarkson JS. Cellular basis of defective sperm function and its association with the genesis of reactive oxygen species by human spermatozoa. *Andrologia.* 1987;19(6):443-454.
9. ESHRE Andrology Special Interest Group. Guidelines for basic semen analysis. *Hum Reprod.* 2019;34(6): 1163-1172.

**A**

## Spermin, Sperm Verme Odasından, Spermin Seçilmesine Kadar Yolculuğu

*Sibel BULGURCUOĞLU KURAN<sup>1</sup>*

### GİRİŞ

Erkek infertilitesinin değerlendirilmesinde kullanılan semen analizi, sonrasında spermin uygun yöntemler ile hazırlanması ve kaliteli spermin seçilmesi tedavinin başarısı açısından büyük önem taşımaktadır. Yardımla üreme laboratuvarlarında, bu işlem basamaklarına ait iş akışı aşağıdaki şekilde uygulanmaktadır:

### ERKEK HASTANIN BİLGİLENDİRİLMESİ VE SPERM ÖRNEĞİNİN VERİLMESİ:

Yardımla üreme tedavilerinde (YÜT) sperm örneği alınmadan önce, hastanın uygun şekilde bilgilendirilmesi örneğin kalitesini doğrudan etkilemektedir. Hastanın fiziksel özellikleri ve tıbbi geçmişi (ilaç, alkol, sigara, stres, enfeksiyon, yüksek ısıya, toksine maruziyet vs) (1, 2), cinsel perhiz süresi (abstinans: 2-7 gün olmalı) (3), örnek verme odası (özel tasarlanmış olmalı), örneğin kayganlaştırıcı/sıvı kullanılmadan hijyene dikkat edilerek masturbasyon yoluyla verilmesi konularında hasta bilgilendirilmelidir. Sperm toplama kabı, steril ve sperm için toksisite testi yapılmış olmalı ve üzerine hastaya ait ayırıcı bilgileri yazılmalıdır. Hasta eğer masturbasyon ile sperm örneği veremezse ya da ejakulatta sperm olmaması durumunda (azoospermi) cerrahi

olarak spermin eldesine başvurulur. **Obstrüktif azoospermi** durumunda, epididimden ince bir iğne ile sperm aspirasyonunun gerçekleştirildiği mikro epididimal sperm aspirasyonu (MESA) ve **obstrüktif olmayan azoospermi** de ise testis dokusundan küçük bir parçalar alınarak spermin arandığı ve izolasyonunun gerçekleştirildiği testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) yapılmaktadır.

### SEMEN ANALİZİ:

Sperm örneği, ani ısı değişikliklerine (< 20°C ve > 37°C) maruz kalmadan 1 saat içinde çalışılmalıdır (4). Günümüzde fertiliteye ait normal değerlerin belirlenmesinde Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterleri esas alınır. Önce makroskopik, daha sonra mikroskopik inceleme yapılır.

**Makroskopik inceleme: Görünüm:** Homojen, gri-opelesan bir görünüme sahiptir. Sperm konsantrasyonu düşükse şeffaf, eritrositler mevcutsa kırmızı-kahverengi, hasta ikterikse, vitamin/ilaç alıyorsa sarı olabilir (3). **Likefaksiyon:** Ejakulat ilk olarak yarı katı-jel benzeri bir kümedir. Daha sonra oda sıcaklığında 15-30 dk içinde sıvılaşır (3). **Hacmi:** Semen hacminin alt sınırı 1,4 ml'dir. Düşük semen hacmi; ilk etapta; numune toplanmasındaki sorunu gösterebileceği gibi, parsiyel retrograd ejakülasyon, androjen

<sup>1</sup> Dr., İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD., sibelkuran@istanbul.edu.tr, ORCID iD: 0000-0003-4267-2158

## SPERMIN SEÇİMİ:

Genel olarak; in vitro fertilizasyon (IVF) yönteminde; sperm ve yumurta aynı kültür ortamında inkübe edilerek, döllenme elde edilir. Yöntemin başarılı bir şekilde uygulanabilmesi için kadın faktöründen bağımsız olarak, *ileri hareketli sperm sayısının normal ya da normale yakın olması* gerekmektedir. İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) yapılacağı zaman ise, sperm hazırlandıktan sonra, ICSI petri kaplarına alınarak, 400X büyütme de inverted mikroskop altında seçim gerçekleştirilmektedir. **İlk aşamada seçilen sperm in ileri hareketli olması tercih edilir.** İleri hareketli sperm mevcut değilse, yerinde hareketli sperm, hareketli sperm mevcut değilse hareketsiz sperm tercih edilmelidir. Hareketsiz sperm kullanılması durumunda, mutlaka canlılığının belirlenmesi gerekmektedir. Mikroenjeksiyon sırasında genellikle, HOS testinin ICSI için uyarlanmış şekli olan sperm curling testi, pentoksifilin/teofilin ile motilitenin uyarılması, mekanik dokunma, non-kontakt diod lazer ile atış, polarize ışık mikroskobu ile normal baş-boyun kısmındaki çift kırılımın gözlenmesi gerçekleştirilir (8). **Daha sonra ise, dikkatli bir şekilde morfoloji değerlendirmesi yapılır.** İlk olarak sperm başının normal bir yapıda olması oldukça önemlidir. Çünkü baş kromatin ve akrozom gibi iki önemli yapıyı içerdiğinden, anomalileri ciddi sonuçlara yol açabilmektedir. Normal baş hafif oval yapıda olup, iri baş (megalohed), nokta baş (pinhead), aşırı amorf baş (iri vakuoller, veziküller), yuvarlak baş- globozoospermi (akrozom yok ya da eksik), sitoplazmik damlacıklı (başın büyüklüğünün >1/3 ise anormal) sperm tercih edilmemelidir. Son olarakta baş ve kuyruk yapısı değerlendirilir. Özellikle kısa kuyruk, çoklu kuyruk ciddi sonuçlara yol açabilmektedir (9, 3). Mümkün olabildiğince en uygun harekete ve morfolojiye sahip sperm seçildikten sonra, sperm polivinilpirolidin (PVP) bulunan damlacıkta hareketsiz hale getirilip, daha sonra oosit içine enjeksiyonu gerçekleştirilir.

## KAYNAKLAR

1. Cocuzza M, Esteves SC. Epidemiology and evidence of declining male infertility. Agarwal A, du Plessis SS, Sabanegh ES Jr (eds.). 2014. *Male Infertility: A Complete Guide to Lifestyle and Environmental Factors*. Springer, 2014, p.5-11
2. Gaskins AJ, Chavarro JE. Diet and Fertility: A Review. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. April 2018, 218 (4): 379-389. doi.org/10.1016/j.ajog.2017.08.010
3. Björndahl L. *WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen* Sixth Edition. 2021
4. Revised guidelines for good practice in IVF laboratories (2015) Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology. ESHRE Guideline Group on good practice in IVF labs December 2015
5. Daudin M, Bieth E, Bujan L, et. al. Congenital bilateral absence of the vas deferens: clinical characteristics, biological parameters, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations, and implications for genetic counseling. *Fertil Steril*. 2000 Dec;74(6):1164-74. doi: 10.1016/s0015-0282(00)01625-3
6. Özsait B, Bulgurcuoğlu S. Edt: Attar E, Kadioğlu A. *Androloji Laboratuvar El Kitabı*, İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul, 2005, p: 16-18
7. Bulgurcuoğlu Kuran S. IUI ve ICSI'de laboratuvar süreci. *Androl Bul* 2020 (22), p:33-42 doi.org/10.24898/tandro.2020.99267
8. Ortega C, Verheyen G, Raick Det al: Absolute asthenozoospermia and ICSI: what are the options?. *Hum Reprod Update*. 2011 Sep-Oct;17(5), p: 684-92. doi: 10.1093/humupd/dmr018
9. Chemes HE, Alvarez Sedo C. Tales of the tail and sperm head aches: changing concepts on the prognostic significance of sperm pathologies affecting the head, neck and tail. *Asian J Androl*. 2012 Jan;14(1), p: 14-23. doi: 10.1038/aja.2011.168

# Oositin, OPU'dan Sperm İle Buluşuncaya Kadar Yolculuğu

*Hakan Kadir YELKE<sup>1</sup>*

## YUMURTA TOPLAMA (OPU) İŞLEMİ: İŞLEM DETAYLARI VE KULLANILAN KÜLTÜR SIVILARI

Yumurta toplama işlemi (OPU), kontrollü ovar-  
yen hiperstimülasyon (KOH) protokolü sonrası  
folliküllerin gelişiminin uygun boyuta ulaşma-  
sıyla birlikte gerçekleştirilir. Genellikle hCG veya  
GnRH agonist tetikleyici enjeksiyonundan yak-  
laşık 34-36 saat sonra yapılır. İşlem, transvajinal  
ultrason eşliğinde, vajinal yoldan özel bir iğne  
aracılığıyla follikül içeriğinin aspire edilmesi esa-  
sına dayanır. Bu sırada analjezi ve/veya sedasyon  
uygulanarak hastanın konforu sağlanır. Her bir  
foliküle aspirasyon iğnesi ile girişim yapılır ve  
folikül içeriği (follikül sıvısı ve KOK) negatif ba-  
sınçla aspire edilir. Aspire edilen sıvılar labora-  
tuvar ortamında mikroskop altında incelenerek  
oositler ayrıştırılır (Al-Inany et al., 2011)<sup>1</sup>.

OPU işlemi sırasında kullanılacak kültür  
medyumları, hem oositin canlılığını korumak  
hem de oosite uygun ortam sağlamak amacıyla  
özel olarak hazırlanmalıdır. Kültür sıvıları genel-  
likle HEPES veya MOPS tamponlu kültür med-  
yumları olup sıcaklık ve pH stabilitesini (7.2-7.4)  
sağlamak üzere tasarlanmıştır. Oositler bu sıvı-  
lar içinde toplanır ve hemen ardından 37°C'ye  
ayarlanmış ısıtıcı mikroskop tablası üzerinde

değerlendirilir. Sıklıkla kullanılan sıvılar arasın-  
da İnsan Tubal Sıvısı (HTF), Earle's Dengeli Tuz  
Solüsyonu (EBSS) veya ticari hazır OPU med-  
yumları bulunur ve bu sıvılara genellikle %5-10  
oranında Human Serum Albumin (HSA) eklenir.  
Böylece pH ve ozmolalite stabilizasyonu sağ-  
lanarak hücre membranının korunması sağlanır  
(Gardner et al., 2007<sup>2</sup>; Morbeck et al., 2017<sup>3</sup>).

Toplanan oositler, uygun ortamda hızla inkü-  
batöre alınmadan önce mikroskop altında sayılır  
ve morfolojik olarak değerlendirilir. Dış or-  
tamdaki kısa süreli inkübasyon süresince amaç,  
oositin metabolik aktivitesini stabilize etmek  
ve sitoplazmik matürasyonunu desteklemektir.  
Özellikle OPU işlemi sırasında sıcaklık (36,7-  
37°C), değerlerinin sabit tutulması da büyük  
önem taşır. Bu parametrelerin bozulması oositin  
mayotik iğ iplikçığı yapısında hasara ve kortikal  
granüllerin erken aktivasyonuna yol açabilir. Bu  
nedenle kullanılan ortamlar, karbondioksit in-  
kübatorleri yerine, oda sıcaklığında da kararlı  
kalabilen tampon sistemlerle (örneğin HEPES)  
desteklenir (Swain, 2010)<sup>4</sup>.

Literatürde OPU işleminde kullanılan iğne  
çapı, aspirasyon basıncı ve kullanılan kültür sı-  
vısının özelliklerinin fertilizasyon ve embriyo  
gelişimi üzerinde doğrudan etkili olduğu vurgu-  
lanmıştır (Tan et al. 1992)<sup>5</sup>.

<sup>1</sup> M.Sc., Memorial Şişli Hastanesi, hyelke@gmail.com, ORCID iD: 0009-0005-2996-8781  
DOI: 10.37609/akya.3886. c5107

## Oosit Matürasyonunun Değerlendirilmesi

Denüdasyon sonrası oositler, stereomikroskop altında incelenerek matürasyon evreleri belirlenir:

- Profaz I GV (Germinal Vesicle) ve MI (Metafaz I): İmmatür oositler olup ICSI işlemi için olgunlaşmaları beklenir.
- Kutup cisimciğini içeren MII (Metafaz II) oositler ise matür olarak tanımlanır ve ICSI için uygundur. Matürasyon değerlendirmesi sırasında, sitoplazmik yapılar, zona pellucida bütünlüğü ve perivitellin boşluk da gözlemlenir.

## Sonuç

Denüdasyon işlemi, yalnızca teknik bir hazırlık değil, aynı zamanda laboratuvar pratiğinde başarıya giden yolda kritik bir basamaktır. Oositin morfolojik değerlendirmesi, uygun zamanda ve doğru teknikle yapıldığında hem fertilizasyon oranlarını hem de embriyo gelişim kalitesini doğrudan etkiler. KOK morfolojisinin değerlendirilmesi, bekleme sürelerinin optimize edilmesi ve uygun denüdasyon teknikleri ile birlikte uygulanan hassas ICSI işlemleri, klinik gebelik oranlarında anlamlı iyileşmelere yol açmaktadır

## ICSI Öncesi Bekleme Süresi

Denüdasyonundan sonra mikroenjeksiyonun hemen yapılması, oositin sitoplazmik olarak henüz tam olgunlaşmamış olması riskini doğurabilir. Çok kısa süreli bekleme, oositin kortikal granül yerleşimi, mikrotübül organizasyonu ve spindle stabilizasyonu gibi yaşamsal fonksiyonları negatif olarak etkileme riskini arttırdığını aynı zamanda yine erken mikroenjeksiyonun fertilizasyon ve embriyo gelişimi üzerinde olumsuz etkiler yaratabileceği bildirilmiştir (Balaban et al., 1998<sup>11</sup>; Veeck & Zaninovic, 2003<sup>12</sup>).

Yapılan araştırmalar, denüdasyon sonrası mikroenjeksiyonun zamanlamasının gebelik oranları ile ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur. Rienzi ve arkadaşları (2010)<sup>13</sup>, denüdasyon sonrası 1 saatlik bekleme süresinin fertilizasyon

oranlarını ve embriyo kalitesini olumlu etkilediğini, ancak bu sürenin 2 saatin üzerine çıkması durumunda oosit yaşlanması riskinin arttığını vurgulamıştır.

## KAYNAKLAR

1. Al-Inany, H. G., Youssef, M. A. F. M., Ayeleke, R. O., Brown, J., Lam, W. S., & Broekmans, F. J. (2011). Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (5).
2. Gardner, D. K., Lane, M., Stevens, J., Schlenker, T., & Schoolcraft, W. B. (2007). Blastocyst score affects implantation and pregnancy outcome: Towards a single blastocyst transfer. *Fertility and Sterility*, 87(1), 135–142.
3. Morbeck, D. E., Baumann, N. A., Oglesbee, D., (2017). Composition of single-step media used for human embryo culture, *Fertility and Sterility*, Volume 107, Issue 4, 1055 - 1060.e1
4. Swain, J. E. (2010). Optimizing the culture environment in the IVF laboratory: Impact of pH and buffer capacity on gamete and embryo quality. *Reproductive BioMedicine Online*, 21(1), 6–16.
5. Tan SL, Waterstone J, Wren M, Parsons J. A prospective randomized study comparing aspiration only with aspiration and flushing for transvaginal ultrasound-directed oocyte recovery. *Fertil Steril*. 1992 Aug;58(2):356-60. doi: 10.1016/s0015-0282(16)55230-3. PMID: 1633902
6. Chen, J., Wang, Y., Fang, C. & Li, T. (2023). A 3–4 h oocyte retrieval–ICSI interval optimizes clinical outcomes for women over 40 years. *Scientific Reports*, 13:15035. doi:10.1038/s41598-023-41397-7
7. Wang X, Xiao Y, Sun Z, Zhen J, Yu Q. Effect of the time interval between oocyte retrieval and ICSI on embryo development and reproductive outcomes: a systematic review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2021 Mar 1;19(1):34. doi: 10.1186/s12958-021-00717-0. PMID: 33648503; PMCID: PMC7919304.
8. Turathum B, Gao EM, Chian RC. The Function of Cumulus Cells in Oocyte Growth and Maturation and in Subsequent Ovulation and Fertilization. *Cells*. 2021 Sep 2;10(9):2292. doi: 10.3390/cells10092292. PMID: 34571941; PMCID: PMC8470117.
9. Tsampras, N., Kollmann, M., & Craciunas, L. (2022). Recombinant versus bovine hyaluronidase for oocyte denudation before intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 42(2), 301–305. <https://doi.org/10.1080/01443615.2021.1893670>
10. Moura BR, Gurgel MC, Machado SP, Marques PA, Rolim JR, Lima MC, Salgueiro LL. Low concentration of hyaluronidase for oocyte denudation can improve fertilization rates and embryo quality. *JBRA Assist Reprod*. 2017 Feb 1;21(1):27-30. doi: 10.5935/1518-0557.20170008. PMID: 28333029; PM-

CID: PMC5365197.

11. Balaban, B., & Urman, B. (2006). Effect of oocyte morphology on embryo development and implantation. *Reproductive BioMedicine Online*, 12(5), 608–615. [https://doi.org/10.1016/s1472-6483\(10\)61187-x](https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)61187-x)
12. Veeck, L. L., & Zaninovic, N. (2003). *An Atlas of Human Blastocysts*. CRC Press. <https://doi.org/10.3109/9780203008935>
13. Rienzi, L., Vajta, G., & Ubaldi, F. (2010). Predictive value of oocyte morphology in human IVF: a systematic review of the literature. *Human Reproduction Update*, 17(1), 34–45. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmq029>.

# Mikroskop Altında Sperm-Oosit Birleştirilmesi ve İnkübatöre Yolculuğu

Yeşim KUMTEPE ÇOLAKOĞLU<sup>1</sup>  
Caroline PİRKEVİ ÇETİNKAYA<sup>2</sup>

## GİRİŞ

In vitro fertilizasyon (IVF) tekniği temel olarak tubal faktör nedenli infertilitenin çoğu formunda ve bazı idiyopatik endikasyonlar için kullanılsa da hafif veya şiddetli erkek faktörü kaynaklı infertilitesi olan çiftler için başarılı sonuçlar vermediği 1978'de ilk tüp bebeğin doğumu ve ART'nin yaygınlaşması ile ortaya çıkmıştır. İlk intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI, intracytoplasmic sperm injection) yani tek bir sperm hücresinin oositin sitoplazmasına derinlemesine enjekte edilmesini içeren bir yaklaşım Singapur'da ve daha olamadı (1,12).

Dr. Gianpiero Palermo, subzonal inseminasyon (SUZI, subzonal insemination) tekniğini

modifiye ederek 6 veya 12 saat pozisyonuna 15-20 sperm enjekte etmek yerine, akrozom reaksiyonunu indükledikten sonra, sadece 3 sperm hücresini saat 3 pozisyonuna enjekte etmeye karar verdi. ICSI tekniğinde ise öncelikle seçilen sperm hücresi, enjeksiyon iğnesi ile kuyruğuna dokunularak hareketsiz hale getirildi ve enjeksiyon iğnesi zona pellucida (ZP) ve oolemma içinden geçerek sitoplazmaya doğru "hiç tereddüt etmeden derinlemesine ilerletildi" (3,4) (Şekil 1). Dr. Gianpiero Palermo ve arkadaşları 1993 yılında yayınladıkları bu çalışmada SUZI ile işlem yapılan oositlerin %18'inde ve ICSI tekniği ile işlem yapılan oositlerin ise %44'ünde normal dölleme elde etti.



**Şekil 1.** ICSI: Tek bir sperm hücresi metafaz II (MII) evresindeki oositin içine enjekte edilir. Enjekte edilen MII oosit ekvatorial düzlemde iğnenin bıraktığı huni izi ile bırakılmış olur (Kocur et al., 20255).

<sup>1</sup> MSc, Memorial Şişli Hastanesi, IVF Laboratuvarı, ykumtepe@yahoo.com.tr

<sup>2</sup> Msc, Phd, Memorial Şişli Hastanesi, IVF Laboratuvarı, carolinepirkevi@gmail.com

nunla birlikte, elektriksel aktivasyonun özellikle hayvan klonlama çalışmalarında ve bazı araştırmalarda yüksek başarı oranlarına sahip olduğu bildirilmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Veeck LL, Oehninger S, Acosta AA, Muasher SJ. Sperm micro injection in a clinical in vitro fertilization program. In: Abstracts of the scientific papers at the forty-fifth annual meeting of the American Fertility Society. *San Francisco*; 1989. pp13-16.
2. Ng S-C, Bongso A, Ratnam SS. Microinjection of human oocytes: a technique for severe oligoasthenoteratozoospermia. *Fertility and Sterility*. 1991;56(6):1117-1123. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)54726-8](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)54726-8).
3. Palermo G, Joris H, Devroey P, et al. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet* 1992; 340(8810):17-18.
4. Palermo G, Joris H, Derde MP, Camus M, Devroey P, Van Steirteghem A. Sperm characteristics and outcome of human assisted fertilization by subzonal insemination and intracytoplasmic sperm injection. *Fertility and Sterility*. 1993;59(4):826-835.
5. Kocur OM, Xie P, Cheung S, Ng L, De Jesus A, Rosenwaks Z, Palermo GD. The intricate "ART" of ICSI. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2025 Feb;42(2):349-365. doi: 10.1007/s10815-024-03322-3.
6. Joris H, Nagy Z, Van de Velde H, et al. Intracytoplasmic sperm injection: laboratory set-up and injection procedure. *Hum Reprod* 1998; 13(suppl 1): 76-86.
7. Pickering SJ, Braude PR, Johnson MH, et al. Transient cooling to room temperature can cause irreversible disruption of the meiotic spindle in the human oocyte. *Fertil Steril* 1990; 54(1):102-108.
8. Palermo GD, Schlegel PN, Colombero LT, et al. Aggressive sperm immobilization prior to intracytoplasmic sperm injection with immature spermatozoa improves fertilization and pregnancy rates. *Hum Reprod* 1996; 11(5):1023-1029.
9. Fishel S, Lisi F, Rinaldi L, et al. Systematic examination of immobilizing spermatozoa before intracytoplasmic sperm injection in the human. *Hum Reprod* 1995; 10(3):497-500.
10. Yanagida K, Morozumi K, Katayose H, Hayashi S, Sato A, Kimura Y. Successful fertilization and pregnancy following ICSI and oocyte activation with calcium ionophore in a case of globozoospermia. *J Assist Reprod Genet*. 2006;23(1):47-50.
11. Furuhashi, K., Saeki, Y., Enatsu, N., Iwasaki, T., Ito, K., Mizusawa, Y., Matsumoto, Y., Koeguchi, S., & Shiotani, M. (2019). Piezo-assisted ICSI improves fertilization and blastocyst development rates compared with conventional ICSI in women aged more than 35 years. *Reproductive Medicine and Biology*, 18(4), 357-361. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12290>
12. Caddy M, Popkiss S, Weston G, Vollenhoven B, Rombauts L, Green M, Zander-Fox D. PIEZO-ICSI increases fertilization rates compared with conventional ICSI in patients with poor prognosis. *J Assist Reprod Genet*. 2023 Feb;40(2):389-398. doi: 10.1007/s10815-022-02701-y. Epub 2022 Dec 31.
13. Singh M. et al. (2025). Successful live birth after fully automated AI-supported robotic ICSI: A case report. *Fertility and Sterility Reports*.
14. Mendizabal-Ruiz, G., Chavez-Badiola, A., Hernández-Morales, E., Valencia-Murillo, R., Ocegueda-Hernández, V., Costa-Borges, N., Cohen, J. (2025). A digitally controlled, remotely operated ICSI system: case report of the first live birth. *Reproductive BioMedicine Online*, 50(5), 104943. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2025.104943>
15. Borges E Jr, de Almeida Ferreira Braga DP, de Sousa Bonetti TC, Iaconelli A Jr, Franco JG Jr. Artificial oocyte activation with calcium ionophore A23187 in intracytoplasmic sperm injection cycles using surgically retrieved spermatozoa. *Fertil Steril*. 2009 Jul;92(1):131-6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.04.046. Epub 2008 Aug 9. PMID: 18692786..
16. Yoon SY, Eum JH, Lee JE, et al. Recombinant human phospholipase C zeta 1 induces intracellular calcium oscillations and oocyte activation in mouse and human oocytes. *Hum Reprod*. 2008;23(12):290-297.
17. Rybouchkin A, Dozortsev D, De Sutter P, Dhont M. Fertilization and early embryology: electrical activation of human oocytes after intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod*. 1996;11(11):2177-2181.

*Fırat ŞAHİN<sup>1</sup>*  
*İlker ELMAS<sup>2</sup>*

## ZİGOTUN İNKÜBATÖR KOŞULLARI

Zigot, dişi üreme hücresi (oosit) ile erkek üreme hücresinin (sperm) birleşmesiyle oluşan ve embriyonik gelişimin ilk aşamasını temsil eden diploid bir hücredir. Tek hücreli bu yapı, ardışık mitotik bölünmelerle çok hücreli embriyonun temelini oluşturur. Döllenme sonrası zigotun gelişimini sürdürebilmesi için uygun bir mikro çevrede inkübe edilmesi gerekmektedir. Laboratuvar ortamında gerçekleştirilen bu inkübasyon süreci, rahim içi ortamın biyokimyasal ve fizyolojik koşullarını taklit edecek şekilde optimize edilmiştir. Zigotun laboratuvar koşullarında sağlıklı bir şekilde gelişimini sürdürebilmesi, embriyonun morfolojik ve genetik bütünlüğünü korumasına katkıda bulunarak implantasyon başarısını ve dolayısıyla gebelik oranlarını artırmaktadır (1,2). Zigot kültüründe başarı, embriyonun genetik stabilitesini, metabolik aktivitelerini ve morfolojik bütünlüğünü etkileyen birçok faktöre bağlıdır. Bu nedenle, zigotun sağlıklı gelişimi için inkübatör ortamı doğru parametrelerle optimize edilmelidir. İnkübatördeki gaz bileşimi, sıcaklık ve nem oranları gibi parametreler, embriyonun gelişim sürecini doğrudan etkileyen başlıca unsurlardır (3).

- **Karbon Dioksit (CO<sub>2</sub>) Seviyesi:** İdeal CO<sub>2</sub> seviyesi, kültür ortamındaki bikarbonat tampon sisteminin etkinliğini sağlayacak şekilde %5-6 arasında olmalıdır. Bu seviyeler, ortamın pH değerinin fizyolojik seviyelerde kalmasını sağlamak için gereklidir.
- **Oksijen (O<sub>2</sub>) Konsantrasyonu:** Oksijen seviyesi, embriyonun oksidatif stresini azaltmak amacıyla yaklaşık %5 seviyelerine düşürülmelidir. Yüksek oksijen seviyeleri, serbest radikal üretimini artırarak embriyonun genetik yapısına zarar verebilir ve gelişimini olumsuz etkileyebilir.
- **Sıcaklık:** Sıcaklık, embriyonun en iyi gelişimini sağlayacak şekilde 37°C olarak sabit tutulmalıdır. Bu sıcaklık, maternal vücut sıcaklığına yakın olup, embriyonun metabolik aktiviteleri için optimum koşul sağlar.
- **Nem Oranı:** İdeal nem oranı, %90-95 arasında olmalıdır. Bu, kültür ortamının buharlaşmasını engelleyerek, embriyonun gelişimi için gerekli suyun korunmasını sağlar. Nem oranının doğru yönetimi, embriyonun su kaybını önler ve sağlıklı bir gelişim ortamı sunar (4).

<sup>1</sup> Embriyolog Dr., Prof. Dr. M. Turan Çetin Tüp Bebek Merkezi, Adana, sfrat9021@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-4704-8541

<sup>2</sup> Biyolog, Prof. Dr. M. Turan Çetin Tüp Bebek Merkezi, Adana, ilkelmas33@gmail.com, ORCID iD: 0009-0002-2080-7752



**Şekil 6.** Embriyo gelişim evrelerinin günlük morfolojik ilerleyişi: Embriyo gelişimi döllenmeden sonraki ilk günden itibaren hızla ilerleyen, her gün belirli yapısal değişimlerin gözlemlendiği bir süreçtir. İlk gün, embriyo döllenmeyi takiben iki çekirdekli (pronükleus) yapıdadır; bu, başarılı bir döllenmenin ilk işaretidir. İkinci gün embriyo 4 hücreli hale gelir, hücrelerin eşit boyutta ve düzgün bölünmüş olması kalite açısından önemlidir. Üçüncü gün hücre sayısı artarak 6 ila 8'e ulaşır; bu evrede embriyonun düzenli ve fragmentasyonsuz olması beklenir. Dördüncü gün, morula evresine geçilir. Hücreler birbiriyle kaynaşarak kompakt bir yapı oluşturur, artık tek tek hücrelerin ayırılması zorlaşır. Beşinci ve altıncı günlerde embriyo blastokist haline gelir. Bu aşamada iç hücre kitlesi ve dış hücre tabakası netleşir, embriyo genişler ve rahme tutunmaya hazır hale gelir (20) (Görsel: Fırat Şahin, kişisel çizim/uyarlama).

nın %80'in üzerine çıkmasını sağlar. Blastosistlerin skorlama sisteminde, trofoektoderm kalitesinin embriyo seçimindeki prediktif gücü, iç hücre kitlesinin (ICM) kalitesinden daha fazla olduğu gösterilmiştir. **Trofoektoderm**, embriyonun implantasyonunun gerçekleşebilmesi için gereklidir ve güçlü bir trofoektoderm tabakası, başarılı hatching ve implantasyon için kritik öneme sahiptir (Şekil 5) (14,19).

Blastosist evresi, embriyonal gelişimin kritik bir basamağını temsil etmekte olup, bu aşamada yapılan morfolojik değerlendirme ve gelişim zamanlaması, klinik başarı oranlarını doğrudan etkilemektedir. Özellikle embriyo transferinin taze siklularda gerçekleştirilmesi durumunda, 5. gün blastosistlerinin daha yüksek morfolojik kaliteye sahip olduğu ve buna paralel olarak daha iyi implantasyon ve canlı doğum oranları sunduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Blastosist seçimine yönelik değerlendirme süreci, morfolojik parametrelerin objektif ve tekrarlanabilir şekilde analiz edilmesiyle desteklenmelidir. Bu bağlamda, Gardner blastosist skorlama sistemi gibi standartlaştırılmış sınıflandırmaların günlük ve doğru şekilde uygulanması, embriyonun gelişimsel dinamizmini takip etmede ve klinik

olarak en avantajlı embriyoyu seçmede önemli katkı sağlamaktadır. Ayrıca, embriyonun zigot evresinden itibaren inkübatördeki gelişiminin titizlikle izlenmesi, embriyo kalitesinin ve implantasyon potansiyelinin öngörülmesinde anahtar rol oynamaktadır. Bu süreçte, inkübatörün çevresel koşullarının (sıcaklık, CO<sub>2</sub>, O<sub>2</sub> seviyeleri ve nem oranı gibi) stabil bir şekilde korunması; düzenli bakım ve kalibrasyon prosedürlerinin eksiksiz uygulanması, kültür ortamının optimal sürdürülebilirliğini sağlayarak embriyo kalitesini doğrudan etkileyen faktörler arasında yer almaktadır (2,21) (Şekil 6.).

## KAYNAKLAR

1. Gardner DK, Lane M. Culture and selection of viable blastocysts: a feasible proposition for human IVF? *Human Reproduction Update*. 1997;3(4):367-382.
2. Swain JE. Optimizing the culture environment in the IVF laboratory: impact of pH and buffer capacity on gamete and embryo quality. *Reproductive Biomedicine Online*. 2010;21(1):6-16.
3. Wale PL, Gardner DK. The effects of chemical and physical factors on mammalian embryo culture and their importance for the practice of assisted human reproduction. *Human Reproduction Update*. 2016;22(1):2-22.
4. Gardner DK, Lane M. Embryo culture systems. In: Gardner DK, Weissman A, Howles CM, Shoham Z, eds. *Textbook of Assisted Reproductive Techniques: La-*

- laboratory and Clinical Perspectives*. 2nd ed. London: Taylor & Francis; 2005. p. 139–154.
5. Gardner DK, Lane M. The role of nutrients in embryo culture. *Human Reproduction Update*. 2004;10(3):373–383.
  6. Botros LL, McDonald T, Ashwood-Smith MJ, et al. Culture media and embryo quality in human IVF: a review of current systems and media development. *Reproductive Biomedicine Online*. 2006;12(6):753–758.
  7. Alpha Scientists in Reproductive Medicine, ESHRE Special Interest Group of Embryology. The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting. *Human Reproduction*. 2011;26(6):1270–1283.
  8. Gardner DK, Schoolcraft WB. In-vitro culture of human blastocysts. In: Jansen R, Mortimer D, eds. *Towards Reproductive Certainty: Fertility and Genetics Beyond 1999*. New York: Parthenon Publishing; 1999. p. 378–388.
  9. Meseguer M, Rubio I, Cruz M, et al. Embryo incubation and selection in a time-lapse monitoring system improves pregnancy outcome compared with a standard incubator: a retrospective cohort study. *Fertility and Sterility*. 2011;96(3):562–568.
  10. Zernicka-Goetz M, Morris SA, Bruce AW. Making a firm decision: multifaceted regulation of cell fate in the early mouse embryo. *Nature Reviews Genetics*. 2009;10(7):467–477.
  11. Swain JE, Pool TB. ART failure: oocyte contributions to unsuccessful fertilization. *Human Reproduction Update*. 2008;14(5):431–446.
  12. Montag M, van der Ven H. Evaluation of fertilization and early embryo development following intracytoplasmic sperm injection. *Human Fertility*. 2001;4(2):83–90.
  13. Wright G, Wiker S, Elsner C, et al. Observations on the morphology of pronuclei and nucleoli in human zygotes and implications for cryopreservation. *Human Reproduction*. 1990; 5:109–115.
  14. Gardner DK, Weissman A, Howles CM, Shoham Z, eds. *Textbook of Assisted Reproductive Techniques: Volume 1 – Laboratory Perspectives*. 6th ed. Boca Raton (FL): CRC Press; 2022.
  15. Sakkas D, Percival G, D'Arcy Y, et al. Assessment of early cleaving in vitro fertilized human embryos at the 2-cell stage before transfer improves embryo selection. *Fertility and Sterility*. 2001;76(6):1150–1156.
  16. Sakkas D, Shoukir Y, Chardonnens D, et al. Early cleavage of human embryos to the two-cell stage after intracytoplasmic sperm injection as an indicator of embryo viability. *Human Reproduction*. 1998;13(1):182–187.
  17. Feil D, Henshaw RC, Lane M. Day 4 embryo selection is equal to Day 5 using a new embryo scoring system validated in single embryo transfers. *Human Reproduction*. 2008;23(7):1505–1510.
  18. Advanced Fertility Center of Chicago. *In vitro fertilization picture of a morula stage embryo – Day 4 human IVF embryo* [Internet]. Gurnee (IL): Advanced Fertility Center of Chicago. Available from: <https://advanced-fertility.com> [Accessed: 25 May 2025].
  19. Richter KS, Harris DC, Daneshmand ST, Shapiro BS. Blastocyst score affects implantation and pregnancy outcome: transfer of one, two, and three blastocysts in a day 5 transfer program. *Fertility and Sterility*. 2001;76(6):1155–1158.
  20. Zhang Y, Wang Y, Li Y, et al. Blastocyst quality and reproductive and perinatal outcomes. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2023;21(1):123.
  21. Ahlström A, Westin C, Reisner E, et al. Blastocyst morphology is associated with implantation capacity and miscarriage rate. *Fertility and Sterility*. 2011;95(4):1222–1228.

Oya ALAGÖZ<sup>1</sup>

## GİRİŞ

Embriyo transferi (ET), in vitro fertilizasyon (IVF) sürecinin en kritik basamaklarından biridir. Tüp bebek tedavisinin başarısını doğrudan etkileyen bu işlem, laboratuvar ortamında döllenen embriyonun uterus kavitesine atravmatik, aseptik ve doğru lokalizasyonda yerleştirilmesidir (1, 2). Embriyo kalitesi kadar, kateter tipi, katetere yükleme tekniği, endometrial reseptivite, transferin tekniği ve uygulayan ekibin deneyimi de gebelik oranlarını belirleyen önemli faktörler arasındadır (3,4). Uygun koşullar altında gerçekleştirilen bir embriyo transferi, gebelik oranlarını önemli ölçüde arttırmaktadır (5).

## TRANSFER ZAMANLAMASI VE EMBRİYO SEÇİMİ

Embriyo transferi, embriyonun gelişim aşamasına göre farklı günlerde yapılabilir:

- **3. gün transferi (Cleavage evresi):** Döllenenmeden sonraki 72. saatte yapılır. Embriyo 6–10 hücrelidir (6,7,8).
- **5. gün transferi (Blastokist evresi):** Döllenenmeden sonraki 120. saatte yapılır. Daha fizyolojik olup implantasyon potansiyeli daha yüksektir (6,7,8).

- **Dondurulmuş embriyo transferi (FET):** Önceden dondurulmuş embriyolar uygun endometrial hazırlık sonrası çözülerek transfer edilir (9).

Transfer için seçilecek embriyolar morfolojik olarak değerlendirilir. Gelişim evresi, blastomer sayısı, fragmentasyon oranı ve blastokist evresinde iç hücre kitlesi (ICM) ile trofektoderm kalitesi önemlidir (10). Transfer edilecek embriyolara ve sayısına klinisyen ve embriyolog birlikte karar vermelidir. Bu karar verilirken, hastanın yaşı, infertilite süresi, önceki ART denemeleri, infertilite sebebi, embriyo kalitesi ve hastanın OHSS riski açısından hormonal durumu göz önünde bulundurulmalıdır (11).

## KATETER TIPLERİ VE SEÇİMİ

**Yumuşak kateterler:** Daha az travma ve kanama yapar, başarı şansı daha yüksektir. Dezavantaj: Zor açılı/stenotik servikte ilerleme güçlüğü (12,13).

**Sert/yarı sert kateterler:** İlerlemesi daha kolaydır, ancak endometriyal irritasyon ve kanama riski vardır. Zor vakalarda dış kılıf ile kombine edilerek kontrollü kullanım önerilir (13).

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Yeditepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi AD., oakcin@yeditepe.edu.tr, ORCID iD: 0000-0003-4160-0961

- Kateterin yüklenmesi ve embriyonun uterusu aktarılması arasında geçen süre, başarılı implantasyon ve gebelik şansı açısından kritiktir. 120 saniyeden uzun gecikmeler hem implantasyonu hem de gebelik oranlarını olumsuz etkileyebilir (22, 23).
- Hava kabarcığı miktarı çok fazla olmamalıdır; bu, embriyonun yanlış lokalizasyona gitmesine neden olabilir (23).
- Transfer öncesi servikal mukus steril pamuklu çubukla/kanül ile nazıkçe uzaklaştırılır. Mukus embriyonun kateter içine yapışmasına ve geri gelmesine neden olabilir (24).

Sonuç olarak, embriyo transferi, IVF tedavisinde başarıyı belirleyen en önemli adımlardan biridir. Doğru teknik, uygun zamanlama ve deneyimli bir ekip ile gerçekleştirilen transferler, gebelik oranlarını artırmakta ve tedavi başarısını olumlu yönde etkilemektedir (25).

## KAYNAKLAR

- Gardner DK, Weissman A, Howles CM, Shoham Z. *Textbook of Assisted Reproductive Techniques*. 5th ed. CRC Press; 2018.
- Cicinelli E, Matteo M, et al. Influence of embryo transfer technique on pregnancy rates. *Fertil Steril*. 1999;71(5):745-749.
- Mansour R, Aboulghar M, Serour G. Embryo transfer: factors affecting success rate. *Middle East Fertility Society Journal*. 2014;19(1):1-7.
- Schoolcraft WB. Optimizing embryo transfer technique. *Fertil Steril*. 2016;105(4):867-872.
- Abou-Setta AM. Air bubble position and pregnancy after embryo transfer: a systematic review. *Reprod Biomed Online*. 2007;14(5):590-595.
- Alpha Scientists in Reproductive Medicine, ESHRE Special Interest Group of Embryology. The Istanbul consensus on embryo assessment. *Hum Reprod*. 2011;26(6):1270-1283.
- Blake DA, Farquhar CM, Johnson N, Proctor M. Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted conception. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007.
- Glujovsky D, Farquhar C. Cleavage-stage or blastocyst transfer: what are the benefits and harms? *Fertil Steril*. 2016;105(6):1124-1130.
- Rienzi L, Gracia C, Maggiulli R, et al. Oocyte, embryo and blastocyst cryopreservation in ART: systematic review. *Reprod Biomed Online*. 2017;35(5):433-446.
- Balaban B, Gardner DK. Morphological assessment of embryos in IVF. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2012;26(6):743-756.
- Sunkara SK, Rittenberg V, et al. Association between the number of eggs and live birth in IVF. *JAMA*. 2011;306(11):1238-1246.
- Lesny P, Killick SR, et al. Embryo transfer and uterine junctional zone contractions. *Hum Reprod Update*. 1998;4(4):440-445.
- Egbase PE, Al-Sharhan M, et al. Soft vs. firm embryo transfer catheters. *Hum Reprod*. 1999;14(3):677-680.
- Kovacic B, Sajko MC. Importance of embryo loading technique. *Biomed Res Int*. 2014;2014:1-6.
- Krampl E, Zegers-Hochschild F. Techniques of embryo transfer. *Reprod Biomed Online*. 2003;7(5):572-579.
- Schoolcraft WB, Surrey ES, Minjarez DA, Stevens JM. Embryo transfer practices. *Fertil Steril*. 2016;105(4):867-872.
- Wisanto A, Janssens R, Camus M, et al. Performance of embryo transfer catheters. *Hum Reprod*. 1989;4(3):305-307.
- Mains L, Van Voorhis BJ. Optimizing the technique of embryo transfer. *Fertil Steril*. 2010;94(3):785-790.
- Brown J, Buckingham K, Buckett W, Abou-Setta AM. Ultrasound guidance vs. clinical touch in embryo transfer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016.
- Fıçıcıoğlu C, Özcan P, Koçer MG, Yeşiladalı M, Alagöz O, Özkara G, Tayyar AT, Altunok Ç. Effect of air bubbles localization and migration after embryo transfer on assisted reproductive technology outcome. *Fertil Steril*. 2018 Feb;109(2):310-314.
- Swain JE. Optimal culture conditions for IVF. *Semin Reprod Med*. 2015;33(2):103-112.
- Poindexter AN, Thompson DJ, Gibbons WE. Delayed embryo transfer decreases implantation. *Fertil Steril*. 1986;46(2):141-145.
- Nabi A, Awonuga A, Birch H, et al. Embryo transfer technique and pregnancy rates. *Fertil Steril*. 1997;68(4):728-732.
- Sallam HN, Sadek SS. Ultrasound-guided embryo transfer: a meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2003;9(1):81-88.
- Magli MC, Gianaroli L, et al. Embryo transfer and clinical outcomes. *Reprod Biomed Online*. 2011;22(2):151-157

# Kalan Embriyoların CRYO Tanklarına Giriş ve Çıkış Yolculuğu

*Bülent AYAS*<sup>1</sup>

*Adem KOCAMAN*<sup>2</sup>

*Kübra TOKER*<sup>3</sup>

## GİRİŞ

Zahmetli ve bir o kadar da umutlu bir tüp bebek tedavi işlemlerinin sonucunda, çiftlerin üreme hücrelerinden in vitro oluşturulan embriyolar için hayata doğru iki seçenek bulunuyor; ya uterusu yerleşmek ya da ileride kullanılmak üzere saklanmak (kryoprezervasyon). İkinci yolda Embriyoloji Laboratuvarında kullanılacak teknik dondurma yöntemidir. Dondurmada amaç, embriyoların sıvı azot (-196°C) içerisinde uzun süre saklanabilmesini sağlamaktır. Bunun için hücre içerisindeki suyun uzaklaştırılarak kryoprotektan adı verilen maddelerle yer değiştirmesi gerekmektedir<sup>1</sup>. Dondurma teknikleri bu doğrultuda geliştirilmiştir. Dondurma teknikleri içerisinde ya yavaş dondurma (slow freezing) ya da vitrifikasyon yöntemleri tercih edilmektedir<sup>1</sup>. Günümüzde vitrifikasyon yöntemi tüm laboratuvarlar için bir standart haline gelmiştir. İş/zaman yönetimi olarak oldukça pratik ve ekonomik olması, ayrıca dondurma/çözme (freezing/warming) başarısının oldukça yüksek olması buna neden olmuştur. Bunun yanında 2020'li yıllarda, çok hızlı vitrifikasyon/çözme (ultra fast vitrifikasyon/

warming) yönteminin deneyimlenmesi ve benzer başarı oranlarının elde edilmesiyle, daha verimli ve etkin bir teknik ortaya konmuştur.<sup>2,3</sup>

Dondurma ve çözme yöntemindeki başarı, kullanılan medyuma ve kullanıcının uygulamasına doğrudan bağlıdır. Medyumun önerdiği protokol dikkate alınmalıdır. Vitrifikasyon/Warming medyumunun içeriği, kullanım sıcaklığı ve süreleri farklılık gösterebilmektedir. Bununla birlikte önemli bir nokta da kullanıcının dondurma/çözme süreci boyunca işleme yönelik manipülasyonlarıdır. Medyumlar arasındaki geçişlerde minimum medyum transferi ve uygun çapta pipet kullanımına dikkat edilmelidir. Vitrifikasyondan önce baska önemli bir nokta da kryotaşıyıcıların etiketlenmesi olacaktır. Uygun bir kalem ile embriyo sahibi çiftlerin ad-soyad, doğum tarihi, embriyo numarası, dondurma tarihi gibi bilgiler kryotaşıyıcılara yazılmalıdır.

Vitrifikasyon işleminin ardından embriyolar kryotaşıyıcı adı verilen plastik çubuklara minimum medyum ile yüklenirler (şekil 1) ve sıvı azot içerisine konulurlar. Önemli nokta; bu taşıyıcının kapağının önceden sıvı azot içerisine atılarak soğumasının sağlanması ve dondurma esnasında

<sup>1</sup> Prof. Dr., Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tüp Bebek Merkezi, ayasb1@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0003-4411-2496

<sup>2</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji AD., ademkocaman@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-4457-9144

<sup>3</sup> Arş. Gör., Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji AD., kubra.toker@yahoo.com, ORCID iD: 0009-0002-5068-6963

**ÇÖZME BASAMAKLARI****KAYNAKLAR**

1. American Society for Reproductive Medicine. A review of best practices of rapid-cooling vitrification for oocytes and embryos: a committee opinion. *Fertility and Sterility*, 2021; 115(2), 305 - 310
2. Lammers J, Reignier A, Loubersac S, et al. Ultra-Fast Warming Procedure of Vitrified Blastocysts Results in Maintained Embryology and Clinical Outcomes. *Reproductive Sciences* 2025 Feb;32(2):495-501. doi: 10.1007/s43032-024-01762-x.
3. Schiewe MC, Reichelderfer R, Wozniak K, et al. Ultra-fast vitrification and rapid elution of human oocytes: part I. germinal vesicle model validation. *Reproductive Biomedicine Online*. 2024 Dec;49(6):104691. doi: 10.1016/j.rbmo.2024.104691.
4. American Society for Reproductive Medicine. Cryostorage of reproductive tissues in the in vitro fertilization laboratory: a committee opinion. *Fertility and Sterility*, 2020;114(3), 486 - 491

# Embriyolarda Gerçekleştirilen Cerrahi Müdahaleler (AHA, Biopsi Tekniği)

Cihan ÇAKIR<sup>1</sup>

## GİRİŞ

İn vitro fertilizasyon (IVF) uygulamalarında, embriyonun çevresel ve hücresele yapısına yönelik geliştirilen bazı mikromanipülasyon teknikleri, klinik başarıyı artırmaya yönelik olarak rutin laboratuvar uygulamaları arasında yerini almıştır. Bu kapsamda, embriyoyu çevreleyen zona pellusidayı (ZP) modifiye etmeye yönelik işlemler ile embriyodan genetik materyal elde etmeye yönelik biyopsi yaklaşımları, günümüz embriyoloji pratiğinde yüksek teknik hassasiyet gerektiren ileri düzey işlemler arasında değerlendirilmektedir. Özellikle implantasyonu kolaylaştırmak amacıyla yapılan assisted hatching (AH) ve genetik analiz için hücre örneği alınmasına dayalı embriyo biyopsisi yöntemleri hem teknik hassasiyet hem de klinik karar verme süreçleri açısından özel uzmanlık gerektirir. Bu bölümde, IVF laboratuvarında uygulanan bu iki temel cerrahi manipülasyon yöntemi, endikasyonlarından uygulama adımlarına, başarıya etkilerinden potansiyel risklerine kadar bütüncül bir yaklaşımla ele alınacaktır.

## IVF LABORATUVARINDA ASSISTED HATCHING

### Giriş

Zona pellusida (ZP), oosit ve erken embriyonun etrafını saran yaklaşık 15–20 µm kalınlığında glikoprotein yapıda bir oluşumdur. Bu yapı, fertilizasyon sırasında spermin bağlanması ve akrozom reaksiyonunun tetiklenmesi, polispermi engeli, erken embriyo korunması ve kompaksiyonun düzenlenmesi gibi birçok kritik işlev üstlenir (1–3). Fertilizasyon sonrası kortikal granüllerden salınan enzimler ZP'nin sertleşmesine neden olur; bu, embriyoyu dış etkenlerden korur ancak embriyonun ZP'den ayrılma sürecini zorlaştırabilir. Benzer şekilde kriyoprezervasyon işlemi ile ZP elastikiyeti azalabilir, kalınlığı artabilir ve geçirgenliği değişebilir. Blastosist evresine ulaşan embriyo, blastosölün genişlemesi ve Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPaz pompası etkisiyle zona üzerinde mekanik basınç oluşturarak ZP'den çıkmaya çalışır (4,5). Ancak in vitro kültür koşullarında blastosistin ZP aşmasının kolaylaştırma işlemi, Assisted Hatching (AH) uygulanır. AH, embriyonun dışında bulunan zona ZP tabakasının kontrollü olarak inceltilmesi ya da delinmesi işlemidir. IVF laboratuvarlarında embriyonun implantasyon şansı-

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD., cihancakir@uludag.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-8332-7353

DOI: 10.37609/akya.3886. c5112

- PGT başarısı gibi göstergelerle düzenli olarak değerlendirilmesi önemlidir.
22. Ayrıca, tüm biyopsi işlemleri video veya dijital sistemlerle belgelenmeli, alınan hücrelerin hangi embriyoya ait olduğuna dair kayıtlar eksiksiz tutulmalıdır.
23. Etik ve yasal açıdan, özellikle PGT'nin tıbbi gereklilik dışı uygulamaları (örneğin cinsiyet seçimi, HLA uyumu) birçok ülkede sınırlandırılmıştır; bu nedenle işlem öncesi kapsamlı genetik danışmanlık verilmesi, etik kurallara ve yasal düzenlemelere uyum açısından zorunludur.
24. Biyopsi işleminin kalitesini değerlendirmek ve laboratuvar standartlarını sürdürülebilmek için bazı temel parametrelerin düzenli olarak izlenmesi gereklidir. Bu parametreler arasında; genetik analiz sonuçlarının başarı oranı (anöploidi veya öploidi ile sonuçlanan vakalar) ile amplifikasyon başarısızlığı veya belirsiz sonuç oranları önemli yer tutar. Ayrıca, biyopsi sonrası embriyoda dejenerasyon gelişip gelişmediği ve vitrifikasyon sonrası embriyonun sağkalım durumu da dikkatle takip edilmelidir. Klinik başarıyı yansıtan transfer başına gebelik ve canlı doğum oranları ise biyopsi sürecinin genel etkinliğini ortaya koyan kritik göstergelerdir.

## Sonuç

Embriyo biyopsisi, IVF laboratuvarlarında hem genetik tanı hem de embriyo seçimi süreçlerinde klinik başarıyı artırma potansiyeline sahip, sofistike ve teknik olarak hassas bir işlemdir. Polar cisim, blastomer ve trofoektoderm biyopsisi gibi farklı evrelerde uygulanabilen teknikler, her biri kendi avantaj ve sınırlılıklarıyla birlikte embriyo genomuna erişim sağlamaktadır. Günümüzde en yaygın kullanılan yöntem olan trofoektoderm biyopsisi, daha yüksek hücre sayısı ve ICM'den uzak bölgeden örnekleme imkânı ile tanısal doğruluğu artırmakta ve embriyo gelişimini daha az etkilemektedir. Bununla birlikte, biyopsi işleminin her olguda rutin olarak uygulanması yerine

hasta özelinde karar verilmesi gerektiği unutulmamalıdır. Teknik yeterlilik, laboratuvar standardizasyonu ve genetik analiz kalitesi, bu sürecin başarısında belirleyici unsurlar arasında yer alır. Son yıllarda geliştirilen non-invaziv yöntemler, etik ve teknik avantajlarıyla dikkat çekmekte ve gelecekte biyopsiye olan ihtiyacı azaltabilecek potansiyel stratejiler arasında değerlendirilmektedir. Ancak, bu tekniklerin rutin klinik kullanıma girmeden önce geniş çaplı doğrulama çalışmalarına ve standardizasyona ihtiyaç vardır. Tüm bu gelişmeler ışığında, embriyo biyopsisi uygulamaları hem teknik mükemmeliyet hem de etik sorumluluk çerçevesinde yürütülmeli; bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımıyla desteklenerek, sağlıklı canlı doğum hedefi doğrultusunda en üst düzeyde klinik fayda sağlanmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Wassarman PM. *Zona pellucida glycoproteins*. Journal of Biological Chemistry. 2008. <https://doi.org/10.1074/jbc.R800027200>.
2. Lefièvre L, Conner SJ, Salpekar A, Olufowobi O, Ashton P, Pavlovic B, et al. Four zona pellucida glycoproteins are expressed in the human. *Human Reproduction*. 2004;19(7). <https://doi.org/10.1093/humrep/deh301>.
3. Gupta SK, Bhandari B, Shrestha A, Biswal BK, Palaniappan C, Malhotra SS, et al. *Mammalian zona pellucida glycoproteins: Structure and function during fertilization*. Cell and Tissue Research. 2012. <https://doi.org/10.1007/s00441-011-1319-y>.
4. Bedford JM, Cross NL. Normal penetration of rabbit spermatozoa through a trypsin- and acrosin-resistant zona pellucida. *Journal of Reproduction and Fertility*. 1978;54(2). <https://doi.org/10.1530/jrf.0.0540385>.
5. Wiley LM. Cavitation in the mouse preimplantation embryo: Na K-ATPase and the origin of nascent blastocoele fluid. *Developmental Biology*. 1984;105(2). [https://doi.org/10.1016/0012-1606\(84\)90290-2](https://doi.org/10.1016/0012-1606(84)90290-2).
6. Deotalu S, More A, Karadbhaje P, Chaudhari K. Unlocking the Potential of Assisted Hatching in Assisted Reproductive Technology: A Narrative Review. *Cureus*. 2024;16(5). <https://doi.org/10.7759/CUREUS.60736>.
7. Wang H, Zhou F, Guo Y, Ju LA. *Micropipette-based biomechanical nanotools on living cells*. European Biophysics Journal. 2022. <https://doi.org/10.1007/s00249-021-01587-5>.
8. Yano K, Yano C, Kubo T, Ôhashi I, Maeda N, Fukaya T. Chemical zona pellucida thinning with acidified Tyrode's solution: Comparison between partial and circumferential techniques. *Journal of Assisted Reproduction*

- and Genetics. 2007;24(10). <https://doi.org/10.1007/s10815-007-9131-z>.
9. Alteri A, Viganò P, Maizar AA, Jovine L, Giacomini E, Rubino P. *Revisiting embryo assisted hatching approaches: a systematic review of the current protocols*. Journal of Assisted Reproduction and Genetics. 2018. <https://doi.org/10.1007/s10815-018-1118-4>.
  10. Cohen J, Malter H, Fehilly C, Wright G, Elsner C, Kort H, et al. *IMPLANTATION OF EMBRYOS AFTER PARTIAL OPENING OF OOCYTE ZONA PELLUCIDA TO FACILITATE SPERM PENETRATION*. The Lancet. 1988. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(88\)90710-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(88)90710-6).
  11. Albertini DF, Crosignani PG, Dumoulin J, Evers JLH, Leridon H, Mastenbroek S, et al. *IVF, from the past to the future: The inheritance of the Capri Workshop Group*. Human Reproduction Open. 2020. <https://doi.org/10.1093/HROPEN/HOAA040>.
  12. Hammadeh ME, Fischer-Hammadeh C, Ali KR. *Assisted hatching in assisted reproduction: A state of the art*. Journal of Assisted Reproduction and Genetics. 2011. <https://doi.org/10.1007/s10815-010-9495-3>.
  13. Schöpfer B, Ludwig M, Edenfeld J, Al-Hasani S, Diedrich K. Possible applications of lasers in assisted reproductive technologies. In: *Human Reproduction*. 1999. [https://doi.org/10.1093/humrep/14.suppl\\_1.186](https://doi.org/10.1093/humrep/14.suppl_1.186).
  14. Obruca A, Strohmer H, Sakkas D, Menezo Y, Kogosowski A, Barak Y, et al. Use of Lasers in Assisted Fertilization and Hatching. *Human Reproduction*. 1994;9(9).
  15. Fankhauser F, Kwasniewska S. *Clinical effects of the Nd:YAG laser operating in the photodisruptive and thermal modes: A review*. Ophthalmologica. 2003. <https://doi.org/10.1159/000068240>.
  16. Petersen CG, Mauri AL, Baruffi RLR, Pontes A, Franco JG. Zona thinning with a noncontact diode laser in ICSI embryos from women of advanced age. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2002;19(11). <https://doi.org/10.1023/A:1020907801849>.
  17. Cohen J, Alikani M, Trowbridge J, Rosenwaks Z. Implantation enhancement by selective assisted hatching using zona drilling of human embryos with poor prognosis. *Human Reproduction*. 1992;7(5). <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a137720>.
  18. Li D, Yang DL, An J, Jiao J, Zhou YM, Wu QJ, et al. Effect of assisted hatching on pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Scientific Reports*. 2016;6. <https://doi.org/10.1038/srep31228>.
  19. Das S, Blake D, Farquhar C, Seif MMW. *Assisted hatching on assisted conception (IVF and ICSI)*. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2009. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001894.pub4>.
  20. Carney SK, Das S, Blake D, Farquhar C, Seif MMW, Nelson L. *Assisted hatching on assisted conception (in vitro fertilisation (IVF) and intracytoplasmic sperm injection (ICSI))*. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001894.pub5>.
  21. Valojerdi MR, Eftekhari-Yazdi P, Karimian L, Ashtiani SK. Effect of laser zona pellucida opening on clinical outcome of assisted reproduction technology in patients with advanced female age, recurrent implantation failure, or frozen-thawed embryos. *Fertility and Sterility*. 2008;90(1). <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.06.005>.
  22. Alteri A, Reschini M, Guarneri C, Bandini V, Bertapelle G, Pinna M, et al. The effect of laser-assisted hatching on vitrified/warmed blastocysts: the ALADDIN randomized controlled trial. *Fertility and Sterility*. 2024;122(1). <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2024.02.010>.
  23. Kanter JR, Boulet SL, Kawwass JF, Jamieson DJ, Kissin DM. Trends and correlates of monozygotic twinning after single embryo transfer. *Obstetrics and Gynecology*. 2015;125(1). <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000579>.
  24. Luke B, Brown MB, Wantman E, Stern JE. Factors associated with monozygosity in assisted reproductive technology pregnancies and the risk of recurrence using linked cycles. In: *Fertility and Sterility*. 2014. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.11.034>.
  25. Kissin DM, Kawwass JF, Monsour M, Boulet SL, Session DR, Jamieson DJ. Assisted hatching: Trends and pregnancy outcomes, United States, 2000-2010. *Fertility and Sterility*. 2014;102(3). <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.06.013>.
  26. Schieve LA, Meikle SF, Peterson HB, Jeng G, Burnett NM, Wilcox LS. Does assisted hatching pose a risk for monozygotic twinning in pregnancies conceived through in vitro fertilization? *Fertility and Sterility*. 2000;74(2). [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(00\)00602-6](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(00)00602-6).
  27. Gardner DK, Weissman A, Howles CM, Shoham Z. *Textbook of Assisted Reproductive Techniques: Volume 1: Laboratory Perspectives, Sixth Edition*. Textbook of Assisted Reproductive Techniques: Volume 1: Laboratory Perspectives, Sixth Edition. 2023. <https://doi.org/10.1201/9781003268598>.
  28. Hassold T, Hall H, Hunt P. *The origin of human aneuploidy: Where we have been, where we are going*. Human Molecular Genetics. 2007. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddm243>.
  29. Montag M, Köster M, Strowitzki T, Toth B. *Polar body biopsy*. Fertility and Sterility. 2013. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.05.053>.
  30. *Principles of IVF Laboratory Practice*. Principles of IVF Laboratory Practice. 2023. <https://doi.org/10.1017/9781009030601>.
  31. Xu K, Montag M. *New perspectives on embryo biopsy: Not how, but when and why?*. Seminars in Reproductive Medicine. 2012. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1313905>.
  32. Kalma Y, Bar-El L, Asaf-Tisser S, Malcov M, Reches A, Hasson J, et al. Optimal timing for blastomere biopsy of 8-cell embryos for preimplantation genetic diagnosis. *Human Reproduction*. 2018;33(1). <https://doi.org/10.1093/humrep/dex343>.
  33. Kirkegaard K, Juhl Hindkjaer J, Ingerslev HJ. Human embryonic development after blastomere removal: A time-lapse analysis. *Human Reproduction*. 2012;27(1). <https://doi.org/10.1093/humrep/der382>.

34. Aoyama N, Kato K. *Trophectoderm biopsy for preimplantation genetic test and technical tips: A review*. Reproductive Medicine and Biology. 2020. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12318>.
35. De Boer KA, Catt JW, Jansen RPS, Leigh D, McArthur S. Moving to blastocyst biopsy for preimplantation genetic diagnosis and single embryo transfer at Sydney IVF. *Fertility and Sterility*. 2004;82(2). <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.11.064>.
36. Kokkali G, Vrettou C, Traeger-Synodinos J, Jones GM, Cram DS, Stavrou D, et al. Birth of a healthy infant following trophectoderm biopsy from blastocysts for PGD of  $\beta$ -thalassaemia major: Case report. *Human Reproduction*. 2005;20(7). <https://doi.org/10.1093/humrep/deh893>.
37. Carvalho F, Coonen E, Goossens V, Kokkali G, Rubio C, Meijer-Hoogveen M, et al. ESHRE PGT Consortium good practice recommendations for the organisation of PGT. *Human Reproduction Open*. 2020;2020(3). <https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa021>.
38. Gleicher N, Metzger J, Croft G, Kushnir VA, Albertini DF, Barad DH. A single trophectoderm biopsy at blastocyst stage is mathematically unable to determine embryo ploidy accurately enough for clinical use. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2017;15(1). <https://doi.org/10.1186/s12958-017-0251-8>.
39. Gleicher N, Patrizio P, Mochizuki L, Barad DH. Previously reported and here added cases demonstrate euploid pregnancies followed by PGT-A as “mosaic” as well as “aneuploid” designated embryos. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2023;21(1). <https://doi.org/10.1186/s12958-023-01077-7>.
40. McArthur SJ, Leigh D, Marshall JT, De Boer KA, Jansen RPS. Pregnancies and live births after trophectoderm biopsy and preimplantation genetic testing of human blastocysts. *Fertility and Sterility*. 2005;84(6). <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.05.063>.
41. Capalbo A, Rienzi L, Cimadomo D, Maggiulli R, Elliott T, Wright G, et al. Correlation between standard blastocyst morphology, euploidy and implantation: An observational study in two centers involving 956 screened blastocysts. *Human Reproduction*. 2014;29(6). <https://doi.org/10.1093/humrep/deu033>.
42. Capalbo A, Romanelli V, Cimadomo D, Girardi L, Stoppa M, Dovere L, et al. *Implementing PGD/PGD-A in IVF clinics: considerations for the best laboratory approach and management*. Journal of Assisted Reproduction and Genetics. 2016. <https://doi.org/10.1007/s10815-016-0768-3>.
43. Cimadomo D, Rienzi L, Conforti A, Forman E, Canosa S, Innocenti F, et al. *Opening the black box: why do euploid blastocysts fail to implant? A systematic review and meta-analysis*. Human Reproduction Update. 2023. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmad010>.
44. Cimadomo D, Rienzi L, Capalbo A, Rubio C, Innocenti F, García-Pascual CM, et al. *The dawn of the future: 30 years from the first biopsy of a human embryo. The detailed history of an ongoing revolution*. Human Reproduction Update. 2020. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmaa019>.
45. Yang D, Feng D, Gao Y, Sagnelli M, Wang X, Li D. An effective method for trophectoderm biopsy using mechanical blunt dissection: a step-by-step demonstration. *Fertility and Sterility*. 2020;114(2). <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.05.035>.
46. Xue S, Gao Y, Wang R, Yang D, Peng Q, Li D. An innovative design for trophectoderm biopsy without laser pulses: a step-by-step demonstration. *Fertility and Sterility*. 2023;120(5). <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.07.010>.
47. Coll L, Parriego M, Carrasco B, Rodríguez I, Boada M, Coroleu B, et al. The effect of trophectoderm biopsy technique and sample handling on artefactual mosaicism. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2022;39(6). <https://doi.org/10.1007/s10815-022-02453-9>.
48. De Vos A, De Munck N. Trophectoderm Biopsy: Present State of the Art. *Genes*. 2025;16(2). <https://doi.org/10.3390/GENES16020134>.
49. Kokkali G, Coticchio G, Bronet F, Celebi C, Cimadomo D, Goossens V, et al. ESHRE PGT Consortium and SIG Embryology good practice recommendations for polar body and embryo biopsy for PGT. *Human Reproduction Open*. 2020;2020(3). <https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa020>.
50. Zhang S, Luo K, Cheng D, Tan Y, Lu C, He H, et al. Number of biopsied trophectoderm cells is likely to affect the implantation potential of blastocysts with poor trophectoderm quality. *Fertility and Sterility*. 2016;105(5). <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.01.011>.
51. Guzman L, Nuñez D, López R, Inoue N, Portella J, Vizcarra F, et al. The number of biopsied trophectoderm cells may affect pregnancy outcomes. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2019;36(1). <https://doi.org/10.1007/s10815-018-1331-1>.
52. Lu M man, Wen Y xing, Liu Y liang, Ding C hui, Zhou C quan, Xu Y wen. Trophectoderm biopsy reduces the level of serum  $\beta$ -human chorionic gonadotropin in early pregnancy. *Fertility and Sterility*. 2020;114(4). <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.05.015>.
53. Makhijani R, Bartels CB, Godiwala P, Bartolucci A, Diluigi A, Nulsen J, et al. Impact of trophectoderm biopsy on obstetric and perinatal outcomes following frozen-thawed embryo transfer cycles. *Human Reproduction*. 2021;36(2). <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa316>.
54. Gianaroli L, Magli MC, Pomante A, Crivello AM, Cafueri G, Valerio M, et al. Blastocentesis: A source of DNA for preimplantation genetic testing. Results from a pilot study. *Fertility and Sterility*. 2014;102(6). <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.08.021>.
55. Capalbo A, Romanelli V, Patassini C, Poli M, Girardi L, Giancani A, et al. Diagnostic efficacy of blastocoel fluid and spent media as sources of DNA for preimplantation genetic testing in standard clinical conditions. *Fertility and Sterility*. 2018;110(5). <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.05.031>.
56. Rubio C, Rienzi L, Navarro-Sánchez L, Cimadomo D, García-Pascual CM, Albricci L, et al. Embryonic cell-

free DNA versus trophoctoderm biopsy for aneuploidy testing: concordance rate and clinical implications. *Fertility and Sterility*. 2019;112(3). <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.04.038>.

57. Feichtinger M, Vaccari E, Carli L, Wallner E, Mädler U, Figl K, et al. Non-invasive preimplantation genetic screening using array comparative genomic hybridization on spent culture media: a proof-of-concept pilot study. *Reproductive BioMedicine Online*. 2017;34(6). <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.03.015>.
58. Cimadomo D, Capalbo A, Ubaldi FM, Scarica C, Palagi-ano A, Canipari R, et al. *The Impact of Biopsy on Human Embryo Developmental Potential during Preimplantation Genetic Diagnosis*. BioMed Research International. 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/7193075>.

# Türkiyede Mevcut ve Kullanılan Besiyerleri ve Amacı

Ayşin AKINCI BAK<sup>1</sup>

## GİRİŞ

Embriyoloji laboratuvarında başarıyı belirleyen temel bileşenlerden biri embriyo kültür ortamıdır. Laboratuvarın ve kültür ortamının temel amacı, anneye transfer edilmeden embriyoların doğal canlılığını korumak olmuştur (1). Son yıllarda, kayda değer gelişmeler kültür ortamını basit tuz çözeltilerinden, embriyo üzerindeki stresi azaltmak ve yüksek gebelik oranlarını korumak için özel olarak tasarlanmış oldukça karmaşık tanımlanmış formülasyonlara dönüştürmüştür. Bu gelişmeler, kalite güvencesi ve kalite kontrolü konusunda artan farkındalıkla birlikte, birçok hasta için tek embriyo transferinin başarılı bir şekilde uygulanmasına katkıda bulunmuş, başarı oranlarını korurken çoğul gebelik risklerini de azaltmıştır (2).

Bir embriyologun birincil amacı, implantasyona ve nihayetinde canlı doğuma kadar maksimum gelişim potansiyeline sahip sağlıklı, iyi kalitede embriyolar elde etmek için gametler ve embriyolar için kontrollü ve stressiz bir ortam sağlamaktır (3). Gametler ve embriyolar; pH, sıcaklık ve osmolarite gibi fiziko-kimyasal parametreler arasındaki karmaşık etkileşimler yoluyla stabil bir ortam sağlayan tamponlanmış ortam ile in vivo koşulları taklit etmeyi amaçlayan kültür sistemlerinde muhafaza edilir. Başlangıçta sadece enerji kaynakları olarak düşünülen pirüvat,

glikoz, laktat ve amino asitler gibi geleneksel besinlerin aslında çoklu ve örtüşen işlevlere sahip oldukları anlaşılmıştır. Bunlar enerji üretiminin yanında hücre sinyalizasyonu ve epigenetik değişikliklerde de rol oynamaktadır (4).

## BESİYERLERİNİN TARİHSEL GELİŞİMİ

**IVF'in Erken Dönemlerinde Kullanılan Besiyerleri:** Laboratuvarlarda sperm, yumurta hücreleri ve embriyoları saklarken, anne vücudundaki doğal ortamı yaratmaya çalışırız. Bunun için özel besiyerleri kullanırız. Bu besiyerleri, hücrelerin yaşaması için gereken dengeli bir ortamı sağlar. Bu ortamda üç önemli faktör bulunur: asitlik seviyesi (pH), ısı derecesi ve sıvıdaki çözülmüş madde yoğunluğu (osmolarite). Bu üç faktör birbirleriyle sürekli etkileşim halindedir. Bu faktörlerin dengesi birçok şeye bağlıdır. Öncelikle kullandığımız besiyerinin içindeki kimyasallar ve bu kimyasalların ani değişimleri önleyen tamponlama özellikleri önemlidir. Ayrıca, hücrelerin etrafındaki gazların içeriği (özellikle karbondioksit ve oksijen miktarı) ve inkübatör içi sıcaklık ve nem gibi koşullar da bu dengeyi etkiler.

Tüm bu faktörlerin hassas kontrolü, üreme tekniklerinin başarısı için son derece önemlidir. Çünkü ufak bir dengesizlik, gamet hücrelerinin ve embriyoların sağlıklı gelişimini olumsuz etkileyebilir. Besiyeri optimizasyonunun karmaşık

<sup>1</sup> Dr., Bower Hospital Tüp Bebek Ünitesi, aysinakinci@gmail.com, ORCID iD: 0009-0006-3646-7990  
DOI: 10.37609/akya.3886. c5113

- Alternatif çözümler uygulayın (örn: blastosist mevcutsa transfer edin)
- Bulguları raporlayın ve kaydedin.

#### Önleyici Stratejiler:

- Düzenli kalite kontrol testleri gerçekleştirin.
- Parti bilgilerini ve kullanım tarihlerini kaydedin.
- Önemli Performans Göstergelerini (KPI) her parti için izleyin.
- Tedarikçilerle açık iletişim kurun ve benzer sorunları bildirin (5).

## YENİ TEKNİKLER VE GELECEĞE BAKIŞ

Mikroakışkanlar, mikrofabrikasyon, analitik mikroskopi ve otomasyon gibi yeni teknolojiler, embriyo kültürü ve seçimini daha da geliştirecektir. Özellikle, iki foton fotopolimerizasyon 3D baskı, intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu, kültür ve kriyoprezervasyon gibi özel işlemler için mikron ölçeğinde cihazların üretilmesini sağlamıştır. Yapay zeka, embriyo gelişimi değerlendirmesinde giderek daha önemli bir rol oynamaktadır. Yapay zekanın bir embriyoloğun karar verme sürecinin yerini alıp almayacağını düşünmek yerine yapay zeka ve insan zekasının aslında tamamlayıcı olduğunu ve yapay zekanın tek araç olarak değil karar verme sürecinin bir parçası olarak kullanılması gerektiğini düşünmek belki de en iyisi olacaktır. Noninvaziv PGT'nin Embriyonun etrafındaki kültür ortamında cfDNA'nın analizi yoluyla gerçeğe dönüşmesi halinde genetik tarama embriyo seçiminde önemli bir rol oynayacaktır. Metabolik fonksiyonlar, hücre dışı DNA ve morfolojik gibi farklı veri türlerinin entegrasyonu, embriyo sağlığını daha doğru bir şekilde değerlendirmek için algoritmalar oluşturmak amacıyla kullanılabilir.

Ayrıca, çeşitli görüntüleme ve analitik teknolojilerde gördüğümüz gelişmeler, embriyonun başlangıçta bulunduğu yer ve çevresindeki ortam hakkında daha fazla bilgi toplamak için fallop ve rahim tüpü ortamlarına yeniden bakılmasını ge-

rektirebilir. Bunun örnekleri arasında pH ve sito-kinler gibi parametreleri tespit edebilen floroforlarla gömülü tek optik fiberlerin kullanılabilmesi yer almaktadır. Yeni fizyolojik veriler daha sonra gelişmiş kültür sistemleri tasarlamamıza yardımcı olabilir.

“IVF laboratuvarı kutuda” kavramı yıllardır düşünülmektedir ve bu gerçekliği sağlamak için gereken birçok bileşen hızla mevcut hale gelmektedir. Bu durum; otomasyon, eğitilmiş personel eksikliği, artan prosedür ihtiyacı ve IVF maliyetlerini düşürme arzusu gibi faktörler tarafından yönlendirilmektedir.

Son olarak, teknolojik ilerlemeler arttıkça, infertilitesi olmayan hastaların da sağlıklı bir çocuk sahibi olmak ve yaşam planlarına uygun bir zamanda çocuk sahibi olmak isteyen potansiyel ebeveynler için ART'ye başvurma eğilimini görebiliriz (28, 29, 30).

## KAYNAKLAR

1. Zander-Fox D, Lane M. The Future of Human Embryo Culture Media – Or Have We Reached the Ceiling? Shigehito Yamada (Ed.), *The Human Embryo*. Croatia: InTech ; (2012),p.73-98.
2. Chronopoulou E, Harper JC. IVF culture media: past, present and future. *Human Reproduction Update*. 2015; (Jan-Feb;21): 39-55. doi: 10.1093/humupd/dmu040.
3. Coward K. *Text book of Clinical Embryology*. New York: Cambridge University Press: 2013. <https://doi.org/10.1017/CBO9781139192736>.
4. Leese HJ. *Metabolism of the preimplantation embryo: 40 years on*. *Reproduction*, 143, 417-427. (2012). <https://doi.org/10.1530/REP-110484>.
5. Elder K, Van Den Bergh M, Woodward B. *Troubleshooting and Problem Solving in the IVF Laboratory*. New York: Cambridge University Press: 2015. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107294295>.
6. Biggers JD. Pioneering mammalian embryo culture. Bavister BD (Ed.), *The Mammalian Preimplantation Embryo: Regulation of Growth and Differentiation In Vitro*. New York: Plenum Press, 1987. p 1-22.
7. Elder K, Dale B. *In-Vitro Fertilization (4th Edition)*. New York: Cambridge University Press, 2020.
8. Bolton VN, Cutting R, Clarke H, Brison DR. ACE consensus meeting report: Culture systems. *Human Fertility*. 2014; 17(4), 239-251. <https://doi.org/10.3109/14647273.2014.944417>.
9. Quinn P, Kerin JF, Warnes GM. Improved pregnancy rate in human in vitro fertilization with the use of a medium based on the composition of human tubal

- fluid. *Fertility and Sterility*, 1985; 44 (4), 493-498. doi: 10.1016/s0015-0282(16)48918-1.
10. Lawitts JA, Biggers JD. Optimization of mouse embryo culture media using simplex methods. *Journal of Reproduction and Fertility*, 1991; 91(2), 543-556. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)48918-1](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)48918-1).
  11. Summers MC, Biggers JD. Chemically defined media and the culture of mammalian preimplantation embryos: historical perspective and current issues. *Human Reproduction Update*, 2003; 9, 557-582. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmg039>.
  12. Gardner DK, Lane M, Calderon I et.al. Environment of the preimplantation human embryo in vivo: metabolite analysis of oviduct and uterine fluids and metabolism of cumulus cells. *Fertility and Sterility*. 1996; 65, 349-353. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)58097-2](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)58097-2).
  13. Ng KYB, Mingels R, Morgan H, Macklon N, Cheong Y. In vivo oxygen, temperature and pH dynamics in the female reproductive tract and their importance in human conception: a systematic review. *Human Reproduction Update*. 2018; 24(1). 15-34. doi:10.1093/humupd/dmx028.
  14. Leese HJ. Human embryo culture: back to nature. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 1998; 15, 466- 468.
  15. Bigger JD. Reflections on the culture of the preimplantation embryo. *The International Journal of Developmental Biology*. 1998; 42(7): 879-84.
  16. Ménéz Y, Lichtblau I, Elder K. New insights into human pre-implantation metabolism in vivo and in vitro. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2013. Mar;30(3):293-303. doi: 10.1007/s10815-013-9953-9.
  17. Lane M, Gardner DK. Embryo culture medium: which is the best? *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2007, Vol. 21, No. 1, pp. 83-100.
  18. Gardner DK. Dissection of culture media for embryos: the most important and less important components and characteristics. *Reproduction, Fertility and Development*, 2008, 20, 9-18.
  19. Quinn P. *Culture Media, Solutions, and Systems in Human ART*. New York: Cambridge University Press, 2014.
  20. Gruber I, Klein M. Embryo culture media for human IVF: which possibilities exist? *Journal of Turkish-German Gynecological Association*. 2011; 12: 110-7.
  21. Sciorio R, Rinaudo P. Culture conditions in the IVF laboratory: state of the ART and possible new directions. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2023 Nov;40(11):2591-2607. doi:10.1007/s10815-023-02934-5.
  22. Swain J.E. Controversies in ART: considerations and risks for uninterrupted embryo culture. *Reproductive Biomedicine Online*. 2019; Volume 39, Issue 1.
  23. Niederberger C, Pellicer A, Cohen J et.al. Forty years of IVF. *Fertility and Sterility*. 2018; Vol. 110, No. 2, July.
  24. Biggers J.D., Summers M.C. Choosing a culture medium: making informed choices. *Fertility and Sterility*. 2008, Vol. 90, No. 3, September.
  25. Swain J.E. Optimal Human Embryo Culture. *Seminars in Reproductive Medicine*. 2015;33:103-117. DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1546423>.
  26. Kresowik JD, Sparks AET. Single-step versus sequential media for human embryo culture: a prospective randomized trial with sibling oocytes. *Fertility and Sterility*, (2022). 117(3), 534-540.
  27. Morbeck DE, Baumann NA, Ingalls NM. (2017). Composition of single-step media: implications for embryo biochemistry and metabolism. *Fertility and Sterility*, 118(5), 851-859. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.01.007>.
  28. Doody K.J. Infertility Treatment Now and in the Future. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 2021; Volume 48, Issue 4, December, 801-812. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2021.07.005>.
  29. David K, Gardner D.K, Sakkas D. Making and selecting the best embryo in the laboratory. *Fertility and Sterility*. 2023; Vol. 120, No. 3, Pt. 1, September. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.11.007>.
  30. Sunde A, Brison D, Dumoulin J, et al. Time to take human embryo culture seriously. *Human Reproduction*. 2016, 31(10), 2174-2182.
  31. Atayurt Z. Embryo Culture: The Core Challenge in the IVF Lab - Part 1. [Online] <https://www.linkedin.com/pulse/embryo-culture-core-challenge-ivf-lab-zafer-atayurt-hfy6f/>. [Accessed: 29<sup>th</sup> April 2025]

# Embriyoloji ve Androloji Laboratuvar Kuralları Nelerdir

*Derya ÖZDEMİR TAŞ<sup>1</sup>*  
*Yasemin YÜKSEL<sup>2</sup>*  
*Murat TAŞ<sup>3</sup>*

## GİRİŞ

Yardımcı üreme teknolojilerinde (YÜT); in vitro fertilizasyon (IVF), intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI), embriyo transferi, oosit-sperm-embriyo kriyoprezervasyonu, gonad dokularının dondurulması, embriyo biyopsisi gibi bir çok özellikli işlem yapılmaktadır. Bu işlemlere dair başarı oranlarını artıran yeni teknikler, araçlar ve yöntemler hızla gelişmekte ve değişebilmektedir. Bir YÜT kliniği, merkezin iş akışını kolaylaştırmak ve hem laboratuvar hem de klinik perspektifleri dikkate alınarak tasarlanmalıdır. Ulusal veya uluslararası düzenleyici yönergelerle uyumlu olmalıdır. Bir IVF laboratuvarı kurarken, steril, stabil ve toksik olmayan bir ortam sağlamak çok önemlidir.

## TIBBİ VE TEKNİK DONANIM

YÜT kliniği ve laboratuvarı, ülkemizde Sağlık Bakanlığının ilgili yönetmeliklerine uygun ve güvenli bir yapıda olmalıdır. Yönetmelik ve düzenlemelerde belirtilen cerrahi oda koşullarına uyulmalıdır. Optimum koşulları sağlamak için,

IVF laboratuvarının yeri, steril olmayan ve steril alanların açıkça belirlenmesi gerekir. Steril olmayan alanlar; resepsiyon, danışma odası, depo odası, kayıt odası ve otoklav odasını içerir. Bir IUI laboratuvarı kurulumu için, semen toplama odası, semen çalışma laboratuvarına ve IUI odasına bitişik olmalıdır, böylece semen sıcaklığı korunabilir. Steril alan, taze havanın onaylanmış ve uygun bir filtreleme sistemi aracılığıyla filtrelendiği ve istenen ortam sıcaklığında dolaştırıldığı klima ile donatılmalıdır. Ülkemizde embriyoloji laboratuvarları bu kapsamda; oositlerin alınmasını takiben en kısa sürede değerlendirilmesine elverişli, gerekli araç ve gereçle donatılmış, OPU odası ve androloji laboratuvarına bitişik ve bağlantılı en az 15 m<sup>2</sup> büyüklüğünde bir laboratuvar şeklinde yönetmelikte tanımlanmıştır. Bu alanın iklimlendirilebilir ve ısısının ayarlanabilir olması gereklidir. Yönetmeliğe göre androloji laboratuvarının; embriyoloji laboratuvarı ile bağlantılı, içerisinde gerekli araç ve gereç ile lavabo bulunan, en az 8 m<sup>2</sup> büyüklüğünde olması gereklidir. Bu laboratuvar yalnızca merkezin hastalarına hizmet vermelidir (1).

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezi, Embriyoloji Laboratuvarı, derya-ozdemir61@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0001-6968-6379

<sup>2</sup> Uzm. Dr., Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezi, Embriyoloji Laboratuvarı, dryuksely@gmail.com

<sup>3</sup> Uzm. Dr., Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezi, Embriyoloji Laboratuvarı, drmurat\_tas@yahoo.com

rı, Viyana konsensüsünde Anahtar Performans Göstergeleri (KPI) gibi nicel bir sistem oluşturmuşlardır. Bu konsensüs, laboratuvarlar için KPI'lar konusunda yeterlilik ve kıyaslama değeri sunmaktadır. Ancak, organizasyonun kendisi, kliniklerin çeşitli önemli alanlarında kullanılacak olan KPI'ları belirlemekten sorumludur. Bu alanlar:

- Birim başarı oranı
- Laboratuvar performansı
- Klinik performans
- İş hedefleri
- Hasta memnuniyeti
- Personel memnuniyetini içerebilir (5,12).

### Personel

Embriyoloji laboratuvarına yalnızca eğitimli kendi personeli, temiz ayakkabı ve ameliyathane kıyafetleri ile girmelidir. Personel, çapraz kontaminasyonu engellemek için el hijyeni konusunda bilgilendirilmelidir. Personelin bulaşıcı hastalıklar ve kontaminasyondan korunmasını sağlamak için gerekli politika ve prosedürler oluşturulmalıdır. İnsan vücut sıvıları, özellikle semen ve folliküler sıvı, enfeksiyon taşıyıcıları olabileceğinden (hepatit B, hepatit C ve HIV), bu sıvılar evrensel önlemlerle işlenmeli ve uygun şekilde imha edilmelidir. Sperm hazırlığı, yumurta toplama (OPU) ve embriyo transferi (ET) gibi işlemler sırasında eldiven kullanılmalıdır. Bilinen enfeksiyonlu vakalar, geçici olarak izole edilmeli ve günün son işlemi olarak alınmalıdır. Sıvı azot (LN2), renksiz, kokusuz ve  $-196^{\circ}\text{C}$  kaynama noktasına sahip tehlikeli bir sıvıdır. Personelin sıvı azotla çalışırken koruyucu gözlük, yalıtımlı eldivenler ve kapalı ayakkabı kullanması gereklidir (13).

### Hasta numuneleri

Depolama tanklarında çapraz kontaminasyon riski halen şüphelenilen bir risk olarak değerlendirilmektedir. Bugüne kadar oosit veya embriyo çapraz kontaminasyonu ile ilgili herhangi bir rapor bulunmamakla birlikte, yine de IVF labora-

tuvarlarında bu riski azaltmak için çeşitli önlemler alınması önerilmektedir (14).

Semen yüksek oranda lökosit içermesinden dolayı önemli miktarda viral yük taşıyabilirken, oosit ve embriyo bu tür büyük virüs yüklerine sahip örnekler olarak değerlendirilmemiştir. Bu örneklerde bulaşı engellemek amacıyla kapalı dondurma sistemlerinin ve/veya steril sıvı nitrojenin kullanılması tavsiye edilmiştir (15). Ancak ESHRE yönergelerinde, biyolojik materyalin doğrudan LN2 ile teması konusunda güvenlik endişeleri dile getirilse de, kapalı sistemlerin açık sistemlere tercih edilmesi konusunda laboratuvarların elde ettikleri sonuçlara, risk analizlerine ve mevcut düzenlemelere dayanarak kararlar alınması önerilmiştir. Özellikle, enfekte bireylerden alınan semen örneklerinin özel kriyo tanklarında saklanması önerilmektedir ve sero-pozitif hastalardan alınan örneklerin, yüksek güvenlikli kapalı cihazlarda ve özel kriyo tanklarında saklanması önerilmiştir (3,5).

Üreme hücresi ve dokularının taşınması ve nakli sırasında kimlik ve dokümanların doğruluğu kontrol edilmeli, gönderici ve alıcı merkezlerin kimlikleri doğrulanmalı ve eşleşmesi teyit edilmelidir. Tüm işlemlerde olduğu gibi her prosedürün tarihi ve saati, personelin kimliği ve ikinci personel (veya gözlemci) kaydedilmelidir.

Genetik test yapılacak tüm hücreler ve embriyolar bireysel olarak çalışılmalı, dikkatlice tanımlanmalı, etiketlenmeli ve tüm prosedür boyunca izlenmelidir. Hasta ve embriyo kimlendirmesinde her adımda çift kontrol edilerek ilerlenmelidir (6).

## KAYNAKLAR

1. Sağlık Bakanlığı. *Üremeye Yardımcı Tedavi Uygulamaları ve Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezleri Hakkında Yönetmelik* 2014. (10.05.2025 tarihinde <https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuat?MevzuatNo=20085&MevzuatTur=7&MevzuatTertip=5> adresinden ulaşılmıştır).
2. Prasad S, Prasad S. *Set Up of an IVF Lab. In: Ghumman, S.(eds.) Atlas of Assisted Reproductive Technologies*. Springer, Singapore; 2023. p.3-18.
3. European Society of Human Reproduction and Embryology. *The Revised guidelines for good practice in IVF*

- laboratories* 2015 [Available from: [https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Revised-guidelines-for-good-practice-in-IVF-laboratories-\(2015\)](https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Revised-guidelines-for-good-practice-in-IVF-laboratories-(2015))].
4. Bai F, Wang DY, Fan YJ, Qiu J, Wang L, Dai Y, et al. Assisted reproductive technology service availability, efficacy and safety in mainland China: 2016. *Hum Reprod.* 2020;35(2):446-52.
  5. American Society for Reproductive Medicine. *Comprehensive guidance for human embryology, andrology, and endocrinology laboratories: management and operations: a committee opinion* 2022 [Available from: <https://www.asrm.org/practice-guidance/practice-committee-documents/comprehensive-guidance-for-human-embryology-andrology-and-endocrinology-laboratories-management-and-operations-a-committee-opinion-2022/>].
  6. Latif Khan H, Boothroyd C, Chang TA, Novero V, Chan DYL, Chen CH, et al. ASPIRE Guidelines for Assisted Reproductive Technology (ART) Laboratory Practice in Low and Medium Resource Settings. *Fertility & Reproduction.* 2023;05(03):115-33.
  7. Comprehensive guidance for human embryology, andrology, and endocrinology laboratories: management and operations: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2022;117(6):1183-202.
  8. Swain JE. Optimizing the culture environment in the IVF laboratory: impact of pH and buffer capacity on gamete and embryo quality. *Reprod Biomed Online.* 2010;21(1):6-16.
  9. Yamada M, Ishikawa T, Iwasa T, Oishi H, Osuka S, Oka K, et al. Guidelines for Reproductive Medicine in Japan. *Reprod Med Biol.* 2022;21(1):e12483.
  10. Holmes R, Wirka KA, Catherino AB, Hayward B, Swain JE. Comparison of electronic versus manual witnessing of procedures within the in vitro fertilization laboratory: impact on timing and efficiency. *F S Rep.* 2021;2(2):181-8.
  11. Malhotra J, Malhotra K, Talwar P, Kannan P, Singh P, Kumar Y, et al. ISAR Consensus Guidelines on Safety and Ethical Practices in In vitro Fertilization Clinics. *J Hum Reprod Sci.* 2021;14(Suppl 1):S48-s68.
  12. The Vienna consensus: report of an expert meeting on the development of ART laboratory performance indicators. *Reprod Biomed Online.* 2017;35(5):494-510.
  13. Andersen MH, Alexander MT, Bintz C, Ford C, Mitchem M, Pham A, et al. Medically assisted reproduction for people living with HIV in Europe: A cross-country exploratory policy comparison. *HIV Med.* 2022;23(8):859-67.
  14. Recommendations for reducing the risk of viral transmission during fertility treatment with the use of autologous gametes: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2020;114(6):1158-64.
  15. Porcu E, Tranquillo ML, Notarangelo L, Ciotti PM, Calza N, Zuffa S, et al. High-security closed devices are efficient and safe to protect human oocytes from potential risk of viral contamination during vitrification and storage especially in the COVID-19 pandemic. *J Assist Reprod Genet.* 2021;38(3):681-8.

# Embriyoloji ve Androloji Laboratuvarında Olması Gereken Aletler

*Esra KARABAY<sup>1</sup>*  
*Derya Deniz ERCAN<sup>2</sup>*

## GİRİŞ

Üremeye yardımcı tedavi merkezleri teknolojik gelişmelerin yakından takip edildiği ve uygulandığı merkezlerdir. Laboratuvar ihtiyaçlarına yönelik aletler üretici firmalar tarafından teknolojik gelişmeler ışığında üretilmektedir. Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezi(ÜYTEM) ruhsatlandırılması için hem fiziksel altyapı hem de teknik donanım açısından belirli kriterleri karşılamalıdır. Embriyoloji laboratuvarı gerekli araç-gereçler ve donanımlar, Sağlık Bakanlığı ÜYTE Yönetmeliği doğrultusunda belirlenmiştir.(1) Bunlarla beraber güncel teknolojik gelişmeler ışığında üretilen yeni aletler de kullanılmaktadır(2).

## Laminar flow kabin

Embriyo ve gametlerin tüm manipülasyon işlemleri ve kültür ortamlarının hazırlığı için kullanılır. Hepa filtreli hava akışı ile kontaminasyonu önleyerek steril bir çalışma alanı sağlar. Çalışma yüzeyi 37°C kadar ısıtılabilir, çalışma esnasında hücrelerin bekletilmesi için CO<sub>2</sub> ve nemi dengelenmiş küçük inkübatörler konulabilir. Cihazın bakım ve filtreleri düzenli aralıklarla değiştirilmeli ve partikül sayımı yapılmalıdır.

## İnkübatörler

Embriyo kültürü için gerekli olan ısı, nem ve gaz ortamını sağlar (genellikle 37°C, %5 CO<sub>2</sub>, %5 O<sub>2</sub>). Bu sayede embriyo gelişimi için gerekli olan pH dengesi sağlanır. Kalite kontrol için inkübatörlerin ısı, CO<sub>2</sub> ve pH ölçümleri düzenli olarak yapılmalıdır(3).

## Mikromanipülasyon sistemi

Tüm mikromanipülasyon işlemlerinin (İntra-sitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI), Yardımla yuvalama (AHA), Embriyo biyopsisi vb.) yapıldığı sistemlerdir. Mikropipet, joystick, enjektör sistemlerinden oluşur. Yapılan işlemlerin güvenliği açısından titreşimi önleyen özel masa üzerine yerleştirilmelidir(4).

## İnverted mikroskop

Oosit, embriyo değerlendirilmesi ve tüm mikromanipülasyon işlemlerinin yapıldığı mikroskoplardır. Mikroskop üzerine mikromanipülasyon işlemleri için ısıtıcı yüzey, motorize mikromanipülasyon sistemi, üç boyutlu görüntüleme ve kamera-kayıt sistemi monte edilmelidir(5).

## Stereomikroskop

Işık sistemi alttan olup laminar flow kabin içine monte edilir. Yumurta toplama, oosit te-

<sup>1</sup> Öğr. Gör. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., nasesra@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0003-3722-940X

<sup>2</sup> Öğr. Gör. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, deryadenizerc@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-9823-4208

## Yapay zeka tabanlı embriyo seçim yazılımları

Yapay zeka tabanlı embriyo seçim yazılımları, embriyoloji laboratuvarlarında implantasyon potansiyeli en yüksek embriyoyu seçmek amacıyla, yapay zekâ (AI) ve makine öğrenimi algoritmalarını kullanan gelişmiş dijital sistemlerdir. AI sistemleri, binlerce yüksek başarıya ulaşmış embriyo verisiyle eğitilmiş modeller kullanarak, yeni embriyoların fotoğraf ve/veya video kayıtlarını analiz eder. Hızlı embriyo skorlama sağlayarak en yüksek implantasyon şansını öngörmeye çalışır(12). Bu sayede IVF süreçlerini standardize ederek, embriyologlar arası gözlem değişkenliğini azaltabilir(13). AI önerisi, nihai klinik kararın yerine geçmez; embriyolog kararı ile birlikte kullanılmalıdır. Eğitimli modellerin verileri ırk, yaş, kültür ortamı gibi popülasyona göre değişebilir(9).

Embriyoloji ve androloji laboratuvarları, gamet hücresinden sağlıklı bir embriyo gelişimine olanak sağlayacak şekilde tasarlanmış mekânlardır. IVF tedavi başarısının artması, kullanılan aletlerin bakım ve kalibrasyonlarının düzenli bir şekilde yapılmasına bağlıdır.

## KAYNAKLAR

1. resmigazete. ÜREMEYE YARDIMCI TEDAVİ UYGULAMALARI VE ÜREMEYE YARDIMCI TEDAVİ MERKEZLERİ HAKKINDAYÖNETMELİK. resmi gazete [Internet]. 2014 eylül 30. Available from: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2014/09/20140930-4.htm>.
2. Anagnostopoulou C, Rosas M, Gugnani N, Desai D, Manoharan M, Singh N, et al. An expert commentary on essential equipment, supplies and culture media in the assisted reproductive technology laboratory. *Panminerva Medica*. 2022;64(2):140–55.
3. Delilbaşı L. In Vitro Fertilizasyon (IVF) Laboratuvar Yöntemleri (Yeni uygulamalar ve güncel yaklaşımlar). Ankara: Güneş Kitabevleri. 2008:61–83.
4. Delilbaşı L. Adan Z'ye Tüp Bebek Laboratuvarı. İstanbul: Veri Medikal Yayıncılık. 2008.
5. Weissman A, Howles CM, Shoham Z. Textbook of Assisted Reproductive Techniques: Volume 1: Laboratory Perspectives: CRC Press; 2017.
6. Agarwal N, Chattopadhyay R, Ghosh S, Bhounik A, Goswami S, Chakravarty B. Volatile organic com-

- pounds and good laboratory practices in the in vitro fertilization laboratory: the important parameters for successful outcome in extended culture. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2017;34:999–1006.
7. Organization WH. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. Who laboratory manual for the examination and processing of human semen 2021.
  8. Tomlinson MJ, Pooley K, Simpson T, Newton T, Hopkisson J, Jayaprakasan K, et al. Validation of a novel computer-assisted sperm analysis (CASA) system using multitarget-tracking algorithms. *Fertility and sterility*. 2010;93(6):1911–20.
  9. Papamentzelopoulou M-S, Prifti I-N, Mavrogianni D, Tseva T, Soyhan N, Athanasiou A, et al. Assessment of artificial intelligence model and manual morphokinetic annotation system as embryo grading methods for successful live birth prediction: a retrospective monocentric study. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2024;22(1):27.
  10. Curchoe CL, Bormann CL. Artificial intelligence and machine learning for human reproduction and embryology presented at ASRM and ESHRE 2018. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2019;36:591–600.
  11. Davidson LM, Liu Y, Griffiths T, Jones C, Coward K. Laser technology in the ART laboratory: a narrative review. *Reproductive biomedicine online*. 2019;38(5):725–39.
  12. Hew Y, Kutuk D, Duzcu T, Ergun Y, Basar M. Artificial Intelligence in IVF Laboratories: Elevating Outcomes Through Precision and Efficiency. *Biology*. 2024;13(12):988.
  13. Rosenwaks Z. Artificial intelligence in reproductive medicine: a fleeting concept or the wave of the future? *Fertility and sterility*. 2020;114(5):905–7.

# Oositin Morfolojik Değerlendirilmesi

Enver Kerem DİRİCAN<sup>1</sup>

## GİRİŞ

Oosit morfolojisi, bir insan yumurta hücresinin gözlemlenebilen yapısal özelliklerini (morfolojisi, boyutu, yapısal bütünlüğü ve organelleri gibi) tanımlar. İdeal bir olgun insan oositi, küresel şekilli olup, uniform kalınlıkta bir zona pellucida tarafından çevrelenmiştir ve transparan, homojen görümlü bir sitoplazmaya sahiptir; ayrıca düzgün kenarlı ve fragmente olmamış bir kutup hücresi ile belirli bir perivitellin boşluğu içerir. Embriyo kalitesinin, gamet (oosit ve sperm) kalitesi ve kültür koşullarıyla yakından ilişkili olduğu iyi bilinmektedir. Bu nedenle, oosit olgunluğunun ve morfolojisinin doğru değerlendirilmesi fertilizasyon başarısı ve sağlıklı embriyo gelişimi için kritik önemdedir.

Oosit matürasyonu, temel olarak nükleer olgunlaşma ve sitoplazmik olgunlaşma olmak üzere iki ana başlık altında incelenmektedir (1). Nükleer olgunlaşma, oositteki kromozom sayısının yarıya indirilmesini sağlayan mayoz bölünme sürecini kapsamaktadır. Bu süreç, oositin Profaz I evresinde (germinal vezikül; GV evresi) duraklamasıyla başlar. Mayozun yeniden başlaması, GV'nin dağılması (GVBD), kromatin kondensasyonu ve mayotik iğ ipliklerinin oluşumu ile karakterizedir. Ardından oosit, birinci mayoz

bölünmeyi tamamlayarak ilk kutup cisimciğini (polar body) oluşturur ve haploid kromozom dizilimine sahip matür metafaz II (MII) oosit hâline gelir. Bu evrede oosit yeniden duraklar ve döllenmeyi bekler (1).

## MORFOLOJİK DEĞERLENDİRME ARAÇLARI

### Işık Mikroskopik Değerlendirme

Toplanan oositlerin morfolojik özellikleri genellikle denüstasyon (kumulus hücrelerinin mekanik veya enzimatik yolla uzaklaştırılması) sonrası, ICSI işleminden önce ters (inverted) ışık mikroskobu ile değerlendirilir. Ancak denüstasyon öncesi değerlendirme de teknik olarak mümkündür. Bu teknik, morfolojik sınıflandırmanın standart kriterlere göre yapılmasına olanak tanıyan invaziv olmayan, hızlı, özel cihaz gerektirmeyen ve düşük maliyetli bir yöntemdir (2,3). IVF laboratuvarlarında yüksek hasta hacmi ve zamana duyarlı işlemler göz önüne alındığında, bu yaklaşım pratik uygulanabilirliği nedeniyle yaygın olarak tercih edilmektedir.

Ancak, yalnızca ışık mikroskopik morfolojiye dayalı değerlendirmelerin gözlemci bağımlılığı yüksek olup objektiflikten uzaklaşma riski

<sup>1</sup> Doç. Dr., Akdeniz Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Üremeye Yardımcı Tedaviler Merkezi, ekdirican@akdeniz.edu.tr, ORCID iD: 0000-0001-6230-1229

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Yardımcı üreme tekniklerinde (ART) oosit kalitesi, çeşitli morfolojik ölçütlere göre değerlendirilir; bu ölçütler arasında oositin iç ipliği yapısının varlığı, sitoplazmanın homojenlik ve granülarite derecesi, oositin şekli ve boyutu, zona pellusidanın kalınlığı ve bütünlüğü ile kutup cisimciği morfolojisi sayılabilir. Bu kriterlerin embriyo gelişimi ve özellikle canlı doğum oranları üzerindeki etkisi araştırılmış; örneğin belirli sitoplazmik granül desenlerine sahip oositlerde dölleme ve canlı doğum oranlarının daha yüksek seyrettiği bildirilmiştir. Ancak, genel olarak tek bir morfolojik özelliğin başarılı gebelik (canlı doğum) sonucunu güvenilir biçimde öngördüğüne dair bir görüş birliği bulunmamaktadır.

## KAYNAKLAR:

- Conti M, Franciosi F. Acquisition of oocyte competence to develop as an embryo: integrated nuclear and cytoplasmic events. *Human Reproduction Update*. 01 Mayıs 2018;24(3):245-66.
- Rienzi L, Vajta G, Ubaldi F. Predictive value of oocyte morphology in human IVF: a systematic review of the literature. *Human Reproduction Update*. 01 Ocak 2011;17(1):34-45.
- Balaban B, Urman B. Effect of oocyte morphology on embryo development and implantation. *Reproductive BioMedicine Online*. Ocak 2006;12(5):608-15.
- Alpha Scientists in Reproductive Medicine and ESHRE Special Interest Group of Embryology, Balaban B, Brison D, Calderon G, Catt J, Conaghan J, vd. The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting. *Human Reproduction*. 01 Haziran 2011;26(6):1270-83.
- Wang WH. Developmental ability of human oocytes with or without birefringent spindles imaged by Polscope before insemination. *Human Reproduction*. 01 Temmuz 2001;16(7):1464-8.
- Montag M, Van Der Ven H. Oocyte assessment and embryo viability prediction: birefringence imaging. *Reproductive BioMedicine Online*. Ocak 2008;17(4):454-60.
- Braga DPDAF, Figueira RDCS, Queiroz P, Madaschi C, Iaconelli A, Borges E. Zona pellucida birefringence in vivo and in vitro matured oocytes. *Fertility and Sterility*. Kasım 2010;94(6):2050-3.
- Meseguer M, Herrero J, Tejera A, Hilligsoe KM, Ramsing NB, Remohi J. The use of morphokinetics as a predictor of embryo implantation. *Human Reproduction*. 01 Ekim 2011;26(10):2658-71.
- Wong CC, Loewke KE, Bossert NL, Behr B, De Jonge CJ, Baer TM, vd. Non-invasive imaging of human embryos before embryonic genome activation predicts development to the blastocyst stage. *Nat Biotechnol*. Ekim 2010;28(10):1115-21.
- Kirkegaard K, Agerholm IE, Ingerslev HJ. Time-lapse monitoring as a tool for clinical embryo assessment. *Human Reproduction*. 01 Mayıs 2012;27(5):1277-85.
- Ciray HN, Campbell A, Agerholm IE, Aguilar J, Chamaïyou S, Esbert M, vd. Proposed guidelines on the nomenclature and annotation of dynamic human embryo monitoring by a time-lapse user group. *Human Reproduction*. Aralık 2014;29(12):2650-60.
- Wang S, Chen L, Sun H. Interpretable artificial intelligence-assisted embryo selection improved single-blastocyst transfer outcomes: a prospective cohort study. *Reproductive BioMedicine Online* [İnternet]. 01 Aralık 2023 [a.yer 14 Mayıs 2025];47(6). Erişim adresi: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2023.103371>
- Sciorio R, Tramontano L, Greco PF, Greco E. Morphological assessment of oocyte quality during assisted reproductive technology cycle. *JBRA* [İnternet]. 2024 [a.yer 14 Mayıs 2025]; Erişim adresi: [https://www.jbra.com.br/trab/pub/download\\_trabalho.php?fileSource=/var/www/vhosts/jbra.com.br/media/trab/arq\\_5668&fileName=19%20-%202858%20-%20Morphological.pdf&id\\_trabalho=2362](https://www.jbra.com.br/trab/pub/download_trabalho.php?fileSource=/var/www/vhosts/jbra.com.br/media/trab/arq_5668&fileName=19%20-%202858%20-%20Morphological.pdf&id_trabalho=2362)
- Ozturk S. Selection of competent oocytes by morphological criteria for assisted reproductive technologies. *Molecular Reproduction Devel*. Ekim 2020;87(10):1021-36.
- Hatırnaz Ş, Ata B, Saynur Hatırnaz E, Dahan MH, Tananus S, Tan J, vd. Oocyte in vitro maturation: A systematic review. *tjod*. 21 Haziran 2018;15(2):112-25.
- Gilchrist RB, Lane M, Thompson JG. Oocyte-secreted factors: regulators of cumulus cell function and oocyte quality. *Human Reproduction Update*. 01 Nisan 2008;14(2):159-77.
- Warzych E, Lipinska P. Energy metabolism of follicular environment during oocyte growth and maturation. *J Reprod Dev*. 2020;66(1):1-7.
- Richani D, Dunning KR, Thompson JG, Gilchrist RB. Metabolic co-dependence of the oocyte and cumulus cells: essential role in determining oocyte developmental competence. *Human Reproduction Update*. 04 Ocak 2021;27(1):27-47.
- Rienzi L, Ubaldi FM, Iacobelli M, Minasi MG, Romano S, Ferrero S, vd. Significance of metaphase II human oocyte morphology on ICSI outcome. *Fertility and Sterility*. Kasım 2008;90(5):1692-700.
- Ebner T. Selection based on morphological assessment of oocytes and embryos at different stages of preimplantation development: a review. *Human Reproduction Update*. 01 Mayıs 2003;9(3):251-62.
- Sutter PD, Dozortsev D, Qian C, Dhont M. Oocyte morphology does not correlate with fertilization rate and embryo quality after intracytoplasmic sperm injection. *Human Reproduction*. 01 Mart 1996;11(3):595-7.
- Montag M, Schimming T, Köster M, Zhou C, Dorn C, Rösing B, vd. Oocyte zona birefringence intensity

- is associated with embryonic implantation potential in ICSI cycles. *Reproductive BioMedicine Online*. Ocak 2008;16(2):239-44.
23. Alpha Scientists in Reproductive Medicine and ESHRE Special Interest Group of Embryology, Balaban B, Brison D, Calderon G, Catt J, Conaghan J, vd. The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting. *Human Reproduction*. 01 Haziran 2011;26(6):1270-83.
  24. The Working Group on the update of the ESHRE/ALPHA Istanbul Consensus, Coticchio G, Ahlström A, Arroyo G, Balaban B, Campbell A, vd. The Istanbul consensus update: a revised ESHRE/ALPHA consensus on oocyte and embryo static and dynamic morphological assessment,. *Human Reproduction*. 28 Nisan 2025.
  25. Shaw-Jackson C, Thomas AL, Van Beirs N, Ameye L, Colin J, Bertrand E, vd. Oocytes affected by smooth endoplasmic reticulum aggregates: to discard or not to discard? *Arch Gynecol Obstet*. Temmuz 2016;294(1):175-84.

# Embriyonun Morfolojik Sınıflaması

*Süleyman EROL*<sup>1</sup>  
*Lale KARAKOÇ*<sup>2</sup>

## GİRİŞ

Üremeye Yardımcı Tedavilerin temel hedefleri; infertil çiftlerde gebeliğin ve canlı doğumun elde edilmesi, kalıtsal hastalık riskinin azaltılması ve belirli kalıtsal hastalıkların taşınmasının engellenmesidir. Bunların haricinde doku uyumu olan bir kardeşin dünyaya getirilmesi, üreme yeteneğinin korunması ve aile planlaması kapsamında gebeliğin ertelenmesi amacıyla da, üremeye yardımcı tedavilere başvurulmaktadır. Bu hedeflerin gerçekleştirilebilmesi, embriyonun dikkatle izlenmesini, hücrel yapıların ve gelişimsel özelliklerinin değerlendirilmesini ve böylece en yüksek gebelik potansiyeline sahip, en sağlıklı embriyonun seçilmesini gerekli kılmıştır (Şekil-1). Ancak bu izleme ve değerlendirme yöntemi, embriyoya zarar vermemeli; uygulanabilirliği yüksek, maliyet açısından etkin olmalı ve tedavi başarısını en üst düzeye çıkarmalıdır.

Embriyo seçimini zorunlu kılan bu gereklilik, beraberinde değerlendirme yöntemlerinin geliştirilmesini ve standartlaştırılmasını da gündeme getirmiştir. Bu yöntemler arasında, en yaygın ve uzun süredir kullanılan yaklaşım morfolojik değerlendirmedir. Embriyonun morfolojik özel-

liklerine dayanan bu yöntem; bölünme hızı, blastomer simetrisi, fragmentasyon oranı ve zona pellucida yapısı gibi kriterler temelinde gerçekleştirilmekte, gelişimsel zamanlama ile hücrel yapıların birlikte incelenmesini esas almaktadır. Son yıllarda zaman aralıklı görüntüleme sistemleri (ing. *time-lapse imaging*), metabolomik ve genomik analizler, besiyerindeki sekresyonların değerlendirilmesi ve yapay zekâ destekli embriyo skorlama sistemleri gibi daha gelişmiş yaklaşımlar da gündeme gelmiştir. Ancak bu yöntemlerin yüksek maliyeti, teknik altyapı gereksinimleri ve henüz tam anlamıyla standartlaştırılmamış olmaları yaygın klinik kullanımlarını sınırlamaktadır. Alternatif sistemler bazı açılardan morfolojik değerlendirmenin sınırlılıklarını ortaya koysa da uygulamadaki deneyim birikimi, erişilebilirliği, non-invaziv yapısı, kolay uygulanabilirliği ve laboratuvar rutinine entegrasyondaki pratikliği sayesinde günümüzde hâlâ birçok klinikte ilk basamak embriyo değerlendirme yöntemi olarak önemini korumaktadır.

Doğru embriyoyu seçebilmek amacıyla günümüze kadar birçok morfolojik kriter ve değerlendirme sistemi önerilmiştir<sup>1-3</sup>. Bu alanda çalışan bilimsel derneklerin katkılarıyla literatür gözden

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, T.C. Sağlık Bakanlığı Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üremeye Yardımcı Tedaviler Merkezi drsuleymanerol@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-4542-8225

<sup>2</sup> Prof. Dr., Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD., Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri, Üremeye Yardımcı Tedaviler Merkezi, lalekarakoc@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-7202-0305

Çıkarımlarımız şu şekilde özetlenebilir:

**Zigot aşamasında:** Pronükleus morfolojisi (sayı, NPB düzeni) ve sitoplazmik halo, embriyonun gelişim potansiyeli hakkında önemli ipuçları verir. 1PN veya mikro-PN'li embriyoların transferi, morfolojik gelişimi iyi ise düşünülebilirken,  $\geq 3$ PN embriyoların kullanımı **önerilmez**.

**Yarıklanma evresinde:** D2'de 4 hücreli, D3'te 8 hücreli,  $<10\%$  fragmantasyonlu ve mononükleer blastomerlere sahip embriyolar öncelikli tercihtir. Multinükleasyon (özellikle  $\geq 3$  nükleus) veya belirgin asimetrik bölünme, anöploidi riskini artırabilir.

**Blastokist aşamasında:** Genişleme seviyesi (evre 3-6), trofoektoderm (A-C derece) ve iç hücre kitlesi (A-C derece) kalitesi, canlı doğum oranlarıyla doğrudan ilişkilidir. D7'de blastokist oluşturan embriyolar dikkatle değerlendirilmelidir.

Etik bağlamda ise embriyo seçimi, yalnızca teknik bir süreç değil, aynı zamanda hasta özerkliği, aydınlatılmış onam ve embriyonun ahlaki statüsü gibi hassas konuları içerir. Hekimler, hastalarına kanıta dayalı, şeffaf ve özenli bir yaklaşım sunmalı; etik ikilemlerde tıp etiği uzmanına başvurarak multidisipliner konsültasyonlardan yararlanmalıdır.

Sonuç olarak, embriyo morfolojisinin doğru değerlendirilmesi, ÜYTE'nin başarısını optimize etmek için vazgeçilmezdir. Ancak morfolojik kriterler mutlak değildir; klinik ve etik bağlam, hasta özellikleri ve gelişen teknolojilerle birlikte yorumlanmalıdır. Gelecekte, yapay zekâ ve non-invazif genetik tarama yöntemlerinin entegrasyonu, embriyo seçimindeki sübjektifliği azaltarak bu alanda yeni ufuklar açabilir.

## KAYNAKLAR

- Balaban, B., Yakin, K. & Urman, B. Randomized comparison of two different blastocyst grading systems. *Fertil. Steril.* **85**, 559–563 (2006).
- Veeck, L. L. & Zaninovic, N. An atlas of human blastocysts. *An Atlas Hum. Blastocysts* (2003) doi:10.3109/9780203008935.
- Dokras, A., Sargent, I. L. & Barlow, D. H. Human blastocyst grading: an indicator of developmental potential? *Hum. Reprod.* **8**, 2119–2127 (1993).
- Consensus, T. W. G. on the update of the E. I. *et al.* The Istanbul consensus update: a revised ESHRE/ALPHA consensus on oocyte and embryo static and dynamic morphological assessment. *Hum. Reprod.* (2025) doi:10.1093/HUMREP/DEAF021.
- Gardner, D. K. & Schoolcraft, W. B. Culture and transfer of human blastocysts. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* **11**, 307–311 (1999).
- Gardner, D. K. & Schoolcraft, W. B. In vitro culture of human blastocysts. in *Towards Reproductive Certainty: Fertility and Genetics Beyond*. (eds. Jansen, R. & Mortimer, D.) 378–388 (Parthenon Publishing, 1999).
- Racowsky, C. *et al.* Standardization of grading embryo morphology. *J. Assist. Reprod. Genet.* **27**, 437 (2010).
- Racowsky, C. *et al.* Standardization of grading embryo morphology. *Fertil. Steril.* **94**, 1152–1153 (2010).
- Grading Scales | American Society for Reproductive Medicine | ASRM. <https://www.asrm.org/asrm-academy/asrm-academy-on-the-go/embryo-data-grading-evaluation/grading-scales/>.
- Hossain, A., Phelps, J., Agarwal, A., Sanz, E. & Mahadevan, M. A Review of The Society for Assisted Reproductive Technology Embryo Grading System and Proposed Modification. *Int. J. Fertil. Steril.* **10**, 141 (2016).
- Cuevas Saiz, I. *et al.* The Embryology Interest Group: updating ASEBIR's morphological scoring system for early embryos, morulae and blastocysts. *Med. Reprod. y Embriol. Clínica* **5**, 42–54 (2018).
- Ciray, H. N. *et al.* Proposed guidelines on the nomenclature and annotation of dynamic human embryo monitoring by a time-lapse user group. *Hum. Reprod.* **29**, 2650–2660 (2014).
- Balaban, B. *et al.* The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting. *Hum. Reprod.* **26**, 1270–1283 (2011).
- Liu, Y., Chapple, V., Roberts, P., Ali, J. & Matson, P. Time-lapse videography of human oocytes following intracytoplasmic sperm injection: Events up to the first cleavage division. *Reprod. Biol.* **14**, 249–256 (2014).
- Barberet, J. *et al.* Can novel early non-invasive biomarkers of embryo quality be identified with time-lapse imaging to predict live birth? *Hum. Reprod.* **34**, 1439–1449 (2019).
- Kljajic, M. *et al.* Zygote Diameter and Total Cytoplasmic Volume as Useful Predictive Tools of Blastocyst Quality. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* **83**, 97–105 (2023).
- Braude, P., Bolton, V. & Moore, S. Human gene expression first occurs between the four- and eight-cell stages of preimplantation development. *Nature* **332**, 459–461 (1988).
- Orevich, L. S. *et al.* Morphometric and morphokinetic differences in the sperm- and oocyte-originated pronuclei of male and female human zygotes: a time-lapse study. *J. Assist. Reprod. Genet.* **39**, 97–106 (2022).
- Otsuki, J. *et al.* Noninvasive embryo selection: kinetic analysis of female and male pronuclear development to predict embryo quality and potential to produce live

- birth. *Fertil. Steril.* **112**, 874–881 (2019).
20. Ezoe, K. *et al.* Spatiotemporal perturbations of pronuclear breakdown preceding syngamy affect early human embryo development: a retrospective observational study. *J. Assist. Reprod. Genet.* **39**, 75–84 (2022).
  21. Cavazza, T. *et al.* Parental genome unification is highly error-prone in mammalian embryos. *Cell* **184**, 2860–2877.e22 (2021).
  22. Scott, L., Alvero, R., Leondires, M. & Miller, B. The morphology of human pronuclear embryos is positively related to blastocyst development and implantation. *Hum. Reprod.* **15**, 2394–2403 (2000).
  23. Tesarik, J. & Greco, E. The probability of abnormal preimplantation development can be predicted by a single static observation on pronuclear stage morphology. *Hum. Reprod.* **14**, 1318–1323 (1999).
  24. Coticchio, G. *et al.* Focused time-lapse analysis reveals novel aspects of human fertilization and suggests new parameters of embryo viability. *Hum. Reprod.* **33**, 23–31 (2018).
  25. Mio, Y. & Maeda, K. Time-lapse cinematography of dynamic changes occurring during in vitro development of human embryos. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **199**, 660.e1–660.e5 (2008).
  26. Garello, C. *et al.* Pronuclear orientation, polar body placement, and embryo quality after intracytoplasmic sperm injection and in-vitro fertilization: further evidence for polarity in human oocytes? *Hum. Reprod.* **14**, 2588–2595 (1999).
  27. Ebner, T. *et al.* Presence, but not type or degree of extension, of a cytoplasmic halo has a significant influence on preimplantation development and implantation behaviour. *Hum. Reprod.* **18**, 2406–2412 (2003).
  28. Ezoe, K. *et al.* Cytoplasmic halo characteristics during fertilization and their implications for human preimplantation embryo development and pregnancy outcome. *Reprod. Biomed. Online* **41**, 191–202 (2020).
  29. Barberet, J. *et al.* Can novel early non-invasive biomarkers of embryo quality be identified with time-lapse imaging to predict live birth? *Hum. Reprod.* **34**, 1439–1449 (2019).
  30. Kemper, J. M., Liu, Y., Afnan, M., Mol, B. W. J. & Morbeck, D. E. What happens to abnormally fertilized embryos? A scoping review. *Reprod. Biomed. Online* **46**, 802–807 (2023).
  31. Barrie, A., Smith, R., Campbell, A. & Fishel, S. Optimisation of the timing of fertilisation assessment for oocytes cultured in standard incubation: lessons learnt from time-lapse imaging of 78 348 embryos. *Hum. Reprod.* **36**, 2840–2847 (2021).
  32. Araki, E. *et al.* Correlation between the pronucleus size and the potential for human single pronucleus zygotes to develop into blastocysts: 1pn zygotes with large pronuclei can expect an embryo development to the blastocyst stage that is similar to the development of 2pn zygotes. *J. Assist. Reprod. Genet.* **35**, 817–823 (2018).
  33. Kai, Y., Moriwaki, H., Yumoto, K., Iwata, K. & Mio, Y. Assessment of developmental potential of human single pronucleated zygotes derived from conventional in vitro fertilization. *J. Assist. Reprod. Genet.* **35**, 1377–1384 (2018).
  34. Kai, Y., Iwata, K., Iba, Y. & Mio, Y. Diagnosis of abnormal human fertilization status based on pronuclear origin and/or centrosome number. *J. Assist. Reprod. Genet.* **32**, 1589–1595 (2015).
  35. Wei, X. *et al.* Developmental trajectory of monopronucleated zygotes after in vitro fertilization when they include both male and female genomes. *Fertil. Steril.* **117**, 213–220 (2022).
  36. Itoi, F., Asano, Y., Shimizu, M., Honnma, H. & Murata, Y. Birth of nine normal healthy babies following transfer of blastocysts derived from human single-pronucleate zygotes. *J. Assist. Reprod. Genet.* **32**, 1401–1407 (2015).
  37. Hondo, S. *et al.* Clinical outcomes of transfer of frozen and thawed single blastocysts derived from nonpronuclear and monopronuclear zygotes. *Reprod. Med. Biol.* **18**, 278–283 (2019).
  38. Li, M. *et al.* Obstetric and neonatal outcomes after the transfer of vitrified-warmed blastocysts developing from nonpronuclear and monopronuclear zygotes: a retrospective cohort study. *Fertil. Steril.* **115**, 110–117 (2021).
  39. Currie, C. E. *et al.* The first mitotic division of human embryos is highly error prone. *Nat. Commun.* **2022** 131 **13**, 1–13 (2022).
  40. Capalbo, A. *et al.* Abnormally fertilized oocytes can result in healthy live births: improved genetic technologies for preimplantation genetic testing can be used to rescue viable embryos in in vitro fertilization cycles. *Fertil. Steril.* **108**, 1007–1015.e3 (2017).
  41. Canon, C. *et al.* Assessing the clinical viability of micro 3 pronuclei zygotes. *J. Assist. Reprod. Genet.* **40**, 1765–1772 (2023).
  42. Embryology, E. S. I. G. of & Medicine, A. S. in R. The Vienna consensus: report of an expert meeting on the development of art laboratory performance indicators. *Hum. Reprod. Open* **2017**, 1–17 (2017).
  43. Mutia, K. *et al.* The Frequency of Chromosomal Euploidy Among 3PN Embryos. *J. Reprod. Infertil.* **20**, 127 (2019).
  44. Yalçınkaya, E., Özay, A., Ergin, E. G., Öztel, Z. & Özörnek, H. Live birth after transfer of a tripronuclear embryo: An intracytoplasmic sperm injection as a combination of microarray and time-lapse technology. *Turkish J. Obstet. Gynecol.* **13**, 95 (2016).
  45. Bredbacka, P., Capalbo, A., Kananen, K., Picchetta, L. & Tomás, C. Healthy live birth following embryo transfer of a blastocyst of tetrapronuclear (4PN) origin: a case report. *Hum. Reprod.* **38**, 1700–1704 (2023).
  46. Lundin, K. & Ahlström, A. Quality control and standardization of embryo morphology scoring and viability markers. *Reprod. Biomed. Online* **31**, 459–471 (2015).
  47. Montag, M., Liebenthron, J. & Köster, M. Which morphological scoring system is relevant in human embryo development? *Placenta* **32**, S252–S256 (2011).
  48. Hardarson, T., Hanson, C., Sjögren, A. & Lundin, K. Human embryos with unevenly sized blastomeres have lower pregnancy and implantation rates: indications

- for aneuploidy and multinucleation. *Hum. Reprod.* **16**, 313–318 (2001).
49. Shebl, O. *et al.* The hare and the tortoise: extreme mitotic rates and how these affect live birth. *Reprod. Biomed. Online* **42**, 332–339 (2021).
  50. Kong, X. *et al.* The Relationship between Cell Number, Division Behavior and Developmental Potential of Cleavage Stage Human Embryos: A Time-Lapse Study. *PLoS One* **11**, e0153697 (2016).
  51. Pons, M. C. *et al.* Deconstructing the myth of poor prognosis for fast-cleaving embryos on day 3. Is it time to change the consensus? *J. Assist. Reprod. Genet.* **36**, 2299–2305 (2019).
  52. Milewski, R. *et al.* A predictive model for blastocyst formation based on morphokinetic parameters in time-lapse monitoring of embryo development. *J. Assist. Reprod. Genet.* **32**, 571–579 (2015).
  53. Cecchele, A., Cermisoni, G. C., Giacomini, E., Pinna, M. & Vigano, P. Cellular and Molecular Nature of Fragmentation of Human Embryos. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, Vol. 23, Page 1349 **23**, 1349 (2022).
  54. Johansson, M., Hardarson, T. & Lundin, K. There is a cutoff limit in diameter between a blastomere and a small anucleate fragment. *J. Assist. Reprod. Genet.* **20**, 309–313 (2003).
  55. Ahlstrom, A., Park, H., Bergh, C., Selleskog, U. & Lundin, K. Conventional morphology performs better than morphokinetics for prediction of live birth after day 2 transfer. *Reprod. Biomed. Online* **33**, 61–70 (2016).
  56. Holte, J. *et al.* Construction of an evidence-based integrated morphology cleavage embryo score for implantation potential of embryos scored and transferred on day 2 after oocyte retrieval. *Hum. Reprod.* **22**, 548–557 (2007).
  57. Racowsky, C. *et al.* National collection of embryo morphology data into Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcomes Reporting System: associations among day 3 cell number, fragmentation and blastomere asymmetry, and live birth rate. *Fertil. Steril.* **95**, 1985–1989 (2011).
  58. Puissant, F., Van Rysselberge, M., Barlow, P., Deweze, J. & Leroy, F. Embryo scoring as a prognostic tool in IVF treatment. *Hum. Reprod.* **2**, 705–708 (1987).
  59. Meseguer, M. *et al.* The use of morphokinetics as a predictor of embryo implantation. *Hum. Reprod.* **26**, 2658–2671 (2011).
  60. Ziebe, S. Morphometric analysis of human embryos to predict developmental competence. *Reprod. Fertil. Dev.* **26**, 55–64 (2013).
  61. Antczak, M. & Van Blerkom, J. Temporal and spatial aspects of fragmentation in early human embryos: possible effects on developmental competence and association with the differential elimination of regulatory proteins from polarized domains. *Hum. Reprod.* **14**, 429–447 (1999).
  62. Shenoy, C. C., Khan, Z., Coddington, C. C., Stewart, E. A. & Morbeck, D. E. Symmetry at the 4-Cell Stage Is Associated with Embryo Aneuploidy. *Reprod. Sci.* **28**, 3473–3479 (2021).
  63. Balakier, H. & Cadesky, K. The frequency and developmental capability of human embryos containing multinucleated blastomeres. *Hum. Reprod.* **12**, 800–804 (1997).
  64. Ergin, E. G. *et al.* Frequency of embryo multinucleation detected by time-lapse system and its impact on pregnancy outcome. *Fertil. Steril.* **102**, 1029–1033.e1 (2014).
  65. Talbot, A. L. *et al.* Binucleated embryos at the two-cell stage show higher blastocyst formation rates and higher pregnancy and live birth rates compared to non-multinucleated embryos. *Hum. Reprod. Open* **2022**, 1–11 (2022).
  66. Desai, N., Goldberg, J. M., Austin, C. & Falcone, T. Are cleavage anomalies, multinucleation, or specific cell cycle kinetics observed with time-lapse imaging predictive of embryo developmental capacity or ploidy? *Fertil. Steril.* **109**, 665–674 (2018).
  67. Iwata, K. *et al.* Analysis of compaction initiation in human embryos by using time-lapse cinematography. *J. Assist. Reprod. Genet.* **31**, 421–426 (2014).
  68. Gardner, D. K., Weissman, A., Howles, C. M. & Shoham, Z. Textbook of Assisted Reproductive Techniques: Volume 1: Laboratory Perspectives, Sixth Edition. *Textb. Assist. Reprod. Tech. Vol. 1 Lab. Perspect. Sixth Ed.* **1**, 1–350 (2023).
  69. Hung, T. Y. *et al.* Early blastulation of day 4 embryo correlates with the increased euploid rate of preimplantation genetic screening cycles. *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* **57**, 858–861 (2018).
  70. Desai, N. *et al.* Analysis of embryo morphokinetics, multinucleation and cleavage anomalies using continuous time-lapse monitoring in blastocyst transfer cycles. *Reprod. Biol. Endocrinol.* **12**, 1–10 (2014).
  71. Fishel, S. *et al.* Time-lapse imaging algorithms rank human preimplantation embryos according to the probability of live birth. *Reprod. Biomed. Online* **37**, 304–313 (2018).
  72. Coticchio, G. *et al.* Perturbations of morphogenesis at the compaction stage affect blastocyst implantation and live birth rates. *Hum. Reprod.* **36**, 918–928 (2021).
  73. Rienzi, L. *et al.* Oocyte, embryo and blastocyst cryopreservation in ART: systematic review and meta-analysis comparing slow-freezing versus vitrification to produce evidence for the development of global guidance. *Hum. Reprod. Update* **23**, 139–155 (2017).
  74. Capalbo, A. *et al.* Sequential comprehensive chromosome analysis on polar bodies, blastomeres and tropoblast: insights into female meiotic errors and chromosomal segregation in the preimplantation window of embryo development. *Hum. Reprod.* **28**, 509–518 (2013).
  75. Roque, M. *et al.* Fresh embryo transfer versus frozen embryo transfer in in vitro fertilization cycles: a systematic review and meta-analysis. *Fertil. Steril.* **99**, 156–162 (2013).
  76. Schoolcraft, W. B. *et al.* Blastocyst culture and transfer: Analysis of results and parameters affecting outcome in two in vitro fertilization programs. *Fertil. Steril.* **72**, 604–609 (1999).
  77. Gardner, D. & Schoolcraft, W. B. In vitro culture of

- human blastocysts. in *TOWARDS REPRODUCTIVE CERTAINTY* (eds. Jansen, R. & Mortimer, D.) 378–388 (PARTHENON PUBLISHING GROUP LTD, 1999).
78. Pierson, H. E., Invik, J., Meriano, J. & Pierson, R. A. A novel system for rapid conversion of Gardner embryo grades to linear scale numeric variables. *Reprod. Biomed. Online* **46**, 808–818 (2023).
  79. Hammond, E. R., Foong, A. K. M., Rosli, N. & Morbeck, D. E. Should we freeze it? Agreement on fate of borderline blastocysts is poor and does not improve with a modified blastocyst grading system. *Hum. Reprod.* **35**, 1045–1053 (2020).
  80. Saiz, I., Gatell, M., Vargas, M., ... A. M.-M. R. y & 2018, undefined. The Embryology Interest Group: updating ASEBIR's morphological scoring system for early embryos, morulae and blastocysts. *Elsevier*.
  81. Macklon, N. S., Stouffer, R. L., Giudice, L. C. & Fauser, B. C. J. M. The Science behind 25 Years of Ovarian Stimulation for in Vitro Fertilization. *Endocr. Rev.* **27**, 170–207 (2006).
  82. Bourdon, M., ... K. P.-C.-H. & 2019, undefined. Day 5 versus Day 6 blastocyst transfers: a systematic review and meta-analysis of clinical outcomes. *Acad. Bourdon, K Pocate-Cheriet, A Finet Bantel, V Grzegorzczuk-Martin, A Amar HoffetHuman Reprod.* 2019•*academic.oup.com*.
  83. Murata, Y. *et al.* Freeze–thaw programmes rescue the implantation of day 6 blastocysts. *Reprod. Biomed. Online* **11**, 428–433 (2005).
  84. Coticchio, G., Ezoe, K., Lagalla, C., ... C. Z.-H. & 2023, undefined. The destinies of human embryos reaching blastocyst stage between Day 4 and Day 7 diverge as early as fertilization. *Acad. Coticchio, K Ezoe, C Lagalla, C Zacà, A Borini, K Katoh. Reprod.* 2023•*academic.oup.com*.
  85. Tiegs, A., Sun, L., ... G. P.-H. & 2019, undefined. Worth the wait? Day 7 blastocysts have lower euploidy rates but similar sustained implantation rates as Day 5 and Day 6 blastocysts. *Acad. Tiegs, L Sun, G Patounakis, RT Scott JrHuman Reprod.* 2019•*academic.oup.com*.
  86. Lane, S., Reed, L., ... W. S.-R. B. & 2022, undefined. Euploid day 7 blastocysts of infertility patients with only slow embryo development have reduced implantation potential. *Elsevier*.
  87. Du, T. *et al.* Fertility and neonatal outcomes of embryos achieving blastulation on Day 7: are they of clinical value? *Acad. Du, Y Wang, Y Fan, S Zhang, Z Yan, W Yu, Q Xi, Q Chen, BW Mol, Q Lyu, Y KuangHuman Reprod.* 2018•*academic.oup.com* **33**, 1038–1051 (2018).
  88. Bakkensen, J. B. *et al.* Association between blastocyst morphology and pregnancy and perinatal outcomes following fresh and cryopreserved embryo transfer. *J. Assist. Reprod. Genet.* **36**, 2315–2324 (2019).
  89. Subira, J. *et al.* Grade of the inner cell mass, but not trophoctoderm, predicts live birth in fresh blastocyst single transfers. *Hum. Fertil.* **19**, 254–261 (2016).
  90. Zou, H. *et al.* Blastocyst quality and reproductive and perinatal outcomes: a multinational multicentre observational study. *Acad. Zou, JM Kemper, ER Hammond, F Xu, G Liu, L Xue, X Bai, H Liao, S Xue, S Zhao, L XiaHuman Reprod.* 2023•*academic.oup.com* **38**, 2391–2399 (2023).
  91. Storr, A., Bilir, E., Cooke, S., ... D. G.-R. B. & 2019, undefined. Fine-tuning blastocyst selection based on morphology: a multicentre analysis of 2461 single blastocyst transfers. *Elsevier*.
  92. Abbeel, E. Van den, Balaban, B., ... S. Z.-R. & 2013, undefined. Association between blastocyst morphology and outcome of single-blastocyst transfer. *Elsevier*.
  93. Licciardi, F., McCaffrey, C., Oh, C., sterility, C. S.-S.-F. and & 2015, undefined. Birth weight is associated with inner cell mass grade of blastocysts. *Elsevier*.
  94. Open, D. M.-H. R. & 2017, undefined. Blastocyst culture in the Era of PGS and FreezeAlls: Is a 'C'a failing grade? *Acad. MorbeckHuman Reprod. Open,* 2017•*academic.oup.com* 1–6 (2017) doi:10.1093/hropen/hox017.
  95. Kemper, J. M. *et al.* Should we look for a low-grade threshold for blastocyst transfer? A scoping review. *Reprod. Biomed. Online* **42**, 709–716 (2021).
  96. Forman, E. *et al.* Comprehensive chromosome screening alters traditional morphology-based embryo selection: a prospective study of 100 consecutive cycles of planned fresh. *Elsevier*.
  97. Capalbo, A. *et al.* Correlation between standard blastocyst morphology, euploidy and implantation: an observational study in two centers involving 956 screened blastocysts. *Acad. Capalbo, L Rienzi, D Cimadomo, R Maggiulli, T Elliott, G Wright, ZP Nagy, FM UbaldiHuman Reprod.* 2014•*academic.oup.com* **29**, 1173–1181 (2014).
  98. Minasi, M. G. *et al.* Correlation between aneuploidy, standard morphology evaluation and morphokinetic development in 1730 biopsied blastocysts: a consecutive case series study. *Hum. Reprod.* **31**, 2245–2254 (2016).
  99. Kato, K. *et al.* Does embryo categorization by existing artificial intelligence, morphokinetic or morphological embryo selection models correlate with blastocyst euploidy rates? *Reprod. Biomed. Online* **46**, 274–281 (2023).
  100. Bamford, T., Easter, C., Montgomery, S., ... R. S.-H. & 2023, undefined. A comparison of 12 machine learning models developed to predict ploidy, using a morphokinetic meta-dataset of 8147 embryos. *Acad. Bamford, C Easter, S Montgomery, R Smith, RK Dhillon-Smith, A Barrie, A CampbellHuman Reprod.* 2023•*academic.oup.com*.
  101. Ma, B. X., Yang, L., Tian, Y., Jin, L. & Huang, B. Cytoplasmic strings between ICM and mTE are a positive predictor of clinical pregnancy and live birth outcomes: A time-lapse study. *Front. Med.* **9**, (2022).
  102. Eastick, J., Venetis, C., Cooke, S. & Chapman, M. The presence of cytoplasmic strings in human blastocysts is associated with the probability of clinical pregnancy with fetal heart. *J. Assist. Reprod. Genet.* **38**, 2139–2149 (2021).
  103. Busnelli, A., Dallagiovanna, C., Reschini, M., sterility, A. P.-F. and & 2019, undefined. Risk factors for monozygotic twinning after in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Elsevier*.

104. Kadam, N., Woodhead, G., Kellam, L., ... A. C.-J. of clinical & 2023, undefined. Odds and predictors of monozygotic twinning in a multicentre cohort of 25,794 IVF cycles. *mdpi.com* N Kadam, G Woodhead, L Kellam, A Campbell, K Jayaprasadan *Journal Clin. Med.* 2023 • *mdpi.com* **12**, 2593 (2023).
105. Yin, H. *et al.* The effects of blastocyst morphological score and blastocoele re-expansion speed after warming on pregnancy outcomes. *Clin. Exp. Reprod. Med.* **43**, 31 (2016).
106. Shu, Y. *et al.* The value of fast blastocoele re-expansion in the selection of a viable thawed blastocyst for transfer. *Fertil. Steril.* **91**, 401–406.
107. Loutradi, K. E. *et al.* Cryopreservation of human embryos by vitrification or slow freezing: a systematic review and meta-analysis. *Fertil. Steril.* **90**, 186–193 (2008).
108. Coutinho, A. R. S. *et al.* Morphological changes in mouse embryos cryopreserved by different techniques. *Microsc. Res. Tech.* **70**, 296–301 (2007).
109. Homayoun, H., Zahiri, S., Jahromi, H., Dehnavi, H. & Student, P. D. Morphological and morphometric study of early-cleavage mice embryos resulting from in vitro fertilization at different cleavage stages after vitrification. *Iran. J. Vet. Res.* (2016) doi:10.22099/IJVR.2016.3605.
110. Alteri, A. *et al.* Revisiting embryo assisted hatching approaches: a systematic review of the current protocols. *J. Assist. Reprod. Genet.* **35**, 367 (2018).
111. Coello, A. *et al.* Analysis of the morphological dynamics of blastocysts after vitrification/warming: defining new predictive variables of implantation. *Fertil. Steril.* **108**, 659–666.e4 (2017).
112. Yoneyama, M. *et al.* Blastocyst re-expansion rate immediately after warming is a strong dynamic indicator of embryo quality. *Reprod. Biomed. Online* **0**, 104989 (2025).
113. Liehman, P. & Fulka, J. [Relation between the quality of cattle embryos after thawing and the pregnancy rate after their transfer]. *Vet. Med. (Praha)*. (1986).
114. Guerif, F. *et al.* Parameters guiding selection of best embryos for transfer after cryopreservation: A reappraisal. *Hum. Reprod.* **17**, 1321–1326 (2002).
115. Zheng, X. *et al.* Viability of frozen-thawed human embryos with one-two blastomeres lysis. doi:10.1007/s10815-008-9224-3.
116. Cimadomo, D. *et al.* How should the best human embryo in vitro be? Current and future challenges for embryo selection. *Minerva Obstet. Gynecol.* **76**, 159–173 (2023).
117. Ziebe, S. *et al.* Embryo quality and developmental potential is compromised by age. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* **80**, 169–174 (2001).
118. Kuznyetsova, I., Kuznyetsov, V., Bałakier, H. & Librach, C. Selecting Developmentally Competent Human Blastocysts: From Basic Morphological Assessment to Morphokinetics and Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidy Iryna Scienti fi c Journal of Biology. (2020).

# ART'deki Yasal Sorumluluklar ve Nasıl Önlem Alınır?

*Samet BAYRAK<sup>2</sup>*  
*Cengiz BAYRAM<sup>3</sup>*

## GİRİŞ

Tüp bebek (IVF) uygulamaları son zamanlarda dünyada ve ülkemizde son derece yaygın olarak uygulanan bir tıbbi müdahaledir. Bu müdahalenin de uygulanırken hukuka uygun olarak uygulanması temel koşuldur. Hukuka uygun tıbbi müdahalelerde bazı koşullar vardır. Bu koşullardan bir tanesinin dahi olmaması o müdahaleyi hukuksuz kılar ve bu nedenle hukuki ve cezai sorumlulukları beraberinde getirir.

**Üreme hücreleri :** Her ne kadar ait oldukları kişiden kopsa da o kişinin kişilik haklarının bir parçasıdır.

**Embriyo:** Kadın ve erkeğin üreme hücreleri ile oluştuğu için her ikisinin ortak değeridir. Fakat üreme hücrelerinin birleşmesiyle oluşan embriyo; doğana kadar kişi statüsünde olmasa da anne ve babasından ayrı, onların mal varlığı haklarından öte bir canlı, nidasyon ve implantasyonundan itibaren yaşama hakkına sahip bir varlık.

Döllenme anından itibaren de insan onuruna yakışır bir şekilde korunması gereken bir insan adayıdır.

- **Dondurulan embriolar** yönetmelik m: 18/13 gereği 5 yıl saklanabilmektedir.

- m: 18/12 gereği
- Eşlerden her ikisinin rızası alınarak embriolar merkezde en fazla 5 yıl saklanır
- 5 yıldan fazla saklanması bakanlığın iznine tabidir.
- Eşlerin talebi
- Boşanmaları, bir tanesinin ölümü
- Yıllık protokolün yenilenmemesi sonucunda
- Yahut belirlenen sürenin sona ermesi sonunda embriolar üreme merkezi müdürlüğünce kurulacak komisyon tarafından tutanakla imha edilir.

Aşağıda Belirtilen Tıbbi Zorunluluk Halleri Dışında Üreme Hücreleri ve Gonad Dokularının Saklanması Yasaktır.

### Erkeklerde

- Cerrahi yöntemlerle sperm elde edilmesi halinde
- Kemoterapi ve radyoterapi gibi gonad hücrelerine zarar verebilecek tedaviler öncesi
- Üreme fonksiyonlarının kayıp edilmesine yol açacak ameliyatlara (testislerin alınması) öncesi
- Çok az sayıda sperm olması (Kriptozoospermi)

<sup>1</sup> In Vitro Fertilizasyon

<sup>2</sup> Op. Dr., Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı, TJOD Yönetim Kurulu Üyesi, bayraksamet27@hotmail.com

<sup>3</sup> Uzm. Dr. Av., Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı, Avukat, Özel Hukuk Bilim Uzmanı, Dr Hukuk Ofisi, sedefkarsedef@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0002-0256-5211

testlerinin yapılmaması gibi durumlar, yanlış tedavi planlaması anlamına gelir(5).

### Yanlış İlaç Kullanımı

Tüp bebek tedavisi sırasında kullanılan ilaçların yanlış uygulanması, yanlış dozda verilmesi veya ilaçların karıştırılması, tedavi sürecine zarar verebilir. Bu, hem embriyo gelişimini hem de annenin sağlığını olumsuz etkileyebilir. Ayrıca ilaçların alerjik ve advers reaksiyon yapma özellikleri de olabilir. Bu tür etkilerin yasal mevzuatlar çerçevesinde Sağlık Bakanlığına bildirilmesi gerekir(5).

### Yumurta Alımında Yaşanan Sorunlar

Yumurta Toplanması Esnasında Kanama Sonucu DIC Gelişmesi Extremitte Kaybı ile giden vakamızda, Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı IVF için yumurta toplama esnasında damar yaralanmasına sebep olup bunu farketmemiş ve uzun süren kanama sonucu hastada DIC tablosu gelişmiş, daha sonra da emboli gelişen hastada extremitede kayıp yaşanmıştır. Burada işlem sonrası kontrol yapmama ve kanama takibi yeterli yapılmamıştır. Bu nedenle bu hastaların özellikle kanama yönünden takibi özen yükümlülüğü çerçevesinde değerlendirilir.

## SONUÇ

IVF tedavisi ülkemizde son derece yaygın olarak kullanılan bir infertilite çözüm aracıdır. Her ne kadar birçok faydayı beraberinde getirmekle beraber her tıbbi müdahalede olduğu gibi birçok riski de beraberinde getirmektedir. Bu tedavi bakanlıkça yetkilendirilmiş ve sertifikası olan Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanlarınca, bakanlıkça izin verilmiş IVF merkezlerinde yapılması gerekir. Bu tedavi yöntemi yapılırken kişinin başta evli olması ve doğal yöntemlerle belli bir süre geçmesine rağmen bebek sahibi olamaması gerekir. Bu tedaviyi kabul eden eşlerin her ikisinin de Hasta Hakları Yönetmeliğinin 15. Maddesine uygun bilgilendirilmesi ve bu uygu-

lamanın genel kabul görmüş tıp standartlarına uygun olması gerekir. Bu kriterlere uyulmadığı takdirde hekim cezai ya da hukuki sorunları olacaktır. Her tıbbi müdahale gibi IVF işlemleri de riskli müdahalelerdendir. Bu nedenle dikkatli olunması gereken müdahalelerden biridir.

## KAYNAKLAR

1. Bayram C. Tıbbi müdahalelerde danışım(Konsültasyon (Yüksek Lisans Tezi) Gaziantep. Hasan Kalyoncu Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü; 2020.
2. Resmi Gazete: Üremeye Yardımcı Tedavi Uygulamaları Ve Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezleri Hakkında Yönetmelik, 30.09.2014 Resmî Gazete Sayısı: 29135.
3. Arpacıoğlu M. Tüp Bebek Merkezlerinin Sözleşmesel Sorumluluğu (Yüksek Lisans Tezi) İstanbul. Bahçeşehir Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü; 2020.
4. Resmi Gazete: Hasta Hakları Yönetmeliği, 01.08.1998 Resmî Gazete Sayısı: 23420
5. Civelek E. Tüp bebek-tedavisi sırasında karsımıza en çok çıkan malpraktis-hatalı-tıbbi uygulamalar-davaları-bu-durumlarda-hukuken-yapılması. gerkenler(İnternet)Yönetmelik,Erişim Tarihi. 26-07-2025)adresi: <https://www.ebrucivelekcin.av.tr/blog/tup-bebek-tedavisi-sirasinda-karsimiza-en-cok-cikan-malpraktis-hatali-tibbi-uygulamalar-davaları-bu-durumlarda-hukuken-yapılması-gerekenler.html>

# Üreme Tıbbının Geleceği

*Bahar USLU<sup>1</sup>*

## GİRİŞ

Burada tıbbın kendinden çok üreme tıbbı teknolojisinin gelişiminden söz edilmektedir. İnsanla ilgili her yeni teknolojide olduğu gibi aşağıda söz edilen henüz yayınlanmış uzaktan kontrol edilebilen dijital ICSI sistemleriyle oluşturulan ilk doğumun haberi ya da kadim ırkların yeniden canlandırılma imkânı gibi örnekler bu teknolojinin hızını gösteriyor, merak uyandırıyor. İnsan protein atlasının yapıldığı bu günlerde yeni bir tanım olarak Restoratif Üreme Tıbbı (RRM) üreme işlev bozukluğunun altında yatan nedenleri belirlemek ve tedavi etmek için kapsamlı bir yaklaşım olarak ortaya çıkıyor ve bazı çiftler için ART'ye daha az invaziv ve potansiyel olarak daha etkili bir alternatif sunuyor. Mitokondriyal replasman tedavisi, çoğul aile ve yapay zekâ kullanımı gibi yeni teknolojilerle ilgili etik hususlar tartışılmaya ve değerlendirilmeye devam ediyor olsa da genel olarak, üreme tıbbı teknolojileri hızla gelişiyor ve doğurganlık tedavisine daha bütünsel bir yaklaşıma güçlü bir şekilde umut sunuyor. (1)

## GENOMİK TIP VE KİŞİSELLEŞTİRİLMİŞ TEDAVİLER

Kısırlık tedavisindeki en umut verici ilerleme alanlarından biri genetik yapının analiz edildiği genomik tıp ile kişiselleştirilmiş tedavilerin birlikte uygulanmasıdır. Bu kişiselleştirilmiş yaklaşım, kısırlık tedavilerinin etkinliğini artıracak ve komplikasyon riskini azaltacak gibi görünüyor. Günümüzde gen tabancası tedavileri ve genomik tarama testleri daha erişilebilir hale geldi. Preimplantasyon genetik testi ile de (PGT), embriyolardaki genetik anormalliklerin daha doğru bir şekilde tespit edilmesini sağlayan önemli gelişmeler görüldü. Epigenetik yeniden programlama çalışmaları ya da kişiselleşmiş tedavilerin implantasyon için sağlıklı embriyoların seçilmesini sağlayarak başarılı gebelik şansını artırdığı belirtiliyor. Bireysel kişiye özgün tedaviler önümüzdeki yıllarda en hızlı artacak sektör gibi görünüyor. (2-4)

## Kök Hücre ve organoidler

Kök hücre tedavisi, kısırlık için çığır açan bir tedavi seçeneği olarak ortaya çıkıyor. Kök hücrelerin üreme dokularını yenileme ve onarma potansiyeli ile daha önce tedavi edilemez olduğu düşünülen rahatsızlıklara sahip bireyler için

<sup>1</sup> Prof. Dr., ABD Eğitim Komisyonu, bahar.uslu.md.phd@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-3378-2566  
DOI: 10.37609/akya.3886. c5119

tırmalar devam ettikçe ve yenilikler ortaya çıkıkça, doğurganlık tedavilerinin geleceği giderek daha umut verici görünüyor. Kısırlıkla mücadele edenler için bu gelişmeler, onları ebeveynlik hayallerine yaklaştıran bir umut ışığını temsil ediyor. Teknolojinin, kişiselleştirilmiş tıbbın ve bütünsel bakımın entegrasyonu, doğurganlık tedavisinde daha parlak ve daha başarılı bir geleceğe giden yolu açıyor.

**Çıkar Çatışması:** Kamu, ticari veya kâr amaçlı gütmeyen sektörlerdeki fonlama kuruluşlarından herhangi bir özel hibe alınmamıştır. Herhangi bir çıkar çatışması beyan edilmemiş ve bu bölüm yapay zekâ ile oluşturulmamıştır.

**Yazarın notu:** 16 yıl önce kariyerimin başlangıcında yazdığım ilk kitap bölümünde “geçmişte makro anatomi ile yapılan teşhis şimdi laboratuvar metodlarıyla yapılırken gelecekte hücreler arası iletişimden söz edeceğiz” gibi bir öngöründe bulunmuştum. Güzel bir tesadüf akabinde hücre iletişim anlattığım kitap bölümleri ve şimdi de burada geleceğe ait öngörülerimi paylaşma fırsatı bulduğum için sayın editöre teşekkür ederim. (38)

## KAYNAKLAR

1. Uslu B. Perspective Chapter: What About Embryo's Right? *Embryology update, Intechopen*. Edited by Bin Whu, Open accesses peer-reviewed chapter online first Submitted: June 2nd, 2022, reviewed: July 26th, 2022, Published: August 25th, 2022DOI: 10.5772/intechopen.106781
2. Zhu W, Meng J, Li Y, Gu L, Liu W, Li Z, Shen Y, Shen X, Wang Z, Wu Y, Wang G, Zhang J, Zhang H, Yang H, Dong X, Wang H, Huang X, Sun Y, Li C, Mu L, Liu Z. *Cell*. Comparative proteomic landscapes elucidate human preimplantation development and failure.2025 Feb 6;188(3):814-831.e21. doi: 10.1016/j.cell.2024.12.028. Epub 2025 Jan 23. PMID: 39855199
3. Uslu B, Dioguardi CC, Haynes M, Miao D, Kurus M, Hoffman G, Johnson J. Quantifying growing versus non-growing ovarian follicles in the mouse. *J Ovarian Res*. 2017 Jan 13; 10(1); 3. Doi: 10.1186/s13048-016-0296-x.
4. Kyrgiafini MA, Katsigianni M, Giannoulis T, Sarafidou T, Chatziparasidou A, Mamuris Z Integrative Analysis of Whole-Genome and Transcriptomic Data Reveals Novel Variants in Differentially Expressed Long Non-coding RNAs Associated with Asthenozoospermia. *Noncoding RNA*. 2025 Jan 14;11(1):4. doi: 10.3390/ncrna11010004.PMID: 39846682
5. Nishimura T, Takebe T. Synthetic human gonadal tissues for toxicology. *Reprod Toxicol*. 2024 Jun;126:108598. doi: 10.1016/j.reprotox.2024.108598. Epub 2024 Apr 23. PMID: 38657700
6. Galton G, Zarandi NP, Deebel NA, Zhang S, Cornett O, Lyalin D, Pettenati MJ, Lue Y, Wang C, Swerdloff R, Shupe TD, Bishop C, Stogner K, Kogan SJ, Howards S, Atala A, Sadri-Ardekani H. In Vitro Generation of Haploid Germ Cells from Human XY and XXY Immature Testes in a 3D Organoid System. *Bioengineering* (Basel). 2024 Jul 3;11(7):677. doi: 10.3390/bioengineering11070677.PMID: 39061759
7. Roy MC, Malo MF, Morel-Laforce T, Ravitsky V, Laberge AM. Towards a Responsible Implementation of NIPT as a First-Tier Test in Canada: Decision-Makers' Perspectives. *Prenat Diagn*. 2025 Apr;45(4):453-463. doi: 10.1002/pd.6753. Epub 2025 Jan 31.PMID: 39891168
8. Liu S, Liu Y, Gu Y, Lin X, Zhu H, Liu H, Xu Z, Cheng S, Lan X, Li L, Huang M, Li H, Nielsen R, Davies RW, Albrechtsen A, Chen GB, Qiu X, Jin X, Huang S. Utilizing non-invasive prenatal test sequencing data for human genetic investigation. *Cell Genom*. 2024 Oct 9;4(10):100669. doi: 10.1016/j.xgen.2024.100669. PMID: 39389018
9. An L, Liu Y, Liu Y. Organ-on-a-Chip Applications in Microfluidic Platforms. *Micromachines* (Basel). 2025 Feb 10;16(2):201. doi: 10.3390/mi16020201.PMID: 40047688
10. Chen K, Yang H, Cai R Microfluidics for Nanomedicine Delivery. *ACS Biomater Sci Eng*. 2025 Feb 10;11(2):774-783. doi: 10.1021/acsbomaterials.4c02052. Epub 2025 Jan 8. PMID: 39772433
11. Xiang N. Microfluidics innovations in biomedical applications 2024. *Electrophoresis*. 2024 Jul;45(13-14):1111. doi: 10.1002/elps.202400105. Epub 2024 Jun 7. PMID: 38845526
12. Uslu B. Editor. *Cytokines and Disease*, Nova Publications 2022 ISBN-13:979-8-88697-322-8
13. Soto OB, Ramirez CS, Koyani R, Rodriguez-Palmares IA, Dirmeyer JR, Grajeda B, Roy S, Cox MB. Structure and function of the TPR-domain immunophilins FKBP51 and FKBP52 in normal physiology and disease. *J Cell Biochem*. 2024 Dec;125(12):e30406. doi: 10.1002/jcb.30406. Epub 2023 Apr 23. PMID: 37087733
14. Sarkar P, Moore M, Ozmen A, Cetinkaya-Un B, Julie V, Imudia AN, Lockwood CJ, Kayisli UA, Guzeloglu-Kayisli O. Enhanced ovarian FKBP51 expression is associated with ovarian aging: a molecular insight for age-related fertility in women. *F S Sci*. 2025 Jan 19:S2666-335X(25)00004-7. doi: 10.1016/j.xfss.2025.01.004. Online ahead of print. PMID: 39837475
15. Saftić Martinović L, Mladenčić T, Lovrić D, Ostojić S, Dević Pavlić S. Decoding the Epigenetics of Infertility: Mechanisms, Environmental Influences, and Therapeutic Strategies. *Epigenomes*. 2024 Sep 5;8(3):34. doi:

- 10.3390/epigenomes8030034.PMID: 39311136
16. Dutta S, Sengupta P, Mottola F, Das S, Hussain A, Ashour A, Rocco L, Govindasamy K, Rosas IM, Roychoudhury S. Crosstalk Between Oxidative Stress and Epigenetics: Unveiling New Biomarkers in Human Infertility. *Cells*. 2024 Nov 7;13(22):1846. doi: 10.3390/cells13221846.PMID: 39594595
  17. Brännström M, Adashi EY, Wu JH, Tsiartas P, Racowsky C. Uterus Transplantation: The Translational Evolution of a Clinical Breakthrough. *Physiology* (Bethesda). 2024 Nov 1;39(6):0. doi: 10.1152/physiol.00011.2024. Epub 2024 Jul 2. PMID: 38954427
  18. Mendilcioglu I, Dogan NU, Ozkan O, Bahceci M, Boyunukalin K, Dogan S, Ozkan O. Pregnancy management and outcome after uterus transplantation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2023 Sep;62(3):328-335. doi: 10.1002/uog.26134.PMID: 36468688
  19. Loret de Mola JR. Laparoscopic Robotic Assisted Surgery in Reproductive Medicine. *Arch Med Res*. 2024 Dec;55(8):103137. doi: 10.1016/j.arcmed.2024.103137. Epub 2024 Nov 27. PMID: 39602872
  20. Mapari SA, Shrivastava D, Bedi GN, Pradeep U, Gupta A, Kasat PR, Sachani P Revolutionizing Reproduction: The Impact of Robotics and Artificial Intelligence (AI) in Assisted Reproductive Technology: A Comprehensive Review. *Cureus*. 2024 Jun 24;16(6): e63072. doi: 10.7759/cureus.63072. eCollection 2024 Jun. PMID: 39055478
  21. Pantos K, Maziotis E, Trypidi A, Grigoriadis S, Agapitou K, Pantou A, Nikolettos K, Kokkini G, Sfakianoudis K, Pomeroy KO, Simopoulou M. The Effect of Open and Closed Oocyte Vitrification Systems on Embryo Development: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2024 Apr 30;13(9):2651. doi: 10.3390/jcm13092651.PMID: 38731179
  22. Segers I, Mateizel I, Wouters K, Van Moer E, Anckaert E, De Munck N, De Vos M. Ovarian Tissue Oocyte-In Vitro Maturation for Fertility Preservation. *J Vis Exp*. 2024 May 17;(207). doi: 10.3791/65255.PMID: 38829044
  23. Chandla A, Sharma N, Vyas K, Mahajan H, Dutt V, Bhavsar A, Tripathi K, Ota S, Tripathi A. Comparative Efficacy of Ayurveda Treatment Regimen and Letrozole along with Yoga Module in the Management of Unexplained and Anovulatory Female Infertility: Study Protocol for a Randomized Controlled Trial. *Complement Med Res*. 2025;32(1):84-93. doi: 10.1159/000542655. Epub 2024 Dec 19. PMID: 39701058
  24. Servais V, Habran C, Masson V, Nisolle M, Henry L. [Prevention of infertility : recognizing and targeting numerous risk factors]. *Rev Med Liege*. 2024 Jun;79(5-6):442-447.PMID: 38869137
  25. Meiksin R, Lewandowska M, Scott RH, Palmer M, McCarthy O, Salaria N, Lohr PA, Shawe J, French RS, Wellings K; SACHA Study Team. Patient and health professional attitudes towards the use of telemedicine for abortion care in Britain: Findings from the SACHA study. *Digit Health*. 2024 Nov 3;10:20552076241288717. doi: 10.1177/20552076241288717. eCollection 2024 Jan-Dec. PMID: 39502487
  26. Parsons JA, Romanis EC “All hands-on deck”: a qualitative study of safeguarding and the transition to telemedical abortion care in England and Wales. *Soc Sci Med*. 2024 May;348:116835. doi: 10.1016/j.socscimed.2024.116835. Epub 2024 Mar 28. PMID: 38626482
  27. Mendizabal-Ruiz G, Chavez-Badiola A, Hernández-Morales E, Murray A, Alikani M, Cohen J, et al. A digitally controlled, remotely operated ICSI system: case report of the first live birth. *Reprod Biomed Online*. 2025 Apr 9
  28. Villalba A Artificial Gametes and Human Reproduction in the 21st Century: An Ethical Analysis. *Reprod Sci*. 2024 Aug;31(8):2174-2183. doi: 10.1007/s43032-024-01558-z. Epub 2024 May 23. PMID: 38780744
  29. Kobayashi M, Kobayashi M, Odajima J, Shioda K, Hwang YS, Sasaki K, Chatterjee P, Kramme C, Kohman RE, Church GM, Loehr AR, Weiss RS, Jüppner H, Gell JJ, Lau CC, Shioda T. Expanding homogeneous culture of human primordial germ cell-like cells maintaining germline features without serum or feeder layers. *Stem Cell Reports*. 2022 Mar 8;17(3):507-521. doi: 10.1016/j.stemcr.2022.01.012. Epub 2022 Feb 10. PMID: 35148847
  30. Perri AR, Mitchell KJ, Mouton A, Álvarez-Carretero S, Hulme-Beaman A, Haile J, Jamieson A, Meachen J, Lin AT, Schubert BW, Ameen C, Antipina EE, Bover P, Brace S, Carmagnini A, Carøe C, Samaniego Castruita JA, Chatters JC, Dobney K, Dos Reis M, Evin A, Gaubert P, Gopalakrishnan S, Gower G, Heiniger H, Helgen KM, Kapp J, Kosintsev PA, Linderholm A, Ozga AT, Presslee S, Salis AT, Saremi NF, Shew C, Skerry K, Taranenko DE, Thompson M, Sablin MV, Kuzmin YV, Collins MJ, Sinding MS, Gilbert MTP, Stone AC, Shapiro B, Van Valkenburgh B, Wayne RK, Larson G, Cooper A, Frantz LAF. Dire wolves were the last of an ancient New World canid lineage. *Nature*. 2021 Mar;591(7848):87-91. doi: 10.1038/s41586-020-03082-x. Epub 2021 Jan 13. PMID: 33442059
  31. Stiller J, Feng S, Chowdhury AA, Rivas-González I, Duchêne DA, Fang Q, Deng Y, Kozlov A, Stamatakis A, Claramunt S, Nguyen JMT, Ho SYW, Faircloth BC, Haag J, Houde P, Cracraft J, Balaban M, Mai U, Chen G, Gao R, Zhou C, Xie Y, Huang Z, Cao Z, Yan Z, Ogilvie HA, Nakhleh L, Lindow B, Morel B, Fjeldså J, Hosner PA, da Fonseca RR, Petersen B, Tobias JA, Székely T, Kennedy JD, Reeve AH, Liker A, Stervander M, Antunes A, Tietze DT, Bertelsen MF, Lei F, Rahbek C, Graves GR, Schierup MH, Warnow T, Braun EL, Gilbert MTP, Jarvis ED, Mirarab S, Zhang G. Complexity of avian evolution revealed by family-level genomes. *Nature*. 2024 May;629(8013):851-860. doi: 10.1038/s41586-024-07323-1. Epub 2024 Apr 1. PMID: 38560995
  32. Elovitz MA, Gee EPS, Delaney-Busch N, Moe AB, Reddy M, Khodursky A, La J, Abbas I, Mekaru K, Collins H, Siddiqui F, Nolan R, Boelig RC, Kiefer DG, Simmons PM, Saade GR, Saad A, Carter EB, McElrath TF, Quake SR, DePristo MA, Haverty C, Lee M, Namsaraev E, Berghella V, Collier AY, Frolova AI, Park-Hwang E, Pacheco LD, Sutton EF, Jain M, Rood K, Grobman WA, Biggio JR, Gyamfi-Bannerman C, Jeyabalan A,

- Rasmussen M. Molecular subtyping of hypertensive disorders of pregnancy. *Nat Commun.* 2025 Apr 8;16(1):2948. doi: 10.1038/s41467-025-58157-y.PMID: 40199872
33. Zeinab Latifi<sup>#1</sup>, Saba Nikanfar<sup>#2</sup>, Rasa Khodavirdilou<sup>3</sup>, Sohrab Minaei Beirami<sup>4,5</sup>, Lida Khodavirdilou<sup>3</sup>, Amir Fattahi<sup>6</sup>, Farnaz Oghbaei<sup>7</sup> MicroRNAs as diagnostic biomarkers in diabetes male infertility: a systematic review Affiliations Expand Review *Mol Biol Rep* 2024 Dec 30;52(1):90. doi: 10.1007/s11033-024-10197-1. PMID: 39739064 DOI: 10.1007/s11033-024-10197-1
  34. Peng S, Meri AQ, Zhou M, Yu Y, Tian D, Zhu S. Human embryo implantation: The complex interplay between endometrial receptivity and the microbiome. *J Reprod Immunol.* 2025 Mar; 168:104440. doi: 10.1016/j.jri.2025.104440. Epub 2025 Jan 22. PMID: 39862472
  35. Li Y, Li Q, Chen D, Mao W, Zhang Y. Recent advances in understanding the role of uterine microbiota in endometrial receptivity and its impact on embryo implantation failure. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2024 Nov 24;70(10):110-116. doi: 10.14715/cmb/2024.70.10.16. PMID: 39605115
  36. Simon Hanassab, et al, Explainable artificial intelligence to identify follicles that optimize clinical outcomes during assisted conception. *Nature Communications* volume 16, Article number: 296 (2025)
  37. Bulletti C, Franasiak JM, Busnelli A, Sciorio R, Berrettini M, Aghajanova L, Bulletti FM, Ata B. Artificial Intelligence, Clinical Decision Support Algorithms, Mathematical Models, Calculators Applications in Infertility: Systematic Review and Hands-On Digital Applications. *Mayo Clin Proc Digit Health.* 2024 Aug 26;2(4):518-532. doi: 10.1016/j.mcpdig.2024.08.007. eCollection 2024 Dec. PMID: 40206524
  38. Uslu B. Urogenital Sistem Embriyolojisi, *Jinekolojik Endokrinoloji ve Infertilite El Kitabı* Edited by M. Nedim Cicek, Modern Tıp, ISBN: 976-605-4477-02-9, 2013.

# Fertilite Pasaportu

*Elif Göknur TOPÇU<sup>1</sup>*

## GİRİŞ

Tüp bebek tedavisi için farklı ülkelere giden veya tedavi sırasında ülke değiştirmek zorunda kalan hasta sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Tedavi için farklı bir ülkeye gitme eğilimi, infertilite ile mücadele eden bireylerin ve çiftlerin çeşitli ihtiyaçlarını karşılayan erişilebilir ve etkili sağlık çözümlerine olan artan ihtiyacı yansıtmaktadır. Sınır ötesi üreme sağlığı hizmetleri, çiftlerin kendi ülkeleri dışındaki ülkelerde tam veya kısmi tedavi almalarını sağlamakla birlikte tüp bebek (IVF), intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) ve implantasyon öncesi genetik test (PGT) gibi çeşitli tıbbi ve cerrahi prosedürleri kapsamaktadır. Bazı gelişmiş prosedürler yalnızca sınırlı sayıda ülkede mevcuttur. Sınır ötesi bakım talep etme nedenleri, tedavi imkanlarında ve erişilebilirlikte farklılıklar, başka bir ülkeye taşınma, veya tıbbi tedaviyi seyahatle birleştirme gibi çeşitlilik göstermektedir (1). Yapılan bir araştırmaya göre, yaklaşık 20.000 ila 25.000 çift infertilite tedavisi için yurt dışına seyahat etmektedir. Bu rakamın geçmişte açıklanandan önemli ölçüde daha yüksek olması muhtemeldir (2). İnfertilite tedavileri takip gerektirir ve genellikle önceki müdahalelerin geçmişine dayanır. Birçok ülkede resmi tıbbi kayıt tutma sistemleri mevcut olsa da, hastalar ikincil bir merkezde bakım almayı seçtiklerinde,

tüm doğurganlık tedavisi geçmişlerini aktarmakta sıklıkla zorluklarla karşılaşmaktadır (3). Başka bir ülkenin tıbbi kayıtlarına erişim mümkün olmamakla birlikte, farklı bir dilde alınan kayıtları anlamak veya hastanın elindeki dökümanların tüm bilgilerini taşıdığına emin olmak oldukça zordur.

Bu sorunlardan ötürü FIGO Üreme Endokrinolojisi ve İnfertilite Komitesi olarak ücretsiz, çevrimiçi ulaşılabilir ve indirilebilir bir araç olan FIGO Fertilite Pasaportunu tasarladık (4). Bu pasaport üreme sağlığı bakımı isteyen en fazla iki hastaya ait bilgi içerebilir. Sorular, tıbbi geçmiş, gebelik geçmişi, adet döngüsü ayrıntıları, infertilite ile ilişkilendirilebilecek herhangi bir şikayet, cerrahi geçmiş, aile geçmişi, alerjiler veya ilaçlar, sperm parametreleri, infertilite veya diğer tıbbi durumlar için önceki teşhisler ve tedaviler dahil olmak üzere üreme bakımı için önemli olabilecek tüm ayrıntıları kapsamaktadır. Hazırlık için üç aşamalı bir süreçten geçildi: 1. Sorular, dünya çapında üreme sağlığı alanında uzman olan FIGO komite üyeleri tarafından kapsamlı bir şekilde değerlendirildi, tartışıldı ve karara bağlandı. 2. Pasaportun tamamlanmasının ardından, şu anda sınır ötesi hastaları kabul eden ve tüp bebek ünitelerinde çalışan farklı klinisyenlerden sorular için ikinci bir görüş alındı. 3. Son bir tartışma ve anlaşmanın ardından bu pasaport oluşturuldu.

<sup>1</sup> Doç. Dr., Şişli Kolan Hastanesi, goknurtopcu@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-1362-6224  
DOI: 10.37609/akya.3886. c5120

Bu pasaport, üreme sağlığı ile ilgili sorunlar yaşayan çiftlere/kadınlara verilmeli ve infertilite tedavileri sırasında doldurulmalıdır. Pasaportun hekimlerce doldurulması önerilmektedir. Pasaport çevrimiçi veya basılı şekilde hastanın yanında başka bir ülkeye taşınabilir. Bu doküman yeni gidilen merkezde detaylı bir tıbbi öykünün alınmasını engellememeli, hasta ile mutlaka her hekim detaylı görüşmelidir.

Pasaportta öncelikle tedavi alan/alacak olan kadına dair sorular mevcuttur. Daha sonra partneri hakkında cevaplanabilecek sorular mevcuttur. Partnerin kadın veya erkek olmasına göre cevaplanacak sorular farklılık gösterebilir.

## KAYNAKLAR

1. Henry L, Antsaklis A, Feldberg D, Malhotra J, Pandit S, Salazar C, Vidaeff A, Zadykovicz R, Hull ML, Purandare N; FIGO Committee on the Ethical Aspects of Human Reproduction and Women's Health and the FIGO Committee on Reproductive Medicine, Endocrinology, and Infertility. FIGO position statement: Gamete donations. *Int J Gynaecol Obstet.* 2025 May 15. doi: 10.1002/ijgo.70200. Epub ahead of print. PMID: 40371756.
2. Kovacs P. Embryo selection: the role of time-lapse monitoring. *Reprod Biol Endocrinol.* 2014;12(15):124.
3. Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: asrm@asrm.org. Cross-border reproductive care: an Ethics Committee opinion. *Fertil Steril.* 2022 May;117(5):954-962. doi: 10.1016/j.fertnstert.2022.01.012. Epub 2022 Feb 23. PMID: 35216836.
4. Topcu EG, Hull ML, Nelson S, Mocanu E, Barnea E, Feldberg D, Tulandi T, Iwase A, Henry L, Bhardwaj A, Malhotra J, Akol J, Yamal ID, Pai H, Purandare N. FIGO Fertility Passport: A tool for patients and their healthcare providers. *Int J Gynaecol Obstet.* 2025 Sep 12. doi: 10.1002/ijgo.70498. Epub ahead of print. PMID: 40938255.