



44 EYLÜL
2024

TÜBİD
BÜLTEN



www.tubid.org





Sevgili Meslektaşlarım,

Tüp Bebek ve İnfertilite Derneği'mizin, ilk bültenini sizlerle paylaşmaktan dolayı son derece heyecanlı ve mutlu olduğumu belirterek sözlerime başlamak isterim. Henüz yeni kurulmuş olan derneğimizin birçok bilimsel alanda gerçekleştirdiği faaliyetlerin yanısıra, mesleğimizdeki yeni gelişmeleri de bülten formatında sizlerle paylaşmak istedik. Bu bültenimizde, çok kıymetli Hocalarımızla söyleşiler yaptık, klinikleri tanıdık ve güncel olduğunu düşündüğümüz makalelere yer verdik. Keyifle okuyacağınızı düşünüyorum.

Bir diğer heyecanım da, bu sene 26-29 Eylül 2024 tarihleri arasında Kıbrıs'ta üçüncüsünü düzenleyeceğimiz Kongremizin son hazırlıklarını tamamlamak üzereyiz. Geçen senelerde olduğu gibi 1000'in üzerinde siz saygıdeğer meslektaşımızın katılım sağlayacağı bu muhteşem bilimsel platformda buluşacağımız zamanı iple çekmekteyim.

Gücümüzü siz değerli meslektaşlarımızdan almaktayız ve hep birlikte daha ilerilere taşımaya hazırız. Bu süreçte tüm meslektaşlarımıza çalışmalarında kolaylıklar diliyorum.

Prof. Dr. M. Bülent TIRAŞ
TÜBİD Yönetim Kurulu Başkanı



Sevgili Meslektaşlarım,

Tüp Bebek ve İnfertilite Derneği'mizin ilk bültenini, Sayın Başkan ve Yönetim Kurulu'muzun destekleri, Editör Kurulumuz'un yoğun çalışması ve çok kıymetli Hocalarımız ve meslektaşlarımızın katkılarıyla hazırladık. Henüz yeni kurulmuş olan Derneği'miz birçok alanda bilimsel aktiviteler gerçekleştirmektedir. Bu felsefeden yola çıkarak, mesleğimizdeki yeni gelişmeleri de siz kıymetli okuyucularımız için bülten formatında sizlerle paylaşmak istedik. Bunun yanı sıra, yeni projeleri hayata geçirirken, bu sene 26-29 Eylül 2024 tarihleri arasında Kıbrıs'ta 3.nü düzenleyeceğimiz

kongremizin son hazırlıklarını tamamlamak üzere olduğumuzu ve sizlerle bu muhteşem bilimsel platformda buluşacağımızı da belirtmek isterim.

Bu bültenimizde, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Üremeye Yardımcı Tedaviler Merkezi ve Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nden Prof.Dr.Özlem Moraloğlu Tekin Hocamız'la söyleşi yaptık. Bu vesileyle, Hocamızı ve ülkemizin en donanımlı merkezlerinden birisi olan Ankara Bilkent Şehir Hastanesi ve bünyesinde yer alan Üremeye Yardımcı Tedaviler Merkezini yakından tanıdık ve Hocamızın gelecekte tüp bebekle ilgili düşüncelerini öğrenme fırsatımız oldu. Temmuz ayında gerçekleşen ESHRE konferansında konuşulan bilgileri Prof.Dr.Bülent Haydardedeoğlu Hocamız bizim için derledi. Anöploidi amacıyla Preimplantasyon Genetik Taraması kullanımı ile ilgili en son güncellenen ASRM Komite Önergesini Doç. Dr. İsmet Hortu Hocamız bizim için hazırladı. Op.Dr.İlke Özer Arslan Hocamız, son dönemlerde sıkça tartıştığımız adenomyozis ve IVF sonuçları ile ilgili son derece detaylı sistematik derleme ve metanalizin çevirisini bizim için gerçekleştirdi. Son dönemlerin önemli konu başlıklarından "Yapay Zeka ve Tüp Bebek" konusu ile ilgili çok güncel bir derlemeyi, Doç.Dr.Burak Elmas Hocamız ve Araş.Gör.Dr.Gül Kurtaran titizlikle hazırladılar. Meslek Duayenlerimizden tavsiyeler kısmımızda da, camiamız için çok kıymetli ve tecrübeli değerlerimizden, Prof.Dr.Oya Gökmen Hocamız'ı hem daha yakından tanımış olduk, hem de genç meslektaşlarımıza önerilerini öğrenme fırsatımız oldu.

Bültenimizin bu ilk sayısını son derece keyifle okuyacağınızı düşünüyoruz. Tüm meslektaşlarımıza kolaylıklar diliyoruz. Sonraki sayılarda görüşmek dileğiyle...

Prof. Dr. Yiğit ÇAKIROĞLU
TÜBİD Yönetim Kurulu ÜYESİ
TÜBİD Bülten Editörü



Başkan
Bülent
TIRAŞ



2. Başkan
Hulusi Bülent
ZEYNELOĞLU



Sekreter
Özlem Moraloğlu
TEKİN



Sayman
Gazi
YILDIRIM



Üye
Tayfun
BAĞIŞ



Üye
Bünyamin
BÖREKÇİ



Üye
Ahmet Yiğit
ÇAKIROĞLU



Üye
Uğur
DEĞER



Üye
Belgin
DEVİRANOĞLU



Üye
Bülent
HAYDARDEDEOĞLU



Üye
Ahmet Refik
KELEŞ



Üye
Volkan
NOYAN



Üye
Muhammet Erdal
SAK



Üye
Mustafa
TAŞ



Üye
Şahin
ZETEROĞLU

TÜBİD BÜLTEN HAZIRLAMA KURULU

Ahmet Yiğit ÇAKIROĞLU

Bülent HAYDARDEDEOĞLU

Muhammet Erdal SAK



3.
**TÜP BEBEK ve
INFERTİLİTE DERNEĞİ**
Kongresi

26 - 29 Eylül 2024

Elexus Hotel, Kıbrıs

www.tubidkongre.org



- 1-** Tüp Bebek Merkezlerimizi Tanıyalım: Prof. Dr. Özlem Moraloğlu Tekin, Üremeye Yardımcı Tedaviler Merkezi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara.
- 2-** ESHRE 2024 rüzgarı nasıl esti? Prof.Dr.Bülent Haydardedeoğlu, Serbest Muayenehane, Adana
- 3-** Anöploidi için preimplantasyon genetik tarama (PGT-A): Komite görüşü. Doç.Dr.İsmet Hortu, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İzmir.
- 4-** Adenomyozisli Kadınlarda Farklı Tedavi Protokollerinin İn Vitro Fertilizasyon/İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu (IVF/ICSI) Sonuçlarına Etkisi: Sistemik Derleme ve Meta-Analiz. Op.Dr.İlke Özer Aslan, Acıbadem Maslak Hastanesi, Üremeye Yardımcı Tedaviler Merkezi, İstanbul.
- 5-** İn vitro fertilizasyon (IVF) laboratuvarında yapay zeka: Son on yıldaki gelişmelere bakış. Doç.Burak Elmas, Araş.Gör.Dr.Gül Kurtaran, Üremeye Yardımcı Tedaviler Merkezi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara.
- 6-** Meslek Duayenlerimizden tavsiyeler: Prof. Dr. Oya Gökmen, Medistate Kavacık Hastanesi, İstanbul.

**Prof. Dr. Özlem Moraloğlu Tekin**

Üremeye Yardımcı Tedaviler Merkezi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara.

1. Hocam, öncelikli olarak bize kendinizden bahsedebilir misiniz?

1969 yılında Ankara'da doğdum. 1986 yılında Cumhuriyet Lisesi'ni birincilikle bitirdikten sonra 1992 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde kadın doğum asistanlığına başladım ve 2007 yılında Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı olarak aynı hastanede çalışmaya devam ettim. Tüp bebek ve reproduktif endokrinoloji dalında yerli ve yabancı klinik ve deneysel çalışmalarımı yayınladım. ESHRE kongresinde 2009 yılında Poster sunumum PRE-SELECTED FOR AWARD ÖDÜLÜ'ne layık görüldü.

2012 yılında Doçentlik unvanını aldıktan sonra Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne Eğitim Görevlisi olarak atandım ve Antenatal Poliklinik ve Doğum Salonu İdari Sorumlusu olarak çalıştıktan sonra 2014 yılında gebe okulunun kurulmasında ve eğitimlerinde görev aldım. 14 Mart 2016'da TC. Sağlık Bakanlığı tarafından Mesleki Başarı belgesine layık görüldüm.

2016 yılında başlattığım ve her sene düzenlediğimiz Senaryolar eşliğinde Obstetrik Simülasyon kursları ile ebe, asistan ve uzman doktorların eğitimine katkıda bulundum.

T.C. Sağlık Bakanlığı'nın HET (Hidroterapi Eşliğinde Travay) Bilim komisyonu ve Eğitici Ekibinde görev yapmaktayım ve Türkiye genelinde pek çok ildeki Kamu hastanelerinde suda doğum ünitelerinin açılmasına destek verdim.

Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kadın ve Üreme Sağlığı Daire Başkanlığı Anne Ölümleri Merkez Komisyon Üyesi olmasının yanı sıra Anne Dostu Hastane eğitimlerinde eğitici olarak görev yapmaktayım. T.C. Sağlık Bakanlığı 100 Günlük Eylem Planı Kapsamında Acil Obstetrik Kanamaya Müdahale Ekibinde yer almaktayım. Bebek Dostu Hastane, Anne Sütü ve Emzirme alanında yürüttüğüm çalışmalardan dolayı T.C. Sağlık Bakanlığı ve TEMAS Derneği tarafından plaket ile ödüllendirildim.

2017-2019 yılları arasında T.C. Sağlık Bakanlığı Etik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Başhekimliği görevini yürüttüm.

2018 yılı itibariyle Profesörlük unvanımı aldım, 124 adet yabancı ve 81 bilimsel makalem, yurt içi ve yurt dışı bildirilerim, kitap ve kitap bölümlerim, dergi editörlüklerim mevcuttur. Bu çalışmalarına ait H indexim 26, atıf sayım 2257'dür. Halen, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı kadrosunda öğretim görevlisi olarak çalışmalarına devam etmekteyim. Aynı zamanda 2019'dan itibaren Ankara Şehir Hastanesi Kadın Doğum Hastanesi Başhekimliği ve ÜYTEM mesul müdürlüğü görevimi yürütmekteyim. 2019'dan beri The Journal of Gynecology-Obstetrics and Neonatology (Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi) baş editörüyüm. 2021 yılında Türk Jinekoloji ve Obstetri Derneği



Ankara/Çankaya Şubesi başkanlığına seçildim. Ayrıca 2024 yılında Tüp Bebek ve İnfertilite Derneği genel sekreterliği görevini sürdürmekteyim. İyi derecede İngilizce bilmekte olup, evli ve iki çocuk annesiyim.

2. Ülkemizin en donanımlı merkezlerinden birisi olan Ankara Bilkent Şehir Hastanesi ve bünyesinde yer alan Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezi ile ilgili bilgilendirme yapabilir misiniz?

1990 yılında Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 'kamuda kurulan ilk Tüp Bebek Merkezi' olan Üremeye Yardımcı Tedaviler Merkezi (ÜYTEM) 1 Eylül 2019 tarihinden itibaren Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi bünyesinde hizmet vermeye devam etmektedir ve böylece Türkiye'de şehir hastaneleri bünyesinde hizmet vermeye başlayan ilk ÜYTEM olmuştur. Dr. Zekai Tahir Burak Eğitim ve Araştırma Hastanesinde verilmekte olan ÜYTE Klinik ve Laboratuvar Sertifika Eğitimleri de, 12 Ekim 2019 tarihi itibarıyla eğitim ruhsatı alınarak Ankara Bilkent Şehir Hastanesinde 6 aylık dönemler ile devam etmektedir. Bu kadar eski bir geçmişi olması nedeniyle hem yerleşmiş hem de oldukça tecrübeli bir merkez olduğunu söyleyebiliriz.

Hastanemiz ÜYTEM, içinde 3 poliklinik muayene odası, 1 histeroskopi odası, 1 üroloji poliklinik muayene odası, 2 ameliyathane, 2 hasta gözlem odası, embriyoloji ve androloji laboratuvarları, dondurma saklama alanı, toplantı salonu, arşiv ve doktor-personel dinlenme odalarından oluşan kompleks bir yapıdan oluşmaktadır. Merkezimizde 2024 Ağustos ayı itibarıyla 3 Kadın Hastalıkları ve Doğum Profesörü, 1 Kadın Hastalıkları ve Doğum Doçenti, 1 Üroloji Uzman Doktoru, 7 Histoloji ve Embriyoloji Uzman Doktoru, 2 Biyolog, 1 Laboratuvar Teknisyeni, 3 Hemşire, 3 Ebe, 5 Sekreter ve 6 Yardımcı Personelle hizmet vermektedir.

Embriyoloji Laboratuvarımızda; 3 tanesi ikili ve 1 tanesi tekli steromikroskop içeren toplam 4 adet laminar flow çalışma kabini, 3 adet konvansiyonel ve 2 adet benchtop olmak üzere toplam 5 adet inkübatör, 1 tanesi lazer sistemi ve mikromanipülatör içeren toplam 3 adet inverted mikroskop, 1 adet medikal laboratuvar buzdolabı mevcuttur. Androloji Laboratuvarımızda 1 adet tekli faz kontrast mikroskopu içeren laminar flow çalışma kabini, 1 adet etüv, 1 adet santrifüj ve 1 adet buzdolabı mevcuttur. Dondurma ve saklama alanımızda ise 5 adet embriyo için azot tankı, 4 adet sperm için azot tankı, 2 adet embriyo ve sperm için enfekte azot tankı ve 1 adet depolama tankı mevcuttur. TESE ameliyathanemizde 1 adet MikroTESE ameliyat mikroskopumuz mevcuttur.

Merkezimizde bulunan Androloji Laboratuvarı dışında Kadın Doğum Hastanemiz B-1 katında dış Androloji Laboratuvarımız vardır. Bu laboratuvarımızda spermiyogram analizleri ve infertilite polikliniği ile koordineli bir şekilde aşılama işlemleri yapılmaktadır. Bu laboratuvarımızda 2 adet mikroskop, 1 adet etüv, 1 adet santrifüj ve 1 adet otomatik sperm sayım cihazı mevcuttur.

Merkezimizde yıllık ortalama 600 civarında IVF siklusu ve 1200 civarında aşılama siklusu gerçekleştirilmektedir. Merkezimize başvuran çiftler değerlendirildikten sonra günlük olarak tüp bebek konseyinde değerlendirilmektedir. Klasik IVF ve ICSI, AHA (Assisted Hatching) işlemi, Embriyo dondurulması ve çözülmesi, Gonad Hücreleri (Oosit ve Sperm) dondurulması ve çözülmesi, Embriyo Biyopsisi, TESE/PESA gibi cerrahi yolla sperm elde edilmesi gibi tüm dünyada IVF alanında uygulanan teknikler merkezimizde başarıyla gerçekleştirilmektedir.



ÜYTEM’de kuruluş yılı olan 1990’dan günümüze kadar deneyimli ekipler tarafından bebek arzusu içinde olan binlerce infertil çiftin tedavisi sağlanmıştır. Tüp bebek tedavisi çoğu kez çiftler için merak, heyecan ve endişe ile birlikte umut dolu bir yolculuk olmaktadır. Tedavinin başlamasından gebelik testinin sonucuna kadar geçen süre çiftler açısından stresin en yoğun yaşandığı günler olmaktadır. Tedavi ile ilgili belirsizlik de çoğu kez ek bir stres kaynağı olabilmektedir. Bu sürece başlamadan önce çiftlerin akıllarındaki soru işaretleri ne kadar çok cevap bulursa süreç o kadar rahat atlatılmaktadır. Aksi takdirde çevreden edinilen yanlış bilgiler çiftlerin kaygı düzeyini artırmakta, bu da süreci ve sonucu olumsuz etkileyebilmektedir. Merkezimize başvuran çiftlerde de tedavi öncesi bilgi ihtiyacını karşılamak üzere Tüp Bebek Okulu’nun açılması fikrini geliştirdim. ‘Tüp Bebek Okulu’nda 15 günde bir olmak üzere tüp bebek işlemleri hakkında Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanı, Üroloji uzmanı, Histoloji ve Embriyoloji uzmanı, Psikolog, Diyetisyenden ve tüp bebek hemşirelerinden oluşan bir ekip tarafından tüp bebek tedavisi süreci ile ilgili eğitim verilmektedir. Tüp Bebek Okulumuzun amacı bu heyecan verici sürece başlayacak olan çiftlerimizi tüp bebek tedavisi ve işlemler hakkında bilgilendirerek fiziksel ve ruhsal açıdan tedaviye hazırlamak ve destek olmaktır. Bu eğitimlerde hem sözel hem de görsel eğitim araçları kullanılarak interaktif eğitim yürütülmektedir. Kasım 2023 tarihinden itibaren yürüttüğümüz Tüp Bebek Okulumuz ile ilgili çiftlerimizden oldukça olumlu geri bildirimler almaktayız. Verilen bu büyük tıbbi hizmetin yanısıra merkezimizde bizzat benim de eğitimi takip etmiş olduğum tüp bebek konusunda deneyimli eğitici ekibi tarafından hem kadın hastalıkları ve doğum uzmanlarına hem de histoloji ve embriyoloji uzmanlarına klinik ve laboratuvar sertifika eğitimi verilmektedir. Altı aylık eğitim süreçleri sonucunda teorik ve uygulamalı sınavlar sonucu başarılı olan uzmanlar ÜYTE Klinik ve Laboratuvar Sertifikası almaya hak kazanmakta ve bu şekilde üremeye yardımcı tedavileri uygulama hakkı elde etmektedirler. Merkezimiz kurulduğu günden bu zamana yüzlerce kadın hastalıkları ve doğum uzmanı ve embriyoloji uzmanının sertifika sahibi olmasını sağlamıştır. Sertifikasyon eğitimi vermesi nedeniyle merkezimiz güncel bilgileri yakından takip etmekte ve akademik çalışmalarında da süreklilik göstermektedir.

Merkezimizde tüp bebek hastaları dışında onkofertilite kapsamında onkoloji hastalarında da ileriye dönük fertilitenin korunması amacıyla kemoterapi/radyoterapi/cerrahi öncesi embriyo ve gonad hücreleri (oosit ve sperm) dondurma işlemi de yapılmaktadır. Üstte belirttiğim özellikleri dışında merkezimiz, SGK kapsamında kök hücre vericisi kardeş doğmasına yönelik tüp bebek tedavileri ile çiftlerin genetik geçişli hastalık taşıyıcılığı durumunda sağlam çocuk doğması amacıyla PGT-IVF tedavileri konusunda Türkiye’de kamuda pilot hastane olarak hizmet veren tek Tüp Bebek Merkezidir. Bu haliyle merkezimiz, Akredite Genetik Tanı Laboratuvarımız ile koordineli bir şekilde çalışmakta ve SUT’ta yer alan başta SMA, Talasemi, DMD gibi pek çok kalıtsal hastalık nedeniyle başvuran çiftlerin tüp bebek tedavisi sonucu elde edilen embriyoları arasından sağlıklı embriyo tespit edilerek çiftlerin sağlıklı çocuk sahibi olabilmelerine olanak sağlanmaktadır. Türkiye çapında kamuda PGT işleminin SGK kapsamında yapıldığı bir merkez olması için öncesinde gerek Sağlık Bakanlığı gerekse SGK ile çok yönlü ve büyük emek gerektiren çalışmalarımız oldu. Amacımız genetik hastalık taşıyıcısı olan pek çok çiftin bu tedaviyi SGK kapsamında bizimki gibi deneyimli bir tüp bebek ve genetik ekibi olan bir merkezde yaptırabilmeleriydi. Öncesinde yoğun çalışma gerektiren altyapı çalışmaları ve Sağlık Bakanlığı ve SGK desteği ile şu anda PGT-IVF işlemlerini merkezimizde uygulanabilir hale getirmeyi başardık. Türkiye’nin dört bir yanından bu şikayetle merkezimize yoğun bir başvuru almaktayız. Hatta kendi merkezimizde biri talasemi taşıyıcılığı diğeri de SMA taşıyıcılığı nedeniyle 2 hastamızda PGT sonrası gebelik elde etmiş durumdayız ve gebelikleri de şu an için sorunsuz devam etmektedir.

3. Gelecekte, tüp bebek alanında nasıl gelişmeler olacağını düşünüyorsunuz?

Tüp bebek tedavilerinde gelecekte bizleri çok sayıda gelişmenin beklediğini düşünmekteyim. Öncelikle günümüzde kontrollü overyan hiperstimülasyonda (KOH) kullanılan medikasyonların yerini alacak uzun etkili gonadotropinler ve oral ilaçların kullanımı ile enjeksiyon sayısını ve kompleksliğini azaltmayı hedefleyen çeşitli stratejiler halihazırda mevcut olup seçilmiş hasta gruplarında uygulanmaya başlanmıştır. Bu şekilde sadece 3 enjeksiyon ile tüp bebek tedavileri tamamlamak mümkün hale gelebilecek gibi görünmektedir. Benzer şekilde tükrükten estradiol ölçümlerinin kullanılmasına yönelik çalışmalar da KOH sırasında kan alma ihtiyacının azaltılmasına yardımcı olabilir. Taşınabilir ultrason cihazları, mobil olanaklar ve uzaktan izlem yolu da tüp bebek tedavilerinde takipleri basitleştirebilir. Bu yaklaşımlar biraraya getirildiğinde IVF tedavileri daha az invazif ve daha basit hale gelebilir.

Son zamanlarda, insan in vitro gametogenezi (IVG) olarak bilinen güçlü bir teknoloji gündeme gelmiş durumda; kültürde olgun gamet oluşturma potansiyeline sahip insan germ hücreleri oluşturmak için uyarılmış pluripotent kök hücreler. İnsanda IVG araştırması henüz çok başlangıç aşamasındadır. Amaç, insan gametogenezinin tüm sürecini yeniden oluşturmaktır. Bu teknolojinin gelecekte uygulanabilir hale gelmesi durumunda belki de infertilitenin kökten çözüme ulaşması mümkün hale gelebilecektir.

Yapay zeka uygulamaları da, tüp bebek tedavilerinde giderek daha belirgin bir rol oynamaya başlamış durumda. Yapay zeka algoritmaları, çiftlere ait çok sayıda veriyi analiz etmek için kullanılmakta ve klinisyenlerin embriyo seçimi, işlemlerin zamanlaması ve tedavi ayarlamaları hakkında daha bilinçli kararlar almasına yardımcı olmaktadır. Bu veriye dayalı yaklaşım, tüp bebek tedavilerinin başarı oranlarında büyük katkıda bulunacak gibi görünmektedir.







Prof. Dr. Bülent Haydardedeoğlu
Serbest Muayenehane, Adana

Avrupa Üreme ve Embriyoloji Cemiyeti (ESHRE) yıllık olağan kongresi bu yıl 6-10 Temmuz tarihinde Hollanda'nın Amsterdam şehrinde düzenlendi. Toplantıya katılım yaklaşık 13000 kişi olup, hem embriyoloji hem de klinik anlamda bir çok çalışma sunuldu. İlaç endüstrisinin de desteğiyle katılımın oldukça yüksek olduğu kongrenin son gününde bomba ihbarıyla panik havası yaşansa da oldukça güzel paylaşımların olduğu bir bilimsel şölendi. Klinik açısından azalmış over rezervindeki çeşitli deneysel çalışmaların yanı sıra, spermelere piezo uygulamaları, transfer edilen embriyolarda 7. Gün blast transferinin de yaklaşık %40 gebelik oluşturduğunu bildiren Yunanistan ekibinin verileri ilginçti.

Endoskopik Cerrahi ve üreme anlamında canlı cerrahiler ve endometriozis sunumları oldukça yüksek katılımlı geçti. Ülkemizden de yaklaşık 100 hekimin katıldığı toplantıda, Ülkemizde yapılmış çalışmaların da sunumları oldukça kıymetliydi. Embriyoloji ve Genetik alanında, özellikle yapay zeka ve endüstriyel tıbbın katılımları, biz üreme hekimleri için çığır açacak gelişimlere gebe olduğunun habercisiydi.

Türkiye'ye göre çok serin bir havada gerçekleşen ESHRE toplantısında ülkemizdeki Tüp Bebek merkezlerinin gebelik sonuçlarının oldukça iyi durumda olduğunu ancak verilerin sağlıklı işlenmediğinin ve paylaşmadığının bir kez daha mahcubiyetini gösterdi. Genel olarak çalışma sunularıyla geçen bu yıl ki ESHRE de transgender LGBT durumlarının biraz daha göze batar sunulduğu gözümüzden kaçmadı. Moleküler çalışmalar, klinik araştırmalar ve tartışmalarla geçen kongrede, çok fazla soru sorulamaması programın çok sıkışık olması, üzücü tarafıydı. Genel olarak ESHRE; serin bir ortamda bilimsel verilerin paylaşıldığı ve dostlukların pekiştiği verimli bir toplantı oldu.



Anöoidi için preimplantasyon genetik tarama (PGT-A): Komite görüşü

The use of preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A): a committee opinion

Çeviri: Doç.Dr.İsmet HORTU

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İzmir

Aneuploidi için preimplantasyon genetik testinin (PGT-A) in vitro fertilizasyon (IVF) hastaları için bir tarama testi olarak değeri henüz belirlenmemiştir. Birkaç çalışma, aneuploidi testi ve elektif tek embriyo transferi (eSET) sonrasında daha yüksek doğum oranları göstererek, bu testin çoklu gebelik riskini azaltma potansiyeli olduğunu öne sürmektedir, ancak bu çalışmaların önemli sınırlamaları vardır (Fertil Steril 2018;109:429–36. 2018 by American Society for Reproductive Medicine.)

GİRİŞ

Geleneksel olarak, morfoloji temelli gruplama, in vitro fertilizasyon (IVF) sırasında en yetenekli embriyoların transferi için değerlendirilmesinde ve seçilmesinde kullanılan temel teknik olmuştur. Genomik, transkriptomik, proteomik, metabolomik ve zaman atlamalı görüntüleme alanlarında en iyi embriyoların seçilmesi için teknoloji geliştirilmiştir. Ancak, yalnızca tanısı konmuş öploid embriyoların değerlendirilmesi ve transferi için 24 kromozom kopya sayısının analizi üzerine yoğunlaşmıştır; bu da anöploidi için preimplantasyon genetik testi (PGT-A) olarak bilinir. IVF döngüleri sırasında ploidityi belirlemek için birkaç moleküler teknik kullanılmıştır; bunlar arasında floresan in situ hibridizasyon (FISH), karşılaştırmalı genomik hibridizasyon (CGH), dizi CGH (aCGH), dijital polimeraz zincir reaksiyonu (dPCR), tek nükleotid polimorfizm (SNP) dizisi, gerçek zamanlı kantitatif PCR (qPCR) ve yeni nesil dizileme (NGS) bulunmaktadır. Bu teknolojiler maliyet ve tamamlama süresi açısından farklılık göstermekte olup, bu yöntemlerin yalnızca birkaçında taze embriyo transferine imkan tanınmaktadır.

PGT-A'nın en eski versiyonları, öncelikle 5-10 benzersiz kromozomu incelemek için FISH kullanarak bir alt küme kromozomu değerlendirmiştir. Sadece öploid embriyoların transferinin IVF sonuçlarını iyileştireceği hipotezine rağmen, bu ilk yaklaşımın yalnızca birine ait rastgele kontrollü çalışma (RCT) fayda sağladığını göstermiştir (1,2). 24 kromozom tekniği mevcut olduğundan bu tekniklerle belirli popülasyonlarda IVF gebelik sonuçlarına dair çok az iyi tasarlanmış çalışma, Seviye 1 kanıt sunmuştur. PGT-A'nın avantajları ve dezavantajları üzerine birkaç görüş yazısı tartışılmıştır(3,4). Bu yazının amacı, mevcut kanıtları gözden geçirmek ve IVF'de PGT-A kullanımına yönelik rehberlik sağlamaktır.

METOD

Çalışmalar, aşağıdaki kriterlerden birini karşılıyorsa uygun kabul edilmiştir: bir prosedürün etkinliğini bir sonuç ölçütü (hamilelik, ovulasyon veya canlı doğum oranları) ile ilişkilendiren birincil kanıt (klinik deneyler); meta-analizler; ve belirlenen makalelerin bibliyografyalarından ilgili makaleler.

Nihai dahil etme veya hariç tutma kararları, makalelerin tam olarak incelenmesiyle verilmiştir. İnceleme yapanlar arasında dahil etme konusunda çıkan anlaşmazlıklar tartışılmış ve uzlaşmayla çözülmüştür.

Aşağıdaki tıbbi konu başlıkları veya metin kelimeleri kombinasyonu kullanılmıştır: preimplantasyon genetik tarama; PGS; preimplantasyon genetik test; PGT; preimplantasyon genetik tanı; PGD; genetik tarama; anöploidlik; genetik test/yöntemler; kapsamlı kromozom taraması; kapsamlı kromozom analizi; yeni nesil dizileme; yeni nesil tarama; NGS; karşılaştırmalı genomik hibridizasyon; CGH; dizi karşılaştırmalı genomik



hibridizasyon; aCGH; tek nükleotid polimorfizmi; SNP; polimeraz zincir reaksiyonu; PCR; kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu; kantitatif gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu; gerçek zamanlı kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu; qPCR; dPCR; tam genom dizileme; oligo nükleotid dizi analizi; microarray analizi; trofektoderm; blastokist; embriyo biyopsisi; embriyo transferi; embriyo seçimi; in vitro fertilizasyon; in vitro fertilizasyon; IVF.

SONUÇLAR

İyi prognozlu hastalardaki klinik sonuçlar

Literatür taraması, nispeten küçük örneklem büyüklüklerine sahip yalnızca üç randomize kontrollü çalışmayı (RCT), birkaç retrospektif kohort çalışmasını ve meta-analizleri ortaya çıkardı. 2012 tarihli pilot çalışma, 112 iyi prognozlu hastayı (yaş <35, tubal veya erkek faktörüne bağlı infertilite ve daha önce IVF tedavisi almamış) ya 5 gün aCGH uygulanan trofektoderm biyopsisi artı morfoloji değerlendirmesi ya da yalnızca geleneksel morfoloji değerlendirmesi ile en iyi embriyonun seçilmesi için rastgele iki gruba ayırdı. (5) Devam eden gebelik oranları, aCGH grubunda geleneksel morfoloji grubuna kıyasla anlamlı şekilde daha yüksekti (69.1% vs 41.7%, P=0.009). Dikkate değer bir şekilde, gebelik süresi bildirilmediği gibi, döngünün toplam üreme potansiyeli de belirtilmedi. Çalışma grubundaki 32 blastokistte embriyo dejenerasyonu veya kötü morfoloji nedeniyle aCGH için biyopsi tamamlanamadı ve sekiz blastokistte biyopsi sonrasında "sinyal yok" sonucuyla sonuçlanan amplifikasyon başarısızlığı yaşandı. İlginç bir şekilde, bu olumlu prognozlu hastalarda, yazarlar biyopsi yapılan blastokistlerin %44.9'unun anöploid olduğunu buldular (191/425). Yazarlar küçük örneklem boyutlarını ve sınırlı çalışma popülasyonunu kabul etmiş, ancak seçilmiş tek embriyo transferi (eSET) sonuçlarının, geleneksel tarama yöntemine aCGH testinin eklenmesiyle önemli ölçüde iyileştiğini sonucuna varmışlardır. Diğer bir araştırmacı grubu, morfolojik olarak derecelendirilmiş embriyolar (kontroller) ile kapsamlı kromozom taramasına (CCS) dayalı öploid embriyoların transferi sonrası gebelik oranlarını karşılaştıran diğer iki randomize kontrollü çalışma gerçekleştirildi(6). İlk olarak, SET ile öploid embriyo kullanımının, morfolojik olarak derecelendirilmiş embriyoların çift embriyo transferi (DET) ile eşit bir gebelik oranı sağlayacağı hipotezini öne sürdüler. Çalışma ve kontrol grupları için ortalama yaşları sırasıyla 35,1 ve 34,5 olan 175 hasta, en az iki genişletilmiş blastokiste sahip olmalarına göre randomizasyona uygundu (çoğu 5. günde randomize edildi, ancak bazılarının embriyo gelişiminin 6. gününe kadar yeterli blastokisti yoktu). Çalışma grubunda genel anöploidlik oranı %31 (162/521) olarak belirlendi (ortalama annelik yaşı 35.1 ± 3.9 yıl). 20 haftadan sonraki devam eden gebelik ana çıktısı arasında çalışma ve kontrol grupları arasında benzerdi (% 60.7 [54/89] vs. % 65.1 [56/86]). Klinik düşük oranı olan ikincil sonuç da çalışma ve kontrol grupları arasında benzerdi, ancak çalışma bu sonucu değerlendirmek için yeterli güçte değildi. Çalışma grubundaki gebeler için çoğul gebelik oranı, kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşüktü (%0 [0/54] vs. %53.4 [31/56]). Yazarlar, tek bir öploid blastokistin, bilinmeyen kromozom durumu olan iki blastokistin transferine kıyasla devam eden gebelik oranları açısından dezavantajlı olmadığını sonucuna vardılar. Aynı grup tarafından yapılan ikinci bir çalışmada, 5. günde iki veya daha fazla blastokisti olan kadınlar CCS ile biyopsi yapılması için (n=72) veya morfolojik sınıflama ve embriyo transferi için kontrol grubuna (n=83) randomize edildi (7). Denekler ve kontroller arasında ortalama annelik yaşı veya yüksek kaliteli blastokist sayısında anlamlı bir fark yoktu (çalışma ve kontrol grupları için sırasıyla 7.1 ve 6.2 blastokist). Kontrol grubundaki hastalar, CCS grubuna göre anlamlı derecede daha fazla embriyo transfer edildi (2.0 vs 1.86, P<.001), yazarlar bunun nedeninin çalışma grubundaki 10 hastanın transfer için yalnızca bir öploid embriyosunun olması, kontrol grubundaki tüm hastaların ise DET uygulanması olduğunu açıklamaktadır.



Klinik implantasyon oranlarının CCS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olduğunu bildirmektedirler (79.8% [107/134] vs 63.2% [103/163], P=0.002). CCS ile taranan embriyoların doğuma geçiş oranı, kontrol grubu embriyolarından önemli ölçüde daha yüksekti (yüzde 66.4 [89/134] vs yüzde 47.9 [78/163], p <0.001). İkincil sonuçların analizi, CCS grubunun kontrol grubuna göre döngü başına daha yüksek bir doğum oranı gösterdi (% 84.7 [61/72] vs % 67.5 [56/83], P<.01). Bildirilen verilere dayanarak, CCS ve kontrol grupları için hesaplanan spontan düşük oranları sırasıyla % 8.9 ve % 21.1 olarak bulunmuş, ikiz oranları ise yaklaşık %59.7 ve %45.1'dir. Yazarlar, hızlı qPCR tabanlı CCS ile trofektoderm biyopsisinin, geleneksel embriyo seçimlerine göre sürdürülebilir implantasyon ve doğum oranlarını artırdığını sonucuna varmışlardır.

Bu RCT'lerin önemli sınırlamaları olduğunu belirtmek gerekir. Özellikle, randomizasyon yalnızca iyi kaliteli blastokist embriyolarına sahip hastalar için gerçekleştirilmiştir ki bu da, bu hastaların olumlu prognozlu olduğunu gösterir. Eğer randomizasyon döngü başlangıcında olsa, PGT-A grubundaki bazı hastaların biyopsi veya transfer edilecek embriyosu olmayacaktı ki bu da niyetine göre değerlendirme analizine dayanarak başarı oranlarını etkileyebilirdi. Ayrıca, bu çalışmalardan ikisi yüksek hacimli bir PGT-A kliniğinde gerçekleştirilmiştir, bu da daha küçük programlara genelleme yapılmasını sınırlandırabilir. Başka bir sınırlama bu çalışmaların mevcut klinik uygulamayı yansıtmayabileceğidir, çünkü çoğu klinik embriyoları 5. ve 6. günde biyopsi yapar, vitrifiye eder ve daha sonraki bir döngüde çözer. Vitrifiye edilmiş çözülmüş döngülerin bazı faydaları olduğu varsayılmış olsa da, çözülme atlatamayan bazı embriyolar olması muhtemeldir. Ek olarak, bu RCT'lerde kullanılan qPCR veya aCGH yerine, birçok klinik artık potansiyel olarak artan verimlilik ve hassasiyet ve azalan maliyet nedeniyle NGS teknolojisini kullanmaktadır(8). Bu nedenle, bu çalışmaların güncel olmayan teknolojik ve uygulama değişiklikleri nedeniyle sınırlı uygulanabilirliği olabilir. Sonuçlar yaşa göre sınıflandırılmamıştır (yetersiz güçtedir).

2011-2012 yılları arasında ulusal yardımcı üreme teknolojisi (ART) gözetim sistemlerinden elde edilen verilerin analizi, PGT kullanımının <37 yaş aralığındaki kadınlarda, endikasyondan bağımsız olarak, taze otolog blastokist transferinden sonra klinik gebelik veya canlı doğum oranlarının iyileştirilmesiyle ilişkili olmadığını bulmuştur (9, 10). Bu dönemdeki PGT-A vakalarının çoğu, günümüzde nadiren kullanılan FISH teknolojisini kullanmıştır. Ancak, embriyoların PGT-A'sının, 37 yaş üzeri kadınlarda canlı doğum yapma olasılığını iyileştirdiği, PGT-A ile tedavi edilmesi gereken sayının 21 döngü (veya 35 embriyo transferi) olduğu ve bir canlı doğum daha elde etmek için gerekli olduğu görülmüştür (10). PGT-A hedefleyen döngüler, tüm yaş gruplarında embryo transferine ulaşma olasılığı daha yüksek olup, bu durum özellikle >37 yaş ve üzerindeki kadınlar için daha belirgindir. Bu, bu kadınların daha iyi bir prognoza sahip bir hasta cohortu olduğunu göstermektedir ve PGT-A'nın bu hastalardaki başarı olasılığına karşı sağladığı faydayı izole etmeyi zorlaştırmaktadır. 2010-2014 yılları arasında büyük bir ABD kliniğinden yapılan geriye dönük bir çalışma, PGT-A test edilmiş öploid embriyolarla dondurulmuş döngüler ile otolog taze PGT-A uygulanmamış döngüler arasında benzer sonuçlar bulmuştur (11). Klinik hamilelik, düşük veya canlı doğum oranlarına bakıldığında, >37 yaş ve üzerindeki kadınlar için PGT-A ve non-PGT-A döngüleri arasında bir fark yoktu ve <37 yaş ve altındaki kadınlar için döngü bazında karşılaştırıldığında da bir fark bulunmamıştır.



Hastaların diğer alt küme sonuçları

Yaş: İleri anne yaşı (38-41 yaş) olan kadınlara odaklanan bir RCT vardı; bu çalışma, döngü başlangıcından önce rutin blastokist transferi ile PGT-A grubuna randomize edildi. PGT-A grubunda, 3. günde tek bir blastomerin biyopsisi yapılmış ve transfer 5. günde gerçekleştirilmiştir (12). Transfer başına canlı doğum oranı PGT-A grubunda anlamlı şekilde daha yüksekti (% 52,9'a karşı % 24,2, P=0.0002) ve döngü başına (%36'ya karşı % 21,9, P=.031). Önemli bir nokta, PGT-A hastalarının yalnızca yüzde 68'inin transfer almış olmasıdır; kontrol grubunda bu oran % 95'tir (P=.001). PGT-A grubunda düşük oranı anlamlı şekilde daha düşüktü (%2,7'ye karşı %39, P=.0007). Biyopsi yapılan tüm bölünme embriyolarının % 97,2'sinde bir sonuç alınmış ve embriyoların % 78,6'sı anöploid bulunmuştur. Çalışmadan sonraki 6 ay içinde FET döngüleri için sonuçlar dahil edildiğinde canlı doğum oranları arasında istatistiksel bir fark yoktu (kontrollerde % 33,3'e karşı % 37) ve gebeliğe ulaşma süresi PGT-A grubunda 4,5 hafta, kontrol grubunda ise 5,8 hafta olarak belirlenmiştir (P= NS). Canlı doğumla sonuçlanan gebelik süresinin PGT-A grubunda 7,7 hafta, kontrol grubunda ise 14,9 hafta olduğu tahmin edilmektedir.

Retrospektif çalışmalar PGT-A testinin, özellikle 43 yaşına kadar olan kadınlarda fayda sağladığını önermektedir (PGT-A ile 38-40 yaş grubundaki kadınlarda döngü başlangıcında iyileşme gözlemlenmiştir [13]) ve 40-43 yaş grubundaki kadınlarda implantasyon oranları (öplid embriyoların implantasyon oranı, taranmamış taze [% 23,8] ve FET [% 25,4] döngüleri ile karşılaştırıldığında % 50,9'dur) (14). Çalışmaların retrospektif olması, dahil etme kriterleri ve küçük hasta grupları bu çalışmaları sınırlandırmaktadır; özellikle bir çalışma grupları yaşa göre sınıflandırmış, böylece en yaşlı yaş grubunda grup başına yalnızca sekiz döngüyü karşılaştırmıştır (10), bir diğeri ise yalnızca transfer edilecek öplid embriyoları olan kadınları dahil etmiştir (145 hastanın yalnızca 76'sında transfer edilecek öplid blastosist vardı [52,4%]) (11). Ayrıca, yalnızca biyopsi yaptırabilen iyi prognozlu hastaların PGT-A grubuna dahil edilmesi nedeniyle potansiyel bir yanlılık söz konusudur. Her iki grup yazarları, artırılan gebelik başarısının PGT-A'nın bir yararını gösterdiğini düşünmektedir; ancak çalışma metodolojileri, bu sonuçlara dair sorular bırakmaktadır. Donör yumurta IVF döngüleri ile ilgili olarak, PGT-A'nın faydası, 31 PGT-A döngüsünün 39 kontrol döngüsü ile karşılaştırıldığı bir kohort çalışmasında değerlendirilmiştir. PGT-A döngüleri, süreklilik/ canlı doğum oranlarında (%64.4 vs. %54) veya düşük oranlarında (%19.2 vs. %9.5) (15) istatistiksel bir fark göstermemiştir. Küçük örneklem büyüklüğü çalışmanın heterojenliğini açıklamaktadır ve dolayısıyla istatistiksel gücü sınırlamaktadır. Bir başka grup, donör yumurta döngülerinden elde edilen PGT-A testli embriyoların %15 anöploidlik oranına sahip olduğunu göstermiştir; ancak PGT-A testli embriyolar kullanıldığında klinik gebelik oranları düşmüştür. (16). Bu nedenle, donör yumurta döngülerinde PGT-A'nın rolü bilinmemektedir. Paternal yaşı 50 yaşın üzerinde olduğu donör yumurta döngülerinde PGT-A'nın bir rolü olabileceği, paternal yaşı artmasıyla anöploid embriyo riskinin arttığını gösteren çalışmalara dayanmaktadır. (16)

Elektif tek embriyo transferi (eSET): PGT-A'nın önemli fayda sağlayabileceği klinik bir senaryo, eSET'in kullanımını artırmaktır. Hamilelik başarısını riske atmadan eSET için uygun adayları belirlemek, aktif bir çalışma alanıdır. Birçok uzman, IVF uygulayan hastalarda eSET kullanımını artırmak için PGT-A'yı önermektedir (17). 2015 yılında yapılan bir çalışmada, 35 yaş ve üstündeki hastalarda transfer edilen embriyo sayısını azaltmayı amaçlayan klinik protokol değişikliğinden önce ve sonra IVF başarısı karşılaştırılmıştır. eSET, uygun embriyo morfolojisi ve/veya PGT-A taraması gerçekleştirildiğinde, iki adet implantasyon başarısızlığı olmayan hastalara sunulmuştur. Protokol değişikliği öncesi ve sonrası her transfer için klinik hamilelik oranlarında önemli bir



fark görülmemiştir, ancak eSET/PGT-A alıcıları için her embriyo transfer siklusunda canlı doğum oranlarında önemli bir artış gözlemlenmiştir. Ancak, PGT-A döngülerinin yalnızca %43.6'sında transfer edilebilecek en az bir öploid embriyo bulunmaktadır. Canlı doğum oranlarını döngü başına karşılaştırdığında, gruplar arasında anlamlı bir fark yoktur (%20.9 PGT-A olmadan vs. %24.4 PGT-A ile).

Tekrarlayan gebelik kaybı

İlk trimester gebelik kaybının mekanizmasının büyük ölçüde anöploidlikten kaynaklandığı, PGTA için biyolojik bir geçerlilik sağladığı belirtilmektedir. Geriye dönük bir kohort çalışmasının analizi (118 PGT-A vs 188 ekspektan yaklaşım) iki grup arasında benzer klinik gebelik oranları ve düşük oranları göstermiştir (18), ancak başarılı gebelik için geçen süre beklemede yönetim grubunda istatistiksel olarak daha kısa bulunmuştur (sırasıyla 3.0 vs 6.5 ay). PGT-A kohortunun %77'si test edilen embriyolar oluşturmayı başarmış ve bunlardan %74'ü transfer edilebilecek en az bir öploid embriyoya sahip olmuştur. Bu çalışma, farklı klinik prognozları yorumlamayı zorlaştıran geri dönük tasarımıyla kısıtlıdır; bu, PGT-A'yı takip edenler ile takip etmeyenler arasında farklılık gösterebilir.

Prospektif bir çalışma, tekrarlayan gebelik kaybı (RPL) hastalarında over rezervi ile ilişkiyi araştırmış ve 38 yaşından genç kadınlarda, azalmış over rezervinin (3. gün FSH>10 IU/mL ve/veya AMH <1 ng/mL olarak tanımlanmıştır) transfer edilecek öploid embriyo olma olasılığını, normal over rezervi testi olan kadınlarla karşılaştırıldığında anlamlı derecede daha düşük bir şekilde etkilediğini bulmuştur (19). Bu çalışmalar, PGTA düşünen hastalar için embriyo elde etme olasılıklarına yönelik danışmanlığı kişiselleştirmeye yardımcı olabilir. Azalmış over rezervi ile artan anöploidlik oranının muhtemelen RPL popülasyonuna özgü olmadığı da göz önünde bulundurulmalıdır (20). Ancak, bugüne kadar literatür, RPL hastalarında PGT-A kullanımında iyileşmiş canlı doğum oranları önerilmemiştir.

Donmuş embriyo transfer siklusları

Lojistik ve mali gereksinimler nedeniyle, şu anda PGT-A uygulayan kliniklerin çoğu, ploidi değerlendirmesi için hücreleri kendi bünyelerinde işlememektedir. Blastokistler 5., 6. veya 7. günde biyopsi yapılabildiğinden, çoğu öploid blastokist, kriyoprezervasyon döngülerinde transfer edilmektedir. Bir geriye dönük kohort çalışmasından elde edilen veriler, dondurulmuş öploid blastokist transferlerinin (taze öploid blastokist transferlerine kıyasla) eşit veya daha üstün üreme potansiyeline sahip olduğunu, daha yüksek implantasyon ve canlı doğum oranları ile daha düşük düşük oranları gösterdiğini desteklemektedir.(21) Ek olarak, eSET kullanılması durumunda hem OHSS hem de çoklu gebelik insidansında daha düşük bir oran gibi ek olası faydalar da bulunmaktadır. Çalışmanın geriye dönük doğası ve bu çalışmaya dahil edilmek için kaliteli blastokist gereksinimi nedeniyle sınırlamalar mevcuttur.

5. gün vs. 6. gün biyopsi

5.gün (n=730) ve 6.gün (n=441) biyopsi yapılan blastokistlerin sonuçlarını karşılaştırdığımızda, anöploidi oranı 6.gün grubunda anlamlı bir şekilde farklılık göstermedi (% 69,9'a karşı % 61,9) (22). İki grubun kadınlarının yaş ortalaması (ortalama yaş 38,5 yıl) bakımından da anlamlı bir fark yoktu. 5.günde biyopsi yapılan embriyolar, 6.günde taze olarak transfer edilebilirdi ya da dondurulabilirdi; ancak bütün gün 6 embriyoları, ilerideki FET için donduruldu. İmplantasyon oranı, klinik gebelik oranı ve canlı doğum oranları açısından anlamlı bir fark gözlemlenmedi. Bu çalışma, 6.gün oluşan öploid blastokistlerin canlı doğumla sonuçlanma



olasılığının, 5.gün oluşanlarla yaklaşık olarak aynı olabileceğini öne sürüyor, ancak 6.gün blastokistlerin daha sonraki FET döngüsünde transfer için kriyoprezervasyona ihtiyaç duyabileceğini göstermektedir.

Monogenetik bozukluklar (pGT-M) için PGT-A

Monogenik bozukluklar için preimplantasyon genetik testler (PGT-M), embriyo anöploidisi için PGT-A'dan önce gelmektedir. DNA amplifikasyon tekniklerindeki gelişmeler ile, eşzamanlı olarak PGT-M/PGT-A uygulamak mümkün hale geldi. Bir çalışma, PGT-M/PGT-A sonuçlarını PGT-M ile karşılaştırdı ve PGT-M etkilenmeyen embriyoların %50'sinin anöploid olduğunu buldu (ortalama anne yaşı 32.4 yıl) (23). Buna göre, yazarlar PGT-M/PGT-A grubunda %75'e karşı %53 implantasyon oranı ($P=0.19$) ve doğum canlılık oranının %59.4'e karşı %37.5 olduğunu bildirdi; buna ek olarak, düşük yapma oranları %20'ye karşı %40 olarak bulunmuştur ($P=0.56$). PGT-M/PGT-A uygulanan hastalar, testten sonra transfer için kalan embriyo sayısının daha az olacağını kabul etmekte, fakat kalan embriyolarla daha iyi bir değerlendirme yapılabileceği ve daha yüksek üreme potansiyeline sahip olabileceği düşünülmektedir. Ancak bu popülasyon üzerinde daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Donmuş/Çözülmüş, Biyopsi ve PGT-A için tekrar dondurma

Önceden kriyoprezervasyon yapılmış, biyopsi yapılmamış embriyoları olan hastalar, biyopsi ve test için embriyolarını çözme/ısıtma işlemine tabi tutmak ve sonrasında kullanmak ya da tekrar kriyoprezervasyon yapmak isteyebilirler. Bunun nedenleri arasında önceki düşük, hastalık keşfi, aile dengeleme veya yeni teknolojiye yararlanma isteği yer almaktadır. Taze biyopsi tercih edilse de, kimyasal kayıp, klinik gebelik oranı veya implantasyon oranı açısından reproduktif sonuçların, bir soğuk/çıkarma, biyopsi, (yeniden) vitrifikasyon ve (yeniden) ısıtma işlemi sonrası hayatta kalan öploid embriyolarla yapılan bir çalışmada önemli ölçüde etkilenmediği görülmüştür (24). Bu grupta canlı doğum oranlarıyla ilgili bir karşılaştırma yapılmamıştır. Bir çalışmada, ikinci ısıtma işleminin hayatta kalma oranının daha düşük olduğu bulunmuştur (%87.5 ilk çözme/ısıtma karşısında %98.3, $P=0.035$), ancak bazı embriyolar ilk dondurma işleminde yavaş dondurulmuştu. İlk biyopsi için ısıtılan embriyolarla karşılaştırıldığında, ikinci biyopsi için ısıtılan embriyolar iyi performans göstermedi; aslında, bu çalışmada hiçbiri implantasyon gerçekleştirmedi. Küçük bir örneklem boyutuna sahip (güçsüz) bir başka çalışma, ısıtılan, biyopsi yapılan ve 2 gün içinde (progesteronun 6. veya 7. günü) transfer edilen blastokistlerin süreklilik gösteren gebelik oranlarının yaşa göre %35 ($n=17$; 35 yaş altı), %40 ($n=16$; 36-44 yaş) ve donör yumurtası için %100 ($n=2$) olduğunu bildirmiştir (25). Birçok hasta, preimplantasyon taraması için embriyoların ısıtılmasından fayda görebilir; ancak, tekrar belirtmek gerekirse, transfer için mevcut embriyo sayısında bir azalma bekleyebilirler.

Erkek faktör infertilitesi

Bir çalışmada, normal semen analizleri (konsantrasyon >19 M/mL, motilite $>30\%$, morfoloji $>30\%$) olan erkekler ile oligozoospermi (konsantrasyon <6 M/mL) olan erkekler arasında blastokist anöploidlik oranları karşılaştırılmış ve oligozoospermi grubunda cinsiyet kromozomu anomali oranlarının 3 kat arttığı bildirilmiştir; bu durum oosit yaşından bağımsızdır.(26) Yazarlar, ICSI gibi geleneksel olarak PGT-A/PGT-M döngüleri için kullanılan bir yöntemin, sperm nükleer dekonduksiyonunu etkileyerek veya oosit içicisi aparatını destabilize ederek anöploidliği artırabileceğini kabul etmişlerdir, ancak normal semen analizleri olan erkeklerin IVF/PGTA sırasında konvansiyonel ile ICSI fertilizasyonu uygulamaları arasında blastokist anöploidlik oranlarında bir fark gözlemlenmemiştir. Oligozoospermik erkeklerde, ICSI genel anöploidliği artırmamış (konvansiyonel



ile karşılaştırıldığında) ancak 1, 2, 11 ve 18. kromozomlarda anöploidliği artırmıştır. Yazarlar, şiddetli oligozoospermiye sahip hastaların cinsiyet kromozomu anöploidlik oranlarının daha yüksek olduğunu ve PGT-A uygulama yolunu seçebileceklerini sonucuna varmışlardır; morfoloji gibi diğer parametreler için daha fazla araştırma yapılması gerektiğini belirtmişlerdir.

Etnisite

IVF sonuçlarının etnik kökene göre değişiklik gösterdiği bildirilmiş olsa da, 2016 yılında yapılan bir çalışmada, anöploidlik oranlarında anne etnik kökenine (AIM) göre bir fark bulunmamıştır.(27) Bu çalışmanın sınırlamaları arasında, baba etnik kökenine dair AIM verilerinin eksikliği, mevcut AIM'lerin etnik alt grupları tanımlama yetersizliği ve çalışma popülasyonunun çoğunluğunun Avrupa kökenli olması sayılabilir. Gelecekteki çalışmalar için daha geniş bir gruba ihtiyaç duyulmaktadır, ancak etnik kökene göre aneuploidi risk sınıflandırması şu anda belirtilmemiştir.

Neonatal ve çocukluk çağı sonuçları

Obstetrik, neonatal ve erken çocukluk dönemi sonuç verileri şu ana kadar güven verici görünmektedir, ancak daha çok PGT-M (tek gen) üzerine odaklanılmıştır, PGT-A (anöploidi) yerine. PGT-M ve PGT-A ebeveyn grupları genellikle farklıdır, çünkü PGT-M uygulayan çoğu hasta eşzamanlı infertilite yaşamamaktadır. Yine de, anaokulu çağındaki PGT-M çocukları, biliş (Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence™), motor beceriler (Movement ABC) ve psikososyal gelişim (Child Behavior Checklist [CBCL] ve Caregiver-Teacher Report Form [C/TRF]) ölçümlerinde IVF/ICSI ve doğal yollarla conceived çocuklarla aynı seviyede performans göstermektedir.(28,29) Danimarka'dan yapılan bir kohort çalışması, olumsuz obstetrik ve neonatal sonuçların, durumu tedavi etmek için kullanılan teknolojiden ziyade ebeveyn durumuyla daha ilişkili görüldüğünü, ancak PGT-M gebeliklerinde spontan gebe kalınan gebeliklere göre daha fazla plasenta previa olduğunu belirtti. Monogenik hastalıkları olan PGT-M gebelikleri, IVF/ICSI ve spontan gebeliklere kıyasla daha fazla düşük doğum ağırlığı, PPRM, plasenta previa, sezaryen doğum ve YDYBÜ kalışı göstermiştir; ancak PGT-M çocukları, PGT-M döngülerinden olmayan sağlıklı kardeşleriyle karşılaştırıldığında bu değişkenlerde farklılık göstermemektedir, bu da altında yatan ailevi/ebeveyn risk faktörlerine işaret etmektedir.(30)

Fiyat-performans ilişkisi

PGT-A'nın maliyet etkinliği, döngü maliyetleri ve sigorta kapsamının önemli ölçüde değişkenlik göstermesi nedeniyle nicel olarak belirlenmesi zordur. Düşük ve implantasyon başarısızlığının soyut maliyetlerini nicel olarak değerlendirmek de zordur ve birçok çalışma tüm obstetrik, neonatal ve hastalık/anöploidi ile ilgili sürekli maliyetleri göz önünde bulundurmamaktadır. Bir çalışmada, açıklanamayan tekrarlayan düşük (n=232) yaşayan hastalarda PGT-A uygulamanın, beklenen yönetimle (n=302) karşılaştırıldığında maliyet etkin olmadığı bulunmuştur; PGT-A düşük oranlarını azalttığı halde (%7'ye karşı %24), canlı doğum oranını artırmamıştır (%40'a karşı %55) (31). Daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır ve klinik uzmanlar, önerilerini bireysel hastanın tercihlerine ve durumuna göre uyarlamalıdır.

Testin özellikleri ile ilgili çekinceler

Mozaiklik: Mozaiklik, aynı embriyo içinde farklı kromozomal bileşimlere sahip iki veya daha fazla hücre popülasyonunun bulunması anlamına gelir. Mozaiklik, ilk olarak bölünme aşamasındaki embriyolarda yaygın bir fenomen olarak tanımlanmıştır, ancak embriyolardaki mozaikliğin kesin prevalansı bilinmemektedir.



Embriyonik mozaikliğin, PGT-A sonuçlarını yorumlamaya çalışırken bir karışıklık yarattığı düşünülmektedir; çünkü mozaik embriyolar şu anda anöloid mozaik veya diploid-anöloid mozaik olarak sınıflandırılmaktadır; bu da daha çok kromozom ayrımının gerçekleştiği erken embriyo bölünme olaylarından etkilenmektedir. (32) Trofektoderm biyopsisi, embriyodan kromozom analizi için 4-10 hücrenin alınması işlemidir ve bu, bölünme aşaması biyopsisinin sunduğu birkaç avantaja sahiptir; bunlar arasında mozaikliğin daha iyi tespit edildiği iddia edilmektedir. Birçok çalışma, aCGH'nin PGT-A'da kullanımının faydasını göstermiştir; ancak aCGH'nin mozaikliği tespit etme yeteneği, trofektoderm biyopsisindeki anöloid hücrelerin yüzdesine bağlıdır. PGT-A için analitik platformlar, NGS gibi, artık mozaikliği moleküler olarak tespit etme yeteneğine sahiptir. (33,34) NGS'nin mozaikliği raporlama oranlarının aCGH ile kıyaslandığında daha yüksek olması, mozaiklik tanısının geçerliliğini sorgulamıştır. Mozaik embriyolar implant oluşturabilir ve öloid yavrular üretebilir; ancak daha düşük bir başarı oranıyla implant olabilirler.(35,36) İtalya'da yapılan bir çalışmada, sekiz sağlıklı bebek doğumuyla sonuçlanan mozaik embriyo transferi yapılan 18 vaka bildirilmiştir.(35) NGS, aCGH ile kıyaslandığında yüksek doğruluk, artan verim ve azalan maliyet avantajına sahip olsa da, mozaiklik fenomenini daha iyi anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.(37,38) Anöloid ve mozaik embriyoların, post zigotik kromozom kaybı, kromozom kazancı, mitotik ayrışma veya trizomik kurtarma yoluyla kendi kendine düzelmesi hakkında daha fazla içgörü için daha fazla araştırma gerekmektedir. (39-42)

Son zamanlarda, blastokist aşamasındaki anöloidlik taraması için qPCR ve aCGH, iki yaygın kullanılan PGT-A yöntemi, güvenilirliğini karşılaştıran prospektif, çift kör bir çalışma yapılmıştır (42). Çalışma, qPCR ve aCGH'nin benzer hassasiyetlere sahip olduğunu (sırasıyla %98.2 ve %98.8) göstermiş, ancak qPCR'nin aCGH'ye kıyasla biraz daha yüksek bir özgüllüğe sahip olduğunu (sırasıyla %99.9 ve %99.6, P=0.01) bulmuştur. NGS ve SNP mikroarray de yaygın olarak kullanılmaktadır. SNP mikroarray, anöloidliğin kaynağının sperm mi yoksa yumurta mı olduğunu gösterme, triploidi ve tetraploidiyi güvenilir bir şekilde tespit etme ve düşük seviyelerde mozaiklik tespit etme gibi ek avantajlar sunmaktadır. Laboratuvar protokolleri ve kalite kontrollerindeki farklılıklar nedeniyle, mevcut veriler herhangi bir platformun üstünlüğünü kesin olarak belirlemeye yönelik değildir.

Embriyo hasarı: PGT-A'da kullanılan embriyo biyopsi teknikleri hakkında az sayıda veri bulunmaktadır; ancak genel olarak trofektoderm biyopsisinin, bölünme aşaması biyopsisinden daha az embriyo canlılığı üzerindeki etkiye sahip olduğu kabul edilmektedir(43). Bunun nedeni, trofektoderm biyopsisinde daha fazla hücrenin çıkarılmasına rağmen, bu durumun embriyo kütesinin daha küçük bir yüzdesini temsil etmesidir ve tanım gereği trofektoderm biyopsisi yalnızca trofektoderm hücrelerini çıkarır, fetal kaderi belirleyecek hücreleri çıkarmaz. Öte yandan, bölünme aşaması biyopsisi, hücre soyunun henüz belirlenmediği bir zamanda gerçekleşir ve çıkarılan hücre, embriyonun canlılığını ve fetüsün kaderini potansiyel olarak etkileyebilir. Bölünme aşaması embriyo biyopsisinin etkisini değerlendiren mevcut veriler, biyopsi süreci ile ilişkili önemli bir gelişimsel zarar göstermektedir; bu da gelişen embriyo üzerinde travmaya yol açmakta ve embriyo implantasyonu ile doğuma ilerlemede ortalama bir azalma ile sonuçlanmaktadır(44). Bu çalışmada, yalnızca 3. günde kötü gelişen embriyoların biyopsi yapıldığı göz önüne alındığında, potansiyel seçim yanlılığı bulunmaktadır; oysa normal gelişen embriyoların biyopsiden önce 5 veya 6. güne kadar büyümesine izin verilmiştir. trofektoderm biyopsisinin etkisi iyi anlaşılmamaktadır ve trofektodermin implantasyon üzerindeki önemi göz önüne alındığında, trofektodermdaki hasar bu kritik olayı etkileyebilir.



Güncel bilgilerdeki açıklar

PGT-A'nın diğer potansiyel avantajları ve dezavantajları bulunmaktadır, ancak bunları destekleyen veya çürüten sınırlı veriler mevcuttur. Örneğin, PGT-A testi, gebelik sırasında veya doğumdan sonra tespit edilen anöploidilik riskini azaltabilir. Bir diğer husus, anöploid embriyoların tanımlanması ve bertaraf edilmesinin, dondurulmuş fazladan embriyo yükünü azaltma potansiyelidir. Ayrıca, öploid embriyoların tanımlanması, yalnızca öploid embriyoların kullanıldığı embriyo transfer döngüleri ile gebelik süresini kısaltabilir; bu, ileri yaş kadınlar, büyük aileler isteyenler veya kanser hastaları için faydalı olabilir. Öte yandan, taze transfer sonrası gebelik yaşayan hastalarda gebelik süresi daha hızlı olabilir, çünkü yalnızca gebe kalamayanlar test edilmiş öploid embriyolarla sonraki donmuş embriyo transferlerine başvuracaktır. Son olarak, tartışmalı olmakla birlikte, cinsiyet seçimi potansiyel bir faydadır. İdeal olarak, hastaları döngü başlangıcında rastgele atan ve kümülatif canlı doğum oranlarını değerlendiren daha fazla rastgele kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır.

PGT-A kullanmanın potansiyel dezavantajları da bulunmaktadır; bunlar arasında embriyoloji ekibinin her biyopsi vakası için artan kaynak ihtiyaçları ve toplamda 8 saate kadar iş gücü gereksinimi yer alır(45). Ayrıca, tüm embriyolar kültürde blastokist aşamasına kadar hayatta kalmayabilir ve hipotetik olarak, bölünme veya erken blastokist aşamasında transfer edilmiş olsaydılar sağlıklı canlı doğumlarla sonuçlanabilirlerdi. Kendiliğinden düzeltme, yanlış pozitif PGT-A sonuçları ve/veya mozaik tanısının doğruluğu ile ilgili belirsizlik göz önüne alındığında, sağlıklı bebeklere yol açabilecek embriyoların bertaraf edilebileceği endişesi bulunmaktadır(45). Tek bir toplanma döngüsünden kümülatif gebelik oranları, PGT-A'nın düşük oranları üzerindeki etkileri ve bu teknolojiden hangi hasta gruplarının faydalanabileceğinin belirlenmesi hakkında daha fazla veriye ihtiyaç vardır.

Sonuç-tartışma

PGT-A'nın tüm IVF hastaları için evrensel bir tarama testi olarak değeri henüz belirlenmemiştir. Burada bildirilen bazı çalışmalar, 24-kromozom testinin değerine dair önemli bakış açıları sunmakta, anöploidlik testi ve eSET (tek embriyo transferi) sonrasında daha yüksek doğum oranları göstererek, bu testlerin eSET kullanımını artırma ve ikiz gebeliklerin sıklığını daha da azaltma potansiyelini önermektedir. Ancak, bu çalışmaların önemli sınırlamaları bulunmaktadır ve uygun hasta seçimleri ve test platformları hakkında sorular devam etmektedir.

RCT'ye (randomize kontrollü çalışma) katılan hastalar, genel olarak biyopsi ve analiz için blastokist üretmiş olumlu yanıt veren bireylerdir. Daha geniş bir hasta seçimi ile randomizasyon sürecinin döngü başlangıcında yapılması, bu teknolojinin daha geniş kullanımına ilişkin uygunluğu daha iyi değerlendirecektir. Randomize denemeler, embriyo biyopsisi ve örnek hazırlama konusunda geniş ve derin deneyime sahip merkezlerde gerçekleştirilmiştir. Bu tekniklerin daha az deneyime sahip merkezlere genişletilme yeteneği henüz kurulmamıştır.

. 38-41 yaş aralığındaki hastalarda yapılan bir RCT, 3. gün tek blastomeryal biyopsi ve PGT-A ile döngü başına canlı doğum oranlarının arttığını göstermiştir.

. Yanlış pozitif testlerin, embriyo zararının ve 3. gün ile blastülasyon arasında öploid embriyoların kaybının son derece zorlu soruları henüz yanıtlanmamıştır.



. Bugüne kadar ploidi değerlendirmesi için belirli laboratuvar tekniklerini doğrudan karşılaştıran çok az çalışma bulunmaktadır. Gelecek çalışmalara, herhangi bir platformun üstün olup olmadığını belirlemek için önem verilmektedir.

. PGT-A ile ilgili ele alınması gereken diğer önemli hususlar arasında maliyet etkinliği; kriyoprezervasyonun rolü ve etkisi, hamilelik süresi, belirli alt gruplardaki kullanımı (tekrarlayan kayıplar, önceki implantasyon başarısızlıkları, ileri maternal yaş vb.); zaman içinde birikimli başarı oranları ve her müdahale başına toplam üreme potansiyeli bulunmaktadır. Ne yazık ki, bu yayının yapıldığı tarihte, bu soruları aydınlatmak için kaydedilmiş çok az rastgele deneme bulunmaktadır.

Daha kapsayıcı bir IVF popülasyonunda embriyo seçimini geliştirmek için birden fazla yaklaşımın (genomik, zaman atlamalı görüntüleme, transkriptomik, proteomik, metabolomik vb.) kombinasyonunu değerlendiren büyük, prospektif ve iyi kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmalar, sadece etkinliği değil, aynı zamanda bu teknolojilerin güvenliği ve potansiyel risklerini de belirlemek için gereklidir. PGT-A, gelecekte embriyo taraması ve seçimi için çok boyutlu bir yaklaşımın parçası olacaktır. Ancak şu anda, tüm infertil hastalarda blastokist biyopsisi ile anöploid testinin rutin kullanımını önermek için yeterli kanıt bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Mastenbroek S, Twisk M, van der Veen F, Repping S. Preimplantation genetic screening: a systematic review and meta-analysis of RCTs. *Hum Reprod Update* 2011;17:454–66.
2. Rubio C, Bellver J, Rodrigo L, Bosch E, Mercader A, Vidal C, et al. Preimplantation genetic screening using fluorescence in situ hybridization in patients with repetitive implantation failure and advanced maternal age: two randomized trials. *Fertil Steril* 2013;99:1400–7.
3. Mastenbroek S, Repping S. Preimplantation genetic screening: back to the future. *Hum Reprod* 2014;29:1846–50.
4. Paulson RJ. Every last baby out of every last egg: the appropriate goal for fertility treatment in women older than 40 years. *Fertil Steril* 2016;105: 1443–4.
5. Yang Z, Liu J, Collins GS, Salem SA, Liu X, Lyle SS, et al. Selection of single blastocysts for fresh transfer via standard morphology assessment alone and with array CGH for good prognosis IVF patients: results from a randomized pilot study. *Mol Cytogenet* 2012;5:24.
6. Forman EJ, Hong KH, Ferry KM, Tao X, Taylor D, Levy B, et al. In vitro fertilization with single euploid blastocyst transfer: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2013;100:100–7.
7. Scott RT Jr, Upham KM, Forman EJ, Hong KH, Scott KL, Taylor D, et al. Blastocyst biopsy with comprehensive chromosome screening and fresh embryo transfer significantly increases in vitro fertilization implantation and delivery rates: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2013;100: 697–703.
8. Fiorentino F, Bono S, Biricik A, Nuccitelli A, Cotroneo E, Cottone G, et al. Application of next-generation sequencing technology for comprehensive aneuploidy screening of blastocysts in clinical preimplantation genetic screening cycles. *Hum Reprod* 2014;29:2802–13.
9. Chang J, Boulet SL, Jeng G, Flowers L, Kissin DM. Outcomes of in vitro fertilization with preimplantation genetic diagnosis: an analysis of the United States Assisted Reproductive Technology Surveillance Data, 2011-2012. *Fertil Steril* 2016;105:394–400.
10. Kushnir VA, Darmon SK, Albertini DF, Barad DH, Gleicher N. Effectiveness of in vitro fertilization with



preimplantation genetic screening: a reanalysis of United States assisted reproductive technology data 2011-2012. *Fertil Steril* 2016;106:75–9.

11. Kang HJ, Melnick AP, Stewart JD, Xu K, Rosenwaks Z. Preimplantation genetic screening: who benefits? *Fertil Steril* 2016;106:597–602.

12. Rubio C, Bellver J, Rodrigo L, Castillon G, Guillen A, Vidal C, et al. In vitro fertilization with preimplantation genetic diagnosis for aneuploidies in advanced maternal age: a randomized, controlled study. *Fertil Steril* 2017; 107:1122–9.

13. Whitney JB, Schiewe MC, Anderson RE. Single center validation of routine blastocyst biopsy implementation. *J Assist Reprod Genet* 2016;33:1507–13.

14. Lee HL, McCulloh DH, Hodes-Wertz B, Adler A, McCaffrey C, Grifo JA. In vitro fertilization with preimplantation genetic screening improves implantation and live birth in women age 40 through 43. *J Assist Reprod Genet* 2015;32:435–44.

15. Haddad G, Deng M, Wang CT, Witz C, Williams D, Griffith J, et al. Assessment of aneuploidy formation in human blastocysts resulting from donated eggs and the necessity of the embryos for aneuploidy screening. *J Assist Reprod Genet* 2015;32:999–1006.

16. Deng A, Wang WH. Assessment of aneuploidy formation in human blastocysts resulting from Cryopreserved donor eggs. *Mol Cytogenet* 2015;15:12.

17. Ubaldi FM, Capalbo A, Colamaria S, Ferrero S, Maggiulli R, Vajta G, et al. Reduction of multiple pregnancies in the advanced maternal age population after implementation of an elective single embryo transfer policy coupled with enhanced embryo selection: pre- and post-intervention study. *Hum Reprod* 2015;30:2097–106.

18. Murugappan G, Shahine LK, Perfetto CO, Hickok LR, Lathi RB. Intent to treat analysis of in vitro fertilization and preimplantation genetic screening versus expectant management in patients with recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod* 2016;31:1668–74.

19. Shahine LK, Marshall L, Lamb JD, Hickok LR. Higher rates of aneuploidy in blastocysts and higher risk of no embryo transfer in recurrent pregnancy loss patients with diminished ovarian reserve undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2016;106:1124–8.

20. Katz-Jaffe MG, Surrey ES, Minjarez DA, Gustofson RL, Stevens JM, Schoolcraft WB. Association of abnormal ovarian reserve parameters with a higher incidence of aneuploid blastocysts. *Obstet Gynecol* 2013;121: 71–7.

21. Rodriguez-Purata J, Lee J, Whitehouse M, Duke M, Grunfeld L, Sandler B, et al. Reproductive outcome is optimized by genomic embryo screening, vitrification, and subsequent transfer into a prepared synchronous endometrium. *J Assist Reprod Genet* 2016;33: 401–12.

22. Piccolomini MM, Nicolielo M, Bonetti TC, Motta EL, Serafini PC, Alegretti JR. Does slow embryo development predict a high aneuploidy rate on trophoctoderm biopsy? *Reprod Biomed Online* 2016;33:398–403.

23. Goldman KN, Nazem T, Berkeley A, Palter S, Grifo JA. Preimplantation Genetic Diagnosis (PGD) for Monogenic Disorders: the Value of Concurrent Aneuploidy Screening. *J Genet Couns* 2016;25:1327–37.

24. Taylor TH, Patrick JL, Gitlin SA, Michael Wilson J, Crain JL, Griffin DK. Outcomes of blastocysts biopsied and vitrified once versus those cryopreserved twice for euploid blastocyst transfer. *Reprod Biomed Online* 2014;29:59–64.



25. Liu M, Su Y, Wang WH. Assessment of clinical application of preimplantation genetic screening on cryopreserved human blastocysts. *Reprod Biol Endocrinol* 2016;14:16.
26. Coates A, Hesla JS, Hurliman A, Coate B, Holmes E, Matthews R, et al. Use of suboptimal sperm increases the risk of aneuploidy of the sex chromosomes in preimplantation blastocyst embryos. *Fertil Steril* 2015; 104:866–72.
27. Franasiak JM, Olcha M, Shastri S, Molinaro TA, Congdon H, Treff NR, et al. Embryonic aneuploidy does not differ among genetic ancestry according to continental origin as determined by ancestry informative markers. *Hum Reprod* 2016;31:2391–5.
28. Winter C, Van Acker F, Bonduelle M, Desmyttere S, De Schrijver F, Nekkebroeck J. Cognitive and psychomotor development of 5- to 6-year-old singletons born after PGD: a prospective case-controlled matched study. *Hum Reprod* 2014;29:1968–77.
29. Winter C, Van Acker F, Bonduelle M, Desmyttere S, Nekkebroeck J. Psychosocial development of full term singletons, born after preimplantation genetic diagnosis (PGD) at preschool age and family functioning: a prospective case-controlled study and multi-informant approach. *Hum Reprod* 2015;30:1122–36.
30. Bay B, Ingerslev HJ, Lemmen JG, Degn B, Rasmussen IA, Kesmodel US. Preimplantation genetic diagnosis: a national multicenter obstetric and neonatal follow-up study. *Fertil Steril* 2016;106:1363–9.
31. Murugappan G, Ohno MS, Lathi RB. Cost-effectiveness analysis of preimplantation genetic screening and in vitro fertilization versus expectant management in patients with unexplained recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2015;103:1215–20.
32. Munn e S, Weier HU, Grifo J, Cohen J. Chromosome mosaicism in human embryos. *Biol Reprod* 1994;51:373–9.
33. Gutierrez-Mateo C, Colls P, Sanchez-García J, Escudero T, Prates R, Ketterson K, et al. Validation of microarray comparative genomic hybridization for comprehensive chromosome analysis of embryos. *Fertil Steril* 2011; 95:953–8.
34. Mamas T, Gordon A, Brown A, Harper J, Sengupta S. Detection of aneuploidy by array comparative genomic hybridization using cell lines to mimic a mosaic trophectoderm biopsy. *Fertil Steril* 2012; 97:943–7.
35. Greco E, Minasi MG, Fiorentino F. Healthy Babies after Intrauterine Transfer of Mosaic Aneuploid Blastocysts. *N Engl J Med* 2015;373:2089–90.
36. Gleicher N, Vidali A, Braverman J, Kushnir VA, Barad DH, Hudson C, et al. Accuracy of preimplantation genetic screening (PGS) is compromised by degree of mosaicism of human embryos. *Reprod Biol Endocrinol* 2016; 14:54.
37. Kung A, Munn e S, Bankowski B, Coates A, Wells D. Validation of next-generation sequencing for comprehensive chromosome screening of embryos. *Reprod Biomed Online* 2015;31:760–9.
38. Wells D, Kaur K, Grifo J, Glassner M, Taylor JC, Fragouli E, et al. Clinical utilization of a rapid low-pass whole genome sequencing technique for the diagnosis of aneuploidy in human embryos prior to implantation. *J Med Genet* 2014;51:553–62.
39. Daphnis DD, Delhanty JD, Jerkovic S, Geyer J, Craft I, Harper JC. Detailed FISH analysis of day 5 human embryos reveals the mechanisms leading to mosaic aneuploidy. *Hum Reprod* 2005;20:129–37.
40. Barbash-Hazan S, Frumkin T, Malcov M, Yaron Y, Cohen T, Azem F, et al. Preimplantation aneuploid embryos undergo self-correction in correlation with their developmental potential. *Fertil Steril* 2009;92:890–6.
41. Munn e S, Velilla E, Colls P, Garcia Bermudez M, Vemuri MC, Steuerwald N, et al. Self-correction



of chromosomally abnormal embryos in culture and implications for stem cell production. Fertil Steril 2005;84:1328–34.

42. Capalbo A, Treff NR, Cimadomo D, Tao X, Upham K, Ubaldi FM, et al. Comparison of array comparative genomic hybridization and quantitative real-time PCR-based aneuploidy screening of blastocyst biopsies. Eur J Hum Genet 2015;23:901–6.

43. De Vos A, Staessen C, De Rycke M, Verpoest W, Haentjens P, Devroey P, et al. Impact of cleavage-stage embryo biopsy in view of PGD on human blastocyst implantation: a prospective cohort of single embryo transfers. Hum Reprod 2009;24:2988–96.

44. Scott RT Jr, Upham KM, Forman EJ, Zhao T, Treff NR. Cleavage-stage biopsy significantly impairs human embryonic implantation potential while blastocyst biopsy does not: a randomized and paired clinical trial. Fertil Steril 2013; 100:624–30.

45. Alikani M, Go KJ, McCaffrey C, McCulloh DH. Comprehensive evaluation of contemporary assisted reproduction technology laboratory operations to determine staffing levels that promote patient safety and quality care. Fertil Steril 2014;102:1350–6.

Adenomyozisli Kadınlarda Farklı Tedavi Protokollerinin İn Vitro Fertilizasyon/İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu (IVF/ICSI) Sonuçlarına Etkisi: Sistemik Derleme ve Meta-Analiz

Effect of different treatment protocols on in vitro fertilisation/intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI) outcomes in adenomyosis women: a systematic review and meta-analysis.

Çeviri: Op. Dr. İlke ÖZER ASLAN

Acıbadem Maslak Hastanesi, Üremeye Yardımcı Tedaviler Merkezi, İstanbul.

CALIŞMANIN GÜÇLÜ YÖNLERİ VE SINIRLAMALARI

⇒ Bu kapsamlı meta-analizde, adenomyozisli hastalarda farklı protokollerin gebelik sonuçları üzerindeki etkilerini sistematik olarak değerlendirdik. Bu değerlendirmeler, adenomyozisli bireyler ile adenomyozis olmayan bireyler arasındaki grup içi karşılaştırmaları ve adenomyozis popülasyonuna özgü subgrup analizlerini içermektedir.

⇒ Taze embriyo transferi (ET) ve dondurulmuş ET üzerinde ayrıntılı bir subgrup analizi gerçekleştirildi.

⇒ Meta-analize dahil edilen çalışmalar genellikle düşük kalitede olduğundan, kesin sonuçları çıkarmak zordur.

ÖZET

Amaç: Adenomyozisli hastalarda in vitro fertilizasyon/intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (IVF/ICSI) için farklı ovaryan stimülasyon protokollerinin gebelik sonuçları net değildir. Bu meta-analiz, farklı IVF/ICSI protokollerinin gebelik sonuçları üzerindeki etkilerini sistematik olarak değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Tasarım: Meta-analiz.

Veri Kaynakları: PubMed, Web of Science ve Cochrane Veri Tabanı Ekim 2023'e kadar tarandı.

Uygunluk Kriterleri: Adenomyozis olgularında IVF/ICSI sonuçlarına ilişkin karşılaştırmalı çalışmalar uygun olmakla birlikte; preimplantasyon genetik test yapılan çalışmalar, derleme, olgu sunumları ve hayvan deneyleri dışlanmıştır.

Veri Çıkarımı ve Sentezi: Geçerli bilgiler iki bağımsız yazar tarafından standart bir veri formatına göre çıkarıldı. Tüm analizler Review Manager (RevMan, V.5.3) kullanılarak gerçekleştirildi.

Sonuçlar: Adenomyozis olmayan popülasyonla karşılaştırıldığında, adenomyozis klinik gebelik oranında %26'lık (CPR; %42,47 vs %55,89, OR: 0,74, %95 GA: 0,66 ila 0,82, $p<0,00001$), canlı doğum oranında (LBR; %30,72 vs %47,77, OR: 0,65, %95 GA: 0,58 ila 0,73, $p<0,00001$) %35'lik bir azalma ve abort oranında (MR; %27,82 vs %13,9, OR: 1,90, %95 GA: 1,56 ila 2,31, $p<0,00001$) 1,9 kat artışla ilişkilidir. Subgrup analizleri, taze embriyo transferi (ET) sikluslarında uzun/kısa/antagonist protokol grubundaki CPR'nin (%34,4 vs %58,25) ultralong protokol grubuna göre daha düşük olduğunu ortaya koymuştur. Dondurulmuş ET (FET) döngülerinde, CPR ((GnRHa+FET) AM(adenomyozis) vs non-AM: %51,32 vs %43,48, $p=0,31$; (non-GnRHa+FET) AM vs non-AM: %50,25 vs %60,10, $p=0,82$), DO ((GnRHa+FET) AM vs non-AM: %12,82 vs %12,50, $p=0,97$; (non-GnRHa+FET) AM vs non-AM: %30,5 vs %15,54, $p=0,15$) ve CDO ((GnRHa+FET) AM vs non-AM: %44,74 vs %36,96, $p=0,31$; (non-GnRHa+FET) AM vs non-AM: %34,42 vs %50,25, $p=0,28$) açısından istatistiksel farklılık bulunmamıştır. Adenomyozis grubundaki MR, taze ET ve FET sikluslarında yüksek seyretmiştir.

Sonuç Olarak: FET, adenomyozisli kadınlar için, özellikle GnRHa ile öncesinde tedavi edilenler için daha uygun bir seçenek olabilir. Taze ET sikluslarında, uzun/kısa/antagonist protokollerinin gebelik sonuçları, ultralong protokole göre daha düşüktür.

GİRİŞ

Adenomyozis, benign bir jinekolojik hastalık olarak, endometrial bezler ve stromanın myometrium içinde bulunmasıyla karakterizedir. Bu durum genellikle normalden büyük bir uterus, yoğun mens kanamaları, pelvik ağrı ve infertilite ile sonuçlanır¹⁻². Adenomyozis, yardımcı üreme teknolojisi (ART) sikluslarındaki genç infertil kadınların yaklaşık %24,4'ünde mevcuttur. Tekrarlayan gebelik kaybı vakalarında ve geçmiş ART başarısızlıklarında sırasıyla %38,2 ve %34,7 prevalansına sahiptir³. Anatomik remodelling, inflamasyon, immün disfonksiyon ve zayıf endometrial reseptivite, reproduktif sonuçlar üzerinde olumsuz etkilere sahiptir⁴. Dahası, bu patolojik değişiklikler, adenomyozisli hastalarda fertilitiyi, gebelik ve neonatal sonuçları olumsuz yönde etkiler⁵⁻⁷. ART sikluslarında, farklı over stimülasyon protokolleri benimsenebilir. Önemli kafakarıştırıcı faktörler olarak, protokoller yayınlanmış sistematik derlemelerde ve meta-analizlerde sistematik olarak değerlendirilmemiştir. Şu ana kadar yalnızca ultralong protokol dikkat çekmiş ve gebelik sonuçları üzerindeki faydaları kısmen doğrulanmıştır⁸⁻¹¹. Ancak, bu protokol genellikle tedavi süresini ve ekonomik maliyeti artırır. Daha önce yayınladığımız araştırma, ultralong protokoldeki toplam gonadotropin dozunun diğer protokollere göre 1,28-1,54 katı olduğunu ve gonadotropin süresinin diğer protokollerden 2 gün daha uzun olduğunu göstermiştir¹². Zayıf over rezervine sahip adenomyozisli hastalar için, ultralong protokol kullanılarak elde edilen oosit sayısı azalabilir ve bu da nihayetinde gebelik sonuçlarını etkileyebilir. Ultralong protokole ilişkin sınırlı bilgiye ek olarak, diğer protokollerin avantaj ve dezavantajları belirsizdir. Yukarıdaki sorunlara dayanarak, bu çalışmayı tasarladık ve şu belirsizlikleri açıklığa kavuşturmaya çalıştık: (1) in vitro fertilizasyon/intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (IVF/ICSI) sikluslarındaki farklı protokollerin sistematik değerlendirmelerini yapmak; (2) taze embriyo transferi (ET) veya dondurulmuş ET (FET) arasındaki üstünlüğe göre bir transfer stratejisi belirlemek; (3) FET döngülerinde GnRH agonisti (GnRHa) ön tedavisinin rolünü değerlendirmek ve (4) daha esnek tedavi stratejileri sağlamak.

YÖNTEMLER

Bu sistematik derleme ve meta-analiz, Sistematik Derlemeler ve Meta-Analizler için Tercih Edilen Raporlama



Öğeleri (PRISMA) yönergelerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Kayıt numarası CRD42022340743'tür (PROSPERO).

Arama Stratejisi

Ekim 2023'e kadar PubMed, Web of Science, Cochrane Veri Tabanı ve ClinicalTrials.gov veritabanlarında elektronik tabanlı bir arama yapılmıştır. Aşağıdaki terimler kullanılmıştır: "adenomyozis, in vitro fertilizasyon, ART, klinik gebelik, gebelik sonuçları, abortlar ve canlı doğumlar". Dahil edilen tüm çalışmalardaki referans listeleri manuel olarak taranmıştır. İngilizce veya Çince yayınlar dahil edilmiştir.

Uygunluk Kriterleri ve Çalışma Seçimi

Tüm çalışmalar iki bağımsız değerlendirici (LG ve YL) tarafından gözden geçirilmiş ve uyumsuzluklar üçüncü bir araştırmacı (WW) tarafından çözülmüştür. Dahil etme kriterleri şu şekildedir: (1) Adenomyozisli popülasyonda IVF/ICSI sonuçlarına ilişkin karşılaştırmalı çalışmalar, hakemli dergilerde yayımlanan, prospektif veya retrospektif kohort çalışmaları ve randomize kontrollü çalışmalar (RCT'ler); (2) Adenomyozis tanısı, MUSA (Morphological Uterus Sonographic Assessment) kriterlerine göre, büyümüş ve heterojen uterus ile birlikte veya birlikte olmayan, asimetrik kalınlaşma, kistik adenomyozis, hiperekoik alanlar, fan şeklinde gölgelenme, ekojeniksubendometrial çizgiler, translezyonal vaskülarite, düzensiz junctional zon ve kesintili junctional zon gibi özelliklerle konulmuş; adenomyozis tanısı olmayanlar, adenomyozisin bu tipik ultrason bulgularını içermeyen; ve (3) tam klinik veriler içeren orijinal yayınlar. Hariç tutma kriterleri şunlardır: (1) Preimplantasyon genetik test (PGT), (2) cerrahi ve etkilerini karşılaştıran çalışmalar, (3) derlemeler, olgu sunumları ve hayvan deneyleri. Protokoller ultralong, uzun, antagonist ve kısa olarak dahil edilmiştir. Ultralong protokol, menstrüasyon döngüsünün 2. veya 3. gününde uzun etkili GnRHa (3.75/3.6 mg) uygulanmasını içermektedir. 28 gün sonra ultrason yapılır ve serum hormon seviyeleri incelenir. Standart downregülasyon sağlandığında, gonadotropin HCG trigger gününe kadar uygulanır. Uzun protokol, pituitier downregülasyon için günlük GnRHa (0.05–0.1 mg) veya buserelin burun spreyi (800 µg/gün) uygulanmasını içermektedir. Bu uygulama, HCG trigger gününe kadar luteal fazın ortasında başlanır. 14 gün sonra, standart downregülasyon sağlanmışsa gonadotropin eklenir. Antagonist protokol, menstrüasyon döngüsünün 2.–4. günlerinde gonadotropin uygulanmasını ve beşinci veya altıncı günde günlük GnRH antagonist (0.25 mg) eklenmesini içerir. Kısa protokol, menstrüasyon döngüsünün 2.–4. günlerinde günlük GnRHa (0.05–0.1 mg) uygulanmasını ve HCG trigger gününe kadar devam edilmesini içerir. 1–2 gün GnRHa tedavisinden sonra, yaklaşık 8–12 gün süren over stimülasyonu için gonadotropin eklenir.

Hasta ve Kamu Katılımı

Yoktur.

Veri Toplama

Geçerli bilgiler, iki bağımsız yazar (LG ve YL) tarafından standart bir veri formatına göre çıkartılmıştır. Bu bilgiler yazarlar, yayımlanma yılı, ülke, çalışma tasarımı, yaş, adenomyozisli ve adenomyozisli olmayan popülasyonlarda uygulanan protokoller, sikluslar, embriyo transferi (ET) yöntemi, tanı yöntemi ve sonuç değişkenlerini içermektedir. Birincil sonuç, klinik gebelik oranı (CPR) olup, ikincil sonuçlar abort oranı (MR) ve canlı doğum oranı (LBR) olarak belirlenmiştir.

Bias Riski Değerlendirmesi

Kohort çalışmaları, Newcastle-Ottawa Ölçeği (NOS) kullanılarak iki bağımsız değerlendirici (WW ve ZL) tarafından incelenmiştir. Skorlama sistemi, seçim, karşılaştırılabilirlik ve maruziyet/sonuç olmak üzere üç ana bölümden oluşmakta olup, sekiz maddeden oluşmaktadır. Bireysel çalışmaların niceliksel kalite değerlendirmesi 0 ile 9 arasında değişmiştir. Randomize kontrollü çalışmalar(RCT'ler), randomize çalışmalarda bias riskini değerlendirmek için Cochrane aracının 2. sürümü kullanılarak değerlendirilmiştir. Bu araç, randomizasyon sürecinin değerlendirilmesi, hedeflerden sapmalar, eksik sonuçlar, sonuçların ölçümü ve bildirilen sonuçların seçilmesi olmak üzere beş bölüm içermektedir. Uyuşmazlıklar üçüncü bir bağımsız değerlendirici (LC) tarafından çözülmüştür.

Veri Sentezi ve İstatistiksel Analiz

Klinik gebelik oranı (CPR), abort oranı (MR) ve canlı doğum oranının (LBR) OR'leri %95 güven aralıkları ile ifade edilmiştir¹³. Ayrıca, çalışmalardaki heterojenliği tanımlamak için I² istatistiksel indeksi kullanılmıştır. I² ≥%50 ise, havuzlanmış etki için random etkiler modeli benimsenmiş ve sensitivite analizi yapılmıştır. Aksi takdirde, I² <%50 olduğunda sabit etkiler modeli kullanılmıştır^{14,15}. Farklı tedavi protokollerinin gebelik sonuçlarını analiz etmek için subgrup analizi yapılmıştır. Yayınlardaki olası biasları değerlendirmek amacıyla asimetrik inceleme için funnel plotları üretilmiştir¹⁶. Tüm analizler Review Manager (RevMan, V.5.3) kullanılarak gerçekleştirilmiş ve anlamlılık p <0.05 olarak belirlenmiştir.

SONUÇLAR

Çalışma Seçimi

Literatür taramasının akış diyagramı Şekil 1'de gösterilmektedir. Arama, veritabanları aracılığıyla (PubMed'de 550 çalışma, Web of Science'da 820 çalışma ve Cochrane Kütüphanesi'nde 101 çalışma) toplamda 1471 çalışmayı ve atıf taramasıyla 2 çalışmayı başlangıçta belirlemiştir. Tekrarlar ve mantıksız özetler hariç tutulduktan sonra, 34 çalışma uygunluk değerlendirmesine dahil edilmiştir. Ardından, endometriozisli (n=2), PGT uygulanan (n=2), oosit donasyonu yapılan (n=1), açık COS (kontrol over stimülasyonu) protokolleri bulunmayan (n=4), eksik RCT (n=1), cerrahinin değerlendirildiği (n=1), asemptomatik adenomyozis (n=1) veya örtüşen örnekleri (n=1) olan 13 uygun olmayan çalışma dışlanmıştır. Atıf taramasına dayanarak iki çalışma uygun olarak değerlendirilmiştir (Şekil 1).

Çalışma Özellikleri

Adenomyozisli popülasyonda 4872 siklus ve adenomyozisli olmayan popülasyonda 6289 siklus içeren 23 çalışma dahil edilmiştir. Bu kriterlere uygun çalışmaların 14'ü adenomyozisli ve adenomyozisli olmayan popülasyonlar arasındaki karşılaştırmalara odaklanmış olup^{10,17-29}, yayımlanmış bias bulunmamaktadır ve 9 çalışma yalnızca adenomyozisli popülasyonların subgrup karşılaştırmalarına odaklanmıştır^{8,11,12,30-35}.

Detaylı özellikler çevrimiçi ek Tablo S2'de gösterilmiştir. Bir çalışma RCT³⁴, diğerleri ise gözlemsel çalışmalardır, bunlar arasında 5 prospektif kohort çalışması^{10,20,24,26,27} ve 17 retrospektif kohort çalışması^{8,11,12,17-19,21-23,25,28-33,35} bulunmaktadır.

Transplantasyon düzenine göre, 13 çalışma taze ET'yi^{19,12,17-22,24,25,29,30,32} değerlendirmiş, 6 çalışma FET'yi^{23,27,28,31,33,34} ve 4 çalışma hem taze ET hem de FET'yi incelemiştir^{8,11,26,35}. Uzun etkili GnRHa ön tedavisinin değerlendirilmesi, taze ET sikluslarında 6 çalışma^{8,10-12,30,32}, FET sikluslarında 4 çalışma^{23,31,33,34} ve hem taze ET hem de FET sikluslarında 3 çalışma^{8,11,35} ile yapılmıştır. Ayrıca, taze ET'deki downregülasyon

süreleri şu şekildedir: iki çalışma^{8,10} ≥ 3 ay, iki çalışma^{11,30} 2–6 ay, bir çalışma¹² 1–6 ay ve bir çalışma³² 1–3 ay süre bildirmiştir. FET sikluslarındaki downregülasyon süreleri ise bir çalışma²³ 1–2 ay, bir çalışma^{31,34} 2 ay ve bir çalışma³³ ≥ 1 ay olarak bildirilmiştir. CPR, aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır: 2 çalışma ultrason veya patolojik doku ile tanımlanan intrauterin veya ektopik gebelik^{17,33}, 19 çalışma^{8,10-12,18-21,23-27,29-32,34,35} 6–8 gebelik haftasında intrauterin gestasyonel kese ve 2 çalışma^{22,28} açık bir tanım olmaksızın. MR, 20 çalışmada bildirilmiştir ve tanımlar şu şekildedir: 4 çalışma^{18,25,26,34} ≤ 20 hafta gebelik kaybı, 2 çalışma^{21,29} ≤ 24 hafta gebelik kaybı, 5 çalışma^{8,10,12,33,35} ≤ 28 hafta gebelik kaybı, 6 çalışma^{17,22,23,27,28,32} klinik gebelik ve canlı doğum verilerine göre dolaylı hesaplama ve 1 çalışma¹¹ açık bir tanım olmaksızın. ≤ 12 hafta gebelik kaybı veya biyokimyasal gebelik kaybı olan iki çalışma dışlanmıştır^{19,20}. LBR, 19 çalışma tarafından bildirilmiştir^{8-10,12,17,18,20-23,25-29,32-35}.

Dahil Edilen Çalışmaların Bias Riski

Dahil edilen çalışmaların NOS değerlendirmeleri çevrimiçi ek Tablo S3 ve S4'te gösterilmiştir. Adenomyozis ve adenomyozis olmayan olguların tanılarıyla ilgili kanıtlar tüm çalışmalarda açıktır. Bir çalışma RCT³⁴ olup, diğer çalışmalar ise belirlenmiş çalışma parametreleri ile retrospektif veya prospektif kohort çalışmalarıdır. 21 çalışma, yeterli intragrup karşılaştırma yapmış olup, 1 çalışma eğilim puanı eşleştirmesi gerçekleştirmiştir²⁸.

Adenomyozisli ve Adenomyozisli Olmayan Popülasyonlar

Arasındaki IVF/ICSI Sonuçlarının Karşılaştırmaları

IVF/ICSI sikluslarında CPR, 14 çalışmada bildirilmiş olup, adenomyozis grubunda prevalans %42.47 (1075/2531) ve adenomyozis olmayan grupta %55.89 (3515/6289) olarak bulunmuştur. Intragrup heterojenlik %31 (I^2) olarak ölçülmüştür; bu nedenle sabit etkiler modeli benimsenmiştir. 14 çalışmanın sonuçlarını birleştirdikten sonra, adenomyozisin CPR'da %26 azalmaya neden olduğu bulunmuştur (OR: 0.74, %95 CI: 0.66–0.82, $p < 0.00001$). MR, 11 çalışmada bildirilmiş olup, adenomyozisli vakalarda %27.82 (298/1071) ve adenomyozisli olmayan vakalarda %13.9 (454/3266) olarak bulunmuştur. MR'in OR'si 0.49 (%95 CI: 0.10–2.45) ile 7.50 (%95 CI: 1.16–48.56) arasında değişmiş, intragrup heterojenlik anlamlı bulunmamıştır ($I^2=49\%$). Sabit etkiler modeli sonuçları, adenomyozisli popülasyonda düşük riskinin anlamlı şekilde arttığını göstermiştir (OR: 1.90, %95 CI: 1.56–2.31, $p < 0.00001$). LBR, 11 çalışmada bildirilmiş olup, adenomyozis grubunda prevalans %30.72 (738/2402) ve adenomyozis olmayan grupta %47.77 (2665/5579) olarak bulunmuştur. OR, 0.35 (%95 CI: 0.08–1.60) ile 1.20 (%95 CI: 0.55–2.64) arasında değişmiş, belirgin bir intragrup heterojenlik gözlenmemiştir ($I^2=46\%$). Sabit etkiler modeli sonucu, adenomyozis grubunun LBR'da %35 azalmaya neden olduğunu göstermiştir (OR: 0.65, %95 CI: 0.58–0.73, $p < 0.00001$). Detaylı veriler Şekil 2'de gösterilmiştir. CPR, MR ve LBR için intragrup heterojenlik (I^2) sırasıyla %31, %49 ve %46 olarak belirlenmiş olup, düşük heterojenlik gözlemlenmiştir.

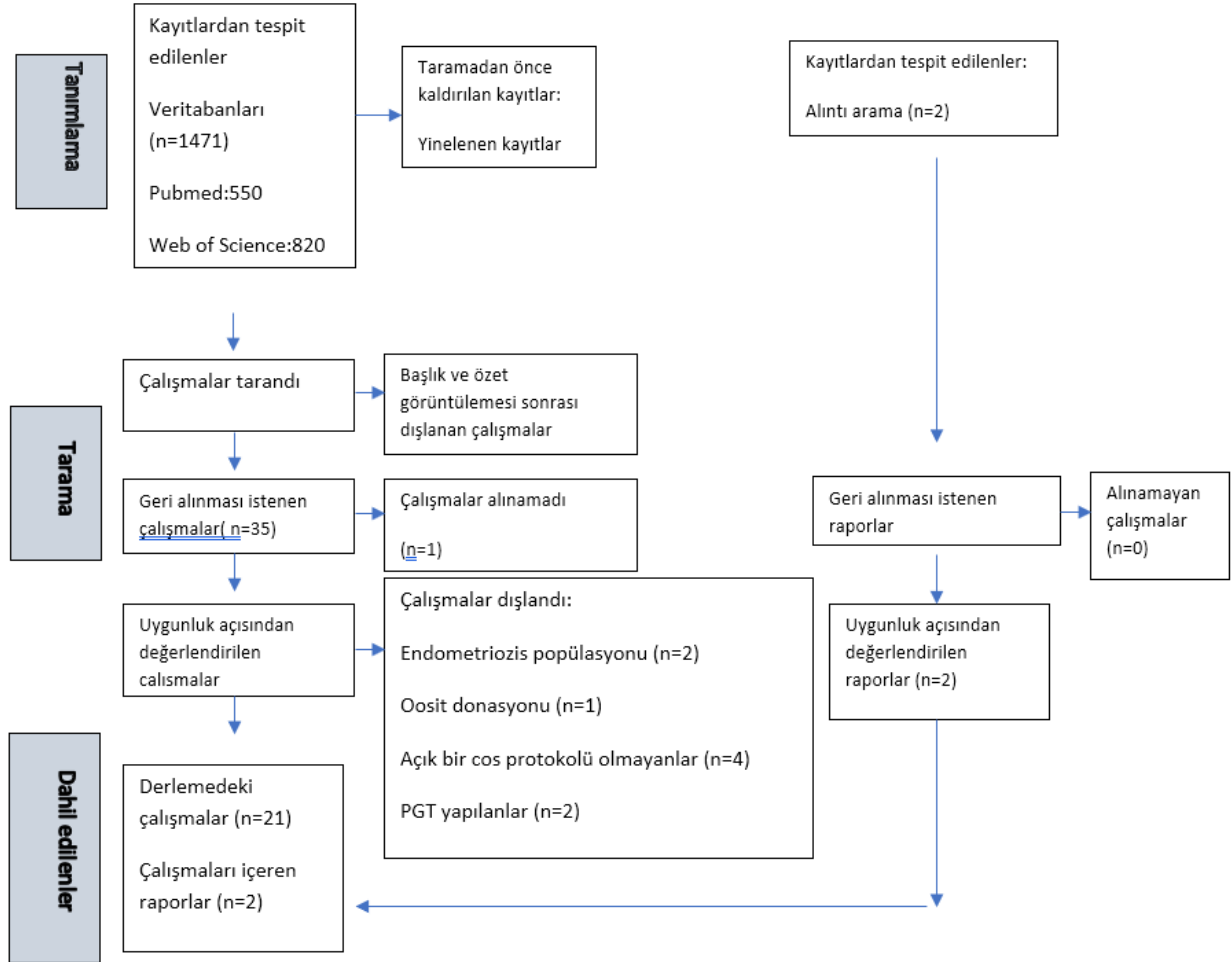


Adenomyozisli ve Adenomyozisli Olmayan Popülasyonlar Arasındaki IVF/ICSI Sonuçlarının Farklı Protokollerle Alt Grup Karşılaştırmaları

Adenomyozisli ve adenomyozisli olmayan popülasyonlar arasındaki karşılaştırmalara odaklanan çalışmalar, farklı protokollere göre dört alt gruba ayrılmıştır (şekil 3). İlk ve ikinci subgruplar taze ET döngülerine odaklanmıştır. Adenomyozis grubunda uzun etkili GnRHa ön tedavisi (ultralong protokol) alan çalışmalar birinci alt gruba, GnRHa ön tedavisi almayan (uzun/antagonist/kısa protokoller) çalışmalar ise ikinci alt gruba dahil edilmiştir. Üçüncü ve dördüncü alt gruplar FET sikluslarındaki gebelik sonuçlarını değerlendirmiştir. Üçüncü grup uzun etkili GnRHa ön tedavisinin etkisini, dördüncü grup ise GnRHa ön tedavisinin FET sikluslarındaki etkisini değerlendirmiştir.

Birinci subgrupta, CPR adenomyozis grubunda %42.82 (653/1525) ve adenomyozis olmayan grupta %61.3 (2300/3752) olarak bulunmuş olup, intragrup heterojenlik gözlenmemiştir (üç çalışma, OR: 0.72, %95 CI: 0.62–0.84, $p<0.0001$, $I^2=0\%$). İkinci subgrupta, CPR adenomyozis grubunda %34.40 (183/532) ve adenomyozis olmayan grupta %58.25 (2516/4319) olarak bulunmuştur (9 çalışma, OR: 0.58, %95 CI: 0.47–0.71, $p<0.00001$, $I^2=18\%$). Birinci ve ikinci subgruplarda adenomyozis grubundaki CPR oranı adenomyozisli olmayan gruptakinden düşük olmakla birlikte, ikinci grupta bu düşüş anlamlıdır. Birinci grupta, adenomyozis grubunda adenomyozis olmayan gruba göre MR anlamlı şekilde artmıştır (2 çalışma, %32.08 vs %14.50, OR: 0.17, %95 CI: 0.11–0.23, $p<0.00001$, $I^2=0\%$). İkinci grupta ise, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmasa da, MR adenomyozis grubunda artmıştır (5 çalışma, %27.75 vs %13.23, OR: 0.07, %95 CI: –0.01–0.14, $p=0.07$, $I^2=37\%$) (çevrimiçi ek Şekil S2). LBR birinci grupta adenomyozis grubunda %30.82 (470/1525) ve adenomyozis olmayan grupta %52.13 (1956/3752) olarak bulunmuş ve bu fark anlamlıdır (3 çalışma, OR: 0.59, %95 CI: 0.41–0.84, $p=0.004$, $I^2=74\%$), ve sensitivite analizi sonuçları bu sonucu desteklemiştir (2 çalışma, %25.20 vs %34.12, OR: 0.51, %95 CI: 0.41–0.63, $p<0.00001$, $I^2=0\%$, çevrimiçi ek Şekil S3). Benzer şekilde, ikinci subgruptaki adenomyozis grubunun LBR'i çok kötü bulunmuştur (6 çalışma, %24.07 vs %50.82, OR: 0.56, %95 CI: 0.42–0.75, $p=0.0001$, $I^2=15\%$). Üçüncü alt grupta yalnızca bir çalışma bulunmuştur. Adenomyozis ve adenomyozis olmayan gruplar arasında CPR (%51.32 vs %43.48, $p=0.31$), LBR (%44.74 vs %36.96, $p=0.31$) veya MR (%12.82 vs %12.50, $p=0.97$) açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Dördüncü subgrupta, adenomyozis grubunda GnRHa ön tedavisi uygulanmamıştır. Ayrıca, CPR (4 çalışma, %50.25 vs %60.10, OR: 1.03, %95 CI: 0.79–1.34, $p=0.82$, $I^2=0\%$), MR (4 çalışma, %30.5 vs %15.54, OR: 0.08, %95 CI: –0.03–0.20, $p=0.15$, $I^2=57\%$) ve LBR (4 çalışma, %34.42 vs %50.25, OR: 0.81, %95 CI: 0.56–1.18, $p=0.28$, $I^2=42\%$) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmamıştır, bu sonuçlar MR ile ilgili sensitivite analizleriyle de uyumludur (çevrimiçi ek Şekil S2).

Veri tabanları, kayıtlar ve diğer kaynakların aranmasını içeren yeni sistematik derlemeler için prisma 2020 akış şeması



Şekil 1: Literatür arama sonuçlarının akış diyagramı. PGT, preimplantasyon genetik testi; PRISMA, Sistematik İncelemeler ve Meta-Analizler için Tercih Edilen Raporlama Öğeleri; RCT, randomize kontrollü çalışma. COS, kontrol ovaryan stimülasyon.

Adenomyozisli Popülasyonda Farklı Protokollerle IVF/ICSI Sonuçlarının Subgrup Karşılaştırmaları

Adenomyozisli popülasyonda farklı protokollerle IVF/ICSI sonuçlarını karşılaştıran 10 çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda, taze ET sikluslarında ultralong veya non-ultralong (long ve antagonist) protokoller kullanılmış, FET sikluslarında ise uzun etkili GnRHa ön tedavisi kombinasyonlu hormon replasman tedavisi (HRT) veya yalnızca HRT protokolleri uygulanmıştır (Şekil 4). Taze ET ve FET sikluslarını içeren tüm çalışmalar arasında 10 çalışma CPR, 8 çalışma MR ve 7 çalışma LBR bildirmiştir. CPR (Klinik Gebelik Oranı): uzun etkili GnRHa ön tedavisi grubunda %51.03 (844/1654) ve non-GnRHa ön tedavisi grubunda %38.02 (411/1081) olarak bulunmuştur. 10 çalışmanın havuzlanmış sonuçlarına göre (random etkiler modeli, $I^2=65%$), uzun etkili GnRHa'nın CPR'yi anlamlı şekilde arttırdığı görülmüştür (OR: 1.44, %95 CI: 1.07–1.94, $p=0.02$). Sensitivite analizi bu sonuçları desteklemiştir (9 çalışma, %50.96 vs %40.06, OR: 1.30, %95 CI: 1.09–1.56, $p=0.004$, $I^2=39%$, çevrimiçi ek Şekil S4). İki grup arasındaki MR farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (8 çalışma, %22.14 vs %26.16, OR: 0.96, %95 CI: 0.70–1.32, $p=0.82$, $I^2=2%$). Sensitivite analizi sonuçların kararlı olduğunu göstermiştir. Başlangıçta, gruplar arasında LBR'de anlamlı bir fark bulunmamıştır (yedi çalışma, %41.65 vs %31.79, OR: 0.04, %95 CI: –0.04–0.13, $p=0.31$, $I^2=69%$). Ancak, sensitivite analizi sonrasında, uzun etkili GnRHa grubunun LBR'sinin non-long GnRHa grubundan yüksek olduğu gözlemlenmiştir (yedi çalışma, %42.54 vs %30.20, OR: 0.08, %95 CI: 0.03–0.12, $p=0.002$, $I^2=44%$, çevrimiçi ek Şekil S5). Sonuç olarak, uzun etkili GnRHa tedavisinin CPR ve LBR'yi iyileştirebileceği görülmüştür.

Adenomyozisli Popülasyonda Subgrup Karşılaştırmaları: Taze ET Sikluslarındaki IVF/ICSI Sonuçları

Taze ET sikluslarında, ultralong protokol; long/antagonist protokollere kıyasla CPR'yi artırabilir (6 çalışma, %52.89 vs %40.87, OR: 1.33, %95 CI: 1.06–1.66, $p=0.01$, $I^2=40%$). Ancak, MR (5 çalışma, %22.00 vs %21.09, OR: 1.06, %95 CI: 0.71–1.58, $p=0.77$, $I^2=31%$) ve LBR (4 çalışma, %44.28 vs %37.18, OR: 1.08, %95 CI: 0.65–1.81, $p=0.76$, $I^2=72%$) arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. LBR'deki intragrup heterojenite nedeniyle sensitivite analizi yapılmış ve ultralong protokolün LBR üzerindeki faydası doğrulanmıştır (3 çalışma, %46.04 vs %36.93, OR: 1.40, %95 CI: 1.06–1.86, $p=0.02$, $I^2=26%$). Sonuç olarak, ultralong protokol taze ET sikluslarında faydalı olabilir. Detaylı sonuçlar çevrimiçi ek Şekil S5A ve S6'da sunulmuştur.

Adenomyozisli Popülasyonda Subgrup Karşılaştırmaları: FET Sikluslarında IVF/ICSI Sonuçları

GnRHa ön tedavisinin HRT ile birlikte uygulanmasını HRT'nin yalnız başına uygulanmasıyla kıyaslayan çalışmalardan sadece dört çalışma FET döngülerine odaklanmıştır. Dört çalışma CPR'yi, üç çalışma ise MR ve LBR'yi raporlamıştır. Çalışma sonuçlarının havuzlanmasından sonra, CPR (4 çalışma, %45.05 vs %33.79, OR: 1.57, %95 CI: 0.81–3.06, $p=0.18$, $I^2=81%$), MR (3 çalışma, %30.1 vs %37.84, OR: 0.87, %95 CI: 0.49–1.52, $p=0.62$, $I^2=0%$) ve LBR (3 çalışma, %28.57 vs %23.1, OR: 1.25, %95 CI: 0.86–1.82, $p=0.25$, $I^2=41%$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlenmemiştir. Detaylar Şekil 5B'de gösterilmiştir. İntragrup farklılıkları düzeltmek için sensitivite analizi yapılmış ve belirgin bir etki gözlemlenmemiştir (3 çalışma, %40.86 vs %38.28, OR: 1.09, %95 CI: 0.78–1.53, $p=0.60$, $I^2=17%$). FET sikluslarında, uzun etkili GnRHa ön tedavisi ile yapılan uygulamalarda CPR ve LBR değerlerinin daha yüksek olduğu görülmektedir; ancak, istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir.

Adenomyozis popülasyonunda subgrup karşılaştırmaları: Taze ET ve FET siklusları arasındaki IVF/ICSI sonuçları

Hangi transfer stratejisi daha üstündür, taze ET mi yoksa FET mi? İlk olarak, taze ET döngülerindeki ultralong protokolü ve FET döngülerindeki GnRHa ön tedavisini karşılaştırdık. CPR'de (3 çalışma, %53,94'e karşı %49,2, OR: 1,04, %95CI: 0,61 ila 1,76, p=0,89, I²=60%), MR'de (3 çalışma, %18,54'e karşı %23,83, OR: 0,77, %95 CI: 0,47 ila 1,26, p=0,29, I²=16%) ve LBR'de (2 çalışma, %46,34'e karşı %41,82, p=0,96, I²=82%) hiçbir fark bulunmadı. Sensitivite analizinin sonuçları benzerdi (2 çalışma, %55,98'e karşı %46,98, OR: 1,30, %95CI: 0,94 ila 1,80, p=0,12, I²=0%, çevrimiçi ek şekil S8). Daha sonra, FET sikluslarındaki GnRHa ön tedavisini, taze ET sikluslarında GnRHa ön tedavisi almayan grupla (uzun/antagonist protokolü) karşılaştırdık. FET döngülerinde GnRHa ön tedavisi daha yüksek CPR'ye (2 çalışma, %55,98'e karşı %33,21, OR: 1,91, %95 CI: 1,30 ila 2,80, p=0,001, I²=0%) ve LBR'ye (bir çalışma, %50,93'e karşı %33,91, p=0,003) sahipti ancak MR'da hiçbir fark gözlenmedi (iki çalışma, %15,86'ya karşı %22,99, OR: 0,79, %95 CI: 0,39 ila 1,59, p=0,50, I²=55%). Ayrıntılı veriler şekil 5C'de gösterilmektedir. FET ile kombine edilen GnRHa ön tedavisi daha mantıklı görünmektedir.

Tartışma

Ana Bulgular

Bu çalışmada, adenomyozisli bireylerde farklı tedavi stratejilerinin IVF/ICSI sonuçlarına etkisini sistematik olarak değerlendirdik. Adenomyozisli ve adenomyozisli olmayan gruplar arasındaki karşılaştırmaların yanı sıra, adenomyozisli popülasyon içindeki subgrup karşılaştırmaları da yapıldı. Adenomyozis olmayan popülasyonla karşılaştırıldığında adenomyozis, klinik gebelik oranında (CPR) %26'lık, canlı doğum oranında (LBR) %35'lik bir azalma ve abort oranında 1.9 kat artış ile ilişkili olabilir. Adenomyozisli ve adenomyozisli olmayan gruplar arasındaki analizde, ultralong protokol adenomyozisli grubun taze ET döngülerinde CPR ve LBR'yi artırabilirken; uzun/kısa/antagonist protokoller, azalmış CPR, LBR ve artmış MR ile düşük performans göstermiştir. Bu nedenle, adenomyozisli kadınlar taze ET almayı istiyorsa, uzun/kısa/antagonist protokoller dikkatle kullanılmalıdır. Adenomyozisli bireylerde taze ET sikluslarındaki protokol karşılaştırmaları, ultralong protokollerin avantajlarını doğrulamıştır. FET sikluslarında, GnRHa ile kombinasyonun adenomyozisli kadınlar için daha iyi bir seçenek olabileceği görülmüştür. Ancak, uzun etkili GnRHa'nın etkisi sınırlı sayıda çalışma nedeniyle daha fazla doğrulamaya ihtiyaç duymaktadır. Hem taze ET hem de FET sikluslarında, adenomyozisli gruptaki yüksek MR oranlarının, uzun etkili GnRHa kullanımı ile tersine çevrilmesi zor bir durumdur.

Mevcut Literatürle Karşılaştırma

Adenomyozis ile ilişkili infertilitenin altında yatan mekanizmalar karmaşıktır ve genetik ve epigenetik değişiklikler, over steroid hormon anomalileri, immünite bozuklukları ve inflamatuvar değişiklikleri içerir; hiperestrogenizm ve progesteron direnci önemli patolojik özellikler olarak öne çıkmaktadır⁴. Uzun etkili GnRHa, hipostrogenik durumu indükleyebilir ve adenomyozisli kadınlarda IVF/ICSI döngülerinde ön tedavi protokolü olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Khan ve arkadaşları, GnRHa'nın inflamatuvar reaksiyonları azalttığını, anjiyogenezini inhibe ettiğini ve ektopik odaklarda apoptozu indüklediğini bildirmiştir³⁶. GnRHa'nın hiperöstrojenik durumu kısmen düzeltebileceği ve endometrial peristalsis ve reseptiviteyi iyileştirebilmesinden dolayı, GnRHa ile downregülasyon uygulanan adenomyozisli hastalarda implantasyon oranı ve CPR'de iyileşmeler elde edilmiştir^{8-11,30,32}



Bu sistematik derleme ve meta-analizimizde, abort oranlarının GnRHa ön tedavisi ile tersine çevrilmesinin zor olduğunu gözlemledik. Abortların mekanizmaları karmaşıktır ve tek bir faktörle açıklanması zordur. Uterin kavite distorsiyonu ve anormal endometrial peristalsis bu düşüklerle ilişkilendirilebilir. Ayrıca, oksitosin reseptörünün (OTR) aşırı ekspresyonu etkileyici bir faktördür. Zhai ve arkadaşları, OTR'nin normal endometrial hücrelerde ve junctional zondaki myositlerde eksprese edildiğini ve siklus fazı ve gebeliğe bağlı olarak değiştiğini göstermiştir⁴. Ayrıca, OTR ekspresyonu adenomyosis şiddeti ile pozitif korelasyon göstermektedir³⁷, bu da implantasyon bozukluklarına ve derin plasentasyon hatalarına yol açabilir³⁸. Gebelik süresi uzadıkça, GnRHa'nın biyolojik etkisi kademeli olarak azalırken, myometriyumda OTR'nin artması abort oranlarının GnRHa ile düzeltilmesinin neden zor olduğunu açıklayabilir. Ultralong protokol genellikle adenomyosisli ve iyi over fonksiyonuna sahip hastalarda kullanılır. Taze ET sikluslarındaki ultralong protokol, gebelik sonuçlarını iyileştirmiş gibi görünürken, artan gonadotropin süresi ve dozajı ekonomik yükü artırmıştır. FET sikluslarında ise uzun etkili GnRHa'nın gebelik sonuçları üzerinde bir etkisi görünmemiştir. Kötü over fonksiyonuna sahip hastalarda, ultralong protokol dikkatle kullanılmalıdır. Taze ET sikluslarındaki uzun/kısa/antagonist protokoller ve esnek bir FET stratejisi, adenomyosisli ve düşük over rezervine sahip hastalar için uygulanabilir bir seçenek olabilir.

Güçlü Yönler ve Sınırlamalar

Çalışmamızın bir takım güçlü yönleri bulunmaktadır. Bu kapsamlı meta-analizle, adenomyosisli hastalarda farklı protokollerin gebelik sonuçları üzerindeki etkilerini sistematik olarak değerlendirdik. Transfer stratejisinin seçimi için kanıt sağlamak amacıyla taze ET ve FET'in ayrıntılı bir subgrup analizi yapıldı. GnRHa ön tedavisinin FET ile birlikte uygulanmasının faydalı olabileceğini bulduk, ancak bu sonuç daha fazla doğrulama gerektiriyor. Ancak bu çalışmanın bazı sınırlamaları da bulunmaktadır. Sadece İngilizce veya Çince yazılmış yayınlar dahil edilmiştir. FET sikluslarına odaklanan çalışmalar yetersizdi ve bu da havuzlama sonuçlarında önyargıya yol açmış olabilir. Dahil edilen çalışmalar retrospektif veya prospektif kohort çalışmalarıydı ve yaş dağılımında, adenomyosisin boyutunda ve eş zamanlı endometriozişte bias olabilir. Başlıklarında, yöntemlerinde veya diğer kısımlarında «adenomyosis ile endometrioziş kombinasyonu», «endometrioziş veya adenomyosis» gibi açık ifadeler bulunan çalışmalar dışlanmıştır. Dahil edilen çalışmalar retrospektif veya prospektif kohort çalışmalarıydı; bu nedenle, yaş dağılımı, adenomyosisin yaygınlığı ve eş zamanlı endometrioziş ile ilişkili bias mevcut olabilir.

Sonuçlarımızı doğrulamak için daha çok sayıda çok merkezli RCT veya prospektif kohort çalışmaları yapılmalıdır.

Sonuç Olarak

Ultralong protokol, CPR ve LBR'yi iyileştirebilmesine rağmen, genellikle tedavi süresini ve ekonomik maliyeti arttırmaktadır. GnRHa ön tedavisi ile FET kombinasyonu adenomyosisli kadınlar için daha iyi bir seçenek olabilir; ancak bu sonuçların daha fazla doğrulama gerektirdiği belirtilmiştir. Taze ET sikluslarında, uzun/kısa/antagonist protokoller dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır çünkü bu protokoller düşük CPR ve LBR sonuçlarıyla ilişkilidir.



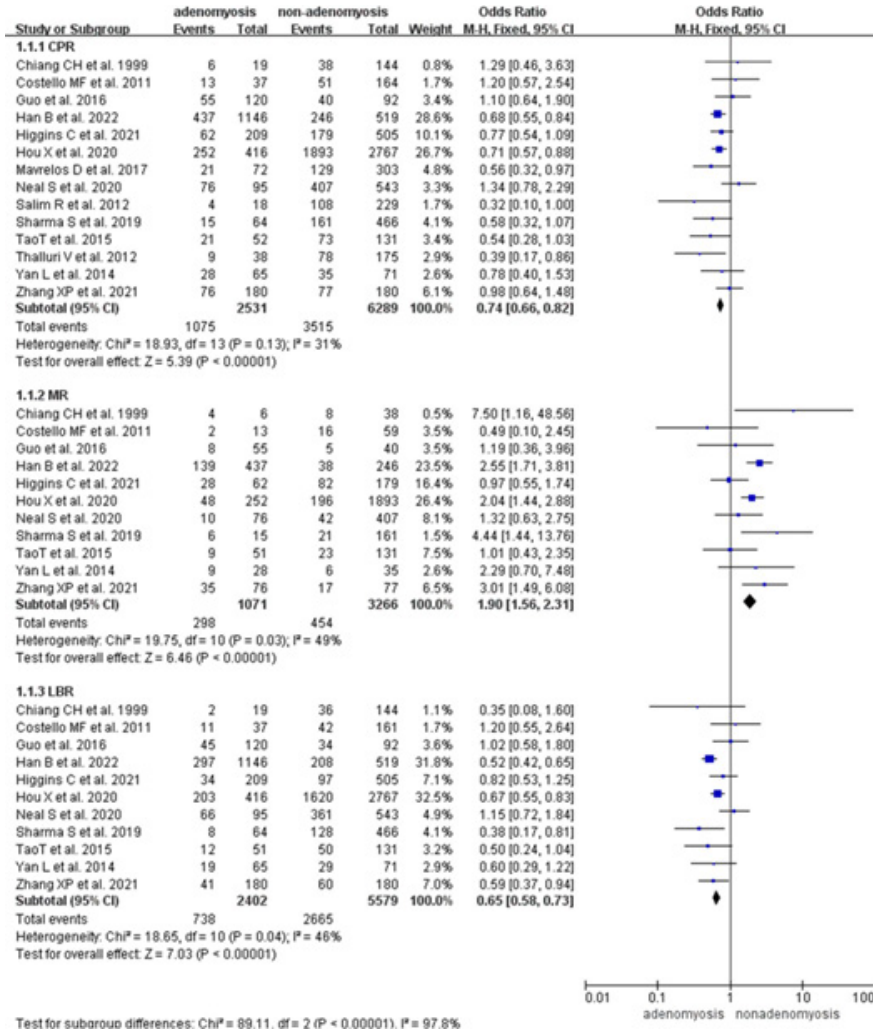
KAYNAKLAR

1. Kho KA, Chen JS, Halvorson LM. Diagnosis, evaluation, and treatment of adenomyosis. *JAMA* 2021;326:177–8.
2. Upson K, Missmer SA. Epidemiology of adenomyosis. *Semin Reprod Med* 2020;38:89–107.
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. *Reprod Biol Endocrinol* 2016;14:60.
4. Zhai J, Vannuccini S, Petraglia F, *et al.* Adenomyosis: mechanisms and pathogenesis. *Semin Reprod Med* 2020;38:129–43.
5. Younes G, Tulandi T. Effects of adenomyosis on in vitro fertilization treatment outcomes: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2017;108:483–90.
6. Hashimoto A, Iriyama T, Sayama S, *et al.* Adenomyosis and adverse perinatal outcomes: increased risk of second trimester Miscarriage, Preeclampsia, and Placental Malposition. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018;31:364–9.
7. Nirgianakis K, Kalaitzopoulos DR, Schwartz ASK, *et al.* Fertility, pregnancy and neonatal outcomes of patients with adenomyosis: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2021;42:185–206.
8. Wu Y, Huang J, Zhong G, *et al.* Long-term GnRh agonist pretreatment before frozen embryo transfer improves pregnancy outcomes in women with adenomyosis. *Reprod Biomed Online* 2022;44:380–8.
9. Lan J, Wu Y, Wu Z, *et al.* n.d. Ultra-long GnRh agonist protocol during IVF/ICSI improves pregnancy outcomes in women with adenomyosis: A retrospective cohort study. *Front Endocrinol* 12:609771.
10. Hou X, Xing J, Shan H, *et al.* The effect of adenomyosis on IVF after long or ultra-long GnRh agonist treatment. *Reprod Biomed Online* 2020;41:845–53.
11. Park CW, Choi MH, Yang KM, *et al.* Pregnancy rate in women with adenomyosis undergoing fresh or frozen embryo transfer cycles following Gonadotropin-releasing hormone agonist treatment. *Clin Exp Reprod Med* 2016;43:169–73.
12. Ge L, Li Y, Guan S, *et al.* Effects of ovarian stimulation protocols on outcomes of assisted reproductive technology in adenomyosis women: a retrospective cohort study. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14:1198779.
13. Eden J, Levit L, Berg A, *et al.* Finding What Works in Health Care: Standards for Systematic Reviews. Washington (DC): National Academies Press (US), 2011.
14. Egger M, Smith GD, Altman DG. *Systematic Reviews in Health Care: Meta-Analysis in Context*. 2nd edn. BMJ Publishing Group London, 2001.
15. Higgins JPT. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327:557–60.
16. Egger M, Smith GD, Phillips AN. Meta-analysis: principles and procedures. *BMJ* 1997;315:1533–7.
17. Chiang CH, Chang MY, Shiau CS, *et al.* Effect of a Sonographically diffusely enlarged uterus without distinct uterine masses on the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer. *J Assist Reprod Genet* 1999;16:369–72.
18. Costello MF, Lindsay K, McNally G. The effect of adenomyosis on in vitro Fertilisation and intracytoplasmic Sperm injection treatment outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;158:229–34.
19. Thalluri V, Tremellen KP. Ultrasound diagnosed adenomyosis has a negative impact on successful implantation following GnRh antagonist IVF treatment. *Human*

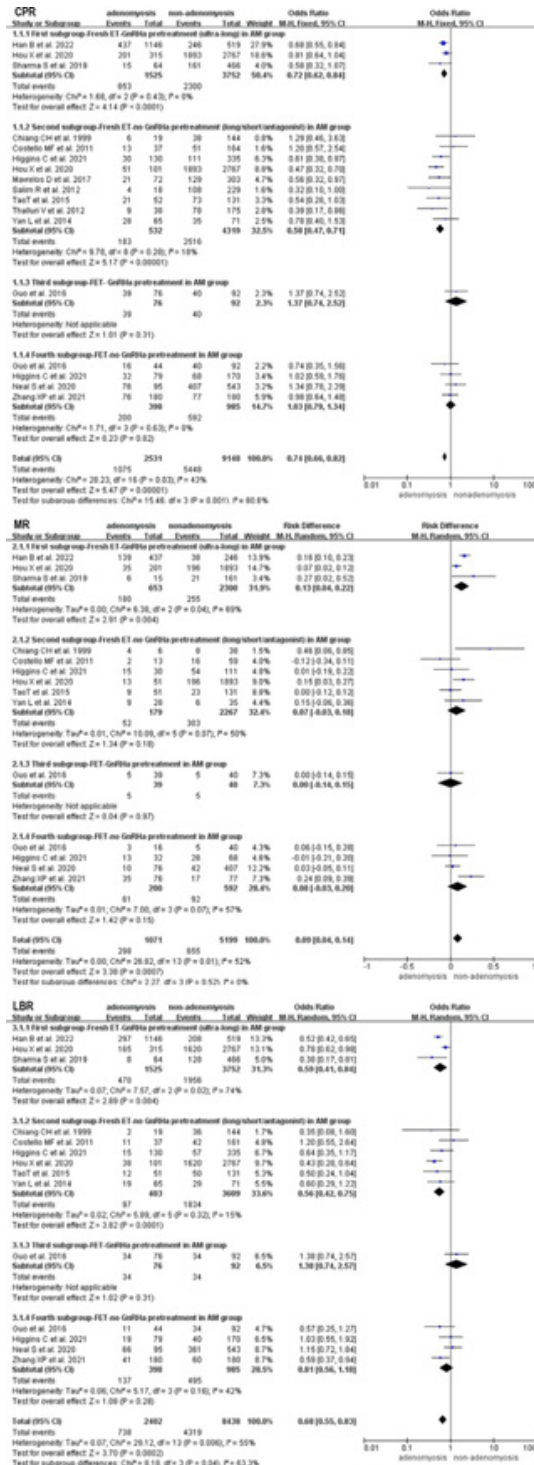


- Reproduction* 2012;27:3487–92. 20. Salim R, Riris S, Saab W, *et al.* Adenomyosis reduces pregnancy rates in infertile women undergoing IVF. *Reprod Biomed Online* 2012;25:273–7.
21. Yan L, Ding L, Tang R, *et al.* Effect of adenomyosis on in vitro fertilization/intracytoplasmic Sperm injection outcomes in infertile women: a retrospective cohort study. *Gynecol Obstet Invest* 2014;77:14–8.
22. Tao T, Chen S, Chen X, *et al.* Effects of uterine adenomyosis on clinical outcomes of infertility patients treated with in vitro fertilization/intracytoplasmic Sperm injection-embryo transfer (IVF/ ICSI-ET)]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2015;35:248–51.
23. Guo S, Niu ZD, Sun Y, *et al.* Pregnancy outcomes and neonatal outcomes after pituitary down-regulation in patients with adenomyosis receiving IVF/ICSI and FET: results of a retrospective cohort study. *Int J Clin Exp Med* 2016;9:14313–20.
24. Mavrelou D, Holland TK, O'Donovan O, *et al.* The impact of adenomyosis on the outcome of IVF-embryo transfer. *Reprod Biomed Online* 2017;35:549–54.
25. Sharma S, Bathwal S, Agarwal N, *et al.* Does presence of adenomyosis affect reproductive outcome in IVF cycles? A retrospective analysis of 973 patients. *Reprod Biomed Online* 2019;38:13–21.
26. Higgins C, Fernandes H, Da Silva Costa F, *et al.* The impact of adenomyosis on IVF outcomes: a prospective cohort study. *Human Reproduction Open* 2021;2021:hoab015.
27. Neal S, Morin S, Werner M, *et al.* Three-dimensional ultrasound diagnosis of adenomyosis is not associated with adverse pregnancy outcome following single thawed Euploid Blastocyst transfer: prospective cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020;56:611–7.
28. Zhang X-P, Zhang Y-F, Shi R, *et al.* Pregnancy outcomes of infertile women with ultrasound-diagnosed adenomyosis for in vitro fertilization and frozen-thawed embryo transfer. *Arch Gynecol Obstet* 2021;304:1089–96.
29. Han B, Liang T, Zhang W, *et al.* The effect of adenomyosis types on clinical outcomes of IVF embryo transfer after ultra-long GnRH agonist protocol. *Reprod Biomed Online* 2023;46:346–51.
30. Sheng Y, Yang R, Liu Z, *et al.* Effects of different controlled ovarian Hyperstimulation for adenomyosis on the outcomes of IVF-ET. *Reprod Contracept* 2010;30:375–8.
31. Niu Z, Chen Q, Sun Y, *et al.* Long-term pituitary downregulation before frozen embryo transfer could improve pregnancy outcomes in women with adenomyosis. *Gynecol Endocrinol* 2013;29:1026–30
32. Chen M, Luo L, Wang Q, *et al.* Impact of Gonadotropin-releasing hormone agonist pre-treatment on the cumulative live birth rate in infertile women with adenomyosis treated with IVF/ ICSI: A retrospective cohort study. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020;11:318.
33. Li M, Xu L, Zhao H, *et al.* Effects of artificial cycles with and without Gonadotropin-releasing hormone agonist pretreatment on frozen embryo transfer outcomes in patients with adenomyosis. *Sci Rep* 2021;11:19326.
34. Moayed ME, Moini A, Kashani L, *et al.* Pregnancy outcomes in women with adenomyosis, undergoing artificial endometrial preparation with and without Gonadotropin-releasing hormone agonist pretreatment in frozen embryo transfer cycles: an RCT. *IJRM* 2023.
35. Zhang L, Cai H, Liu X, *et al.* Comparison of pregnancy outcomes between GnRH antagonist protocol with freeze-all strategy and long-acting GnRH agonist protocol in women with adenomyosis undergoing IVF/ ICSI: a propensity-score matching analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 2022;22:946.
36. 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. *Hum Reprod* 2010;25:2878–90.
37. De Vries K, Lyons EA, Ballard G, *et al.* Contractions of the inner third of the Myometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:679–82.
38. Pirtea P, Cicinelli E, De Nola R, *et al.* Endometrial causes of recurrent pregnancy losses: Endometriosis, adenomyosis, and chronic Endometritis. *Fertil Steril* 2021;115:546–60.

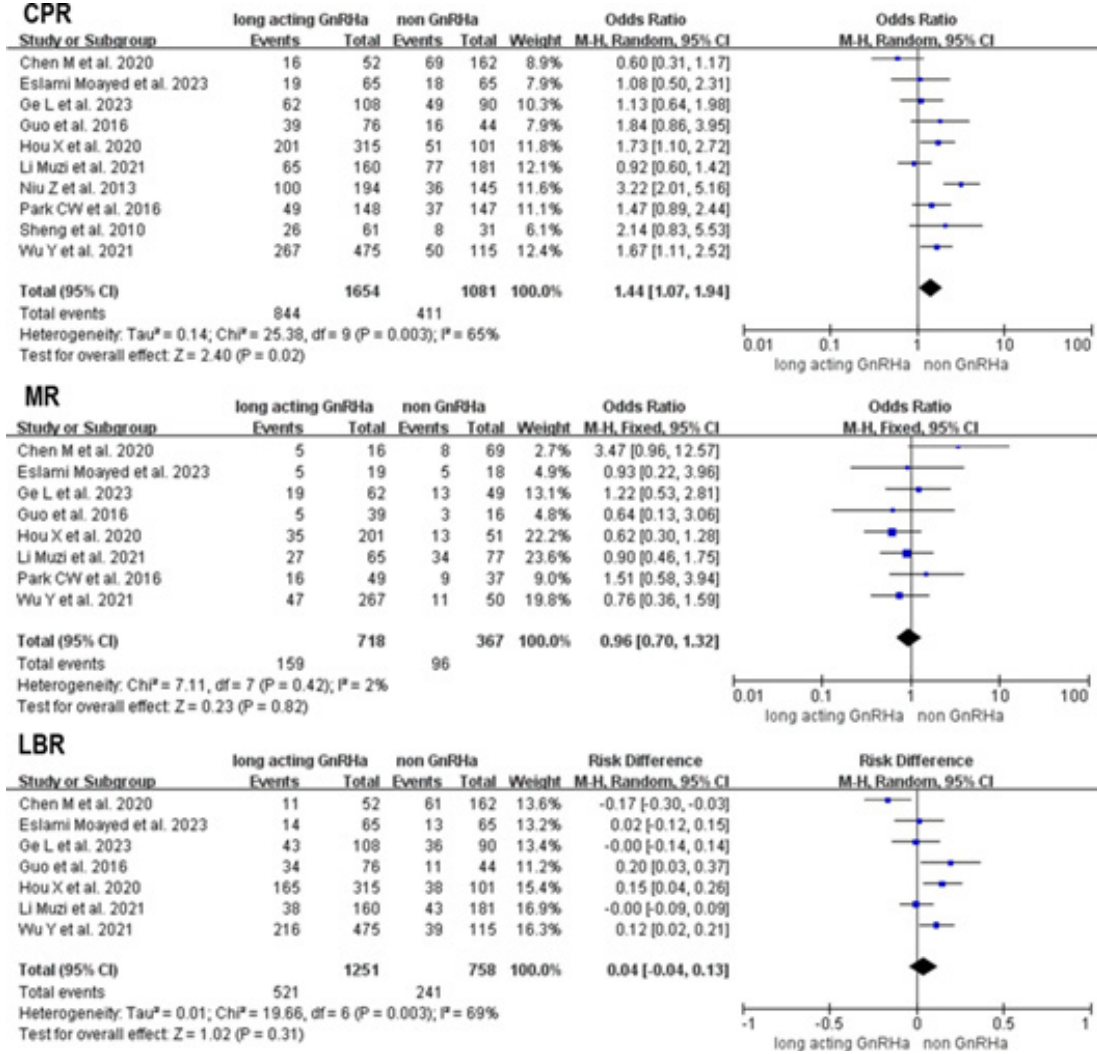


Şekil 2: Adenomyosisli ve adenomyosis olmayan popülasyonlar arasında IVF/ICSI sonuçlarının karşılaştırılması. CPR, klinik gebelik oranı; IVF/ICSI, in vitro fertilizasyon/intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu; LBR, canlı doğum oranı; MR, abort oranı.

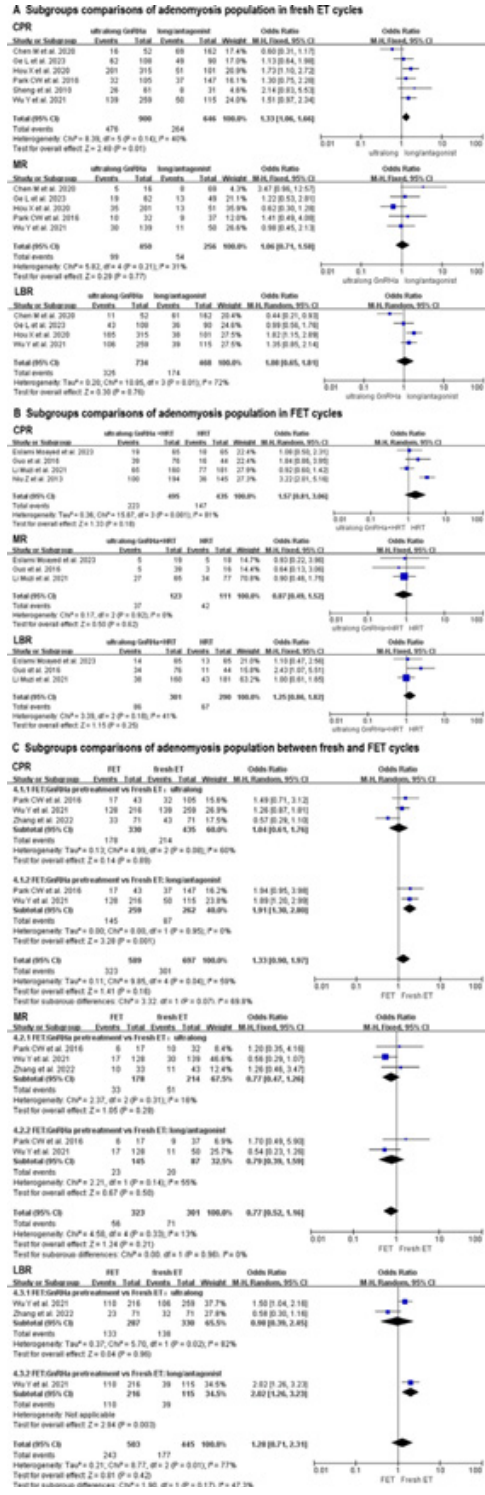


Şekil 3: Adenomyosisli ve adenomyosis olmayan popülasyonlar arasında farklı protokollerle IVF/ICSI sonuçlarının subgrup karşılaştırmaları. CPR, klinik gebelik oranı; ET, embriyo transferi; FET, dondurulmuş ET; IVF/ICSI, in vitro fertilizasyon/intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu; LBR, canlı doğum oranı; MR, abort oranı.

ET; IVF/ICSI, in vitro fertilizasyon/intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu; LBR, canlı doğum oranı; MR, abort oranı.



Şekil 4: Adenomyosisli popülasyonda farklı protokollerle IVF/ICSI sonuçlarının karşılaştırılması. CPR, klinik gebelik oranı; IVF/ICSI, in vitro fertilizasyon/intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu; LBR, canlı doğum oranı; MR, abort oranı.



Şekil 5: Adenomyosis popülasyonunda farklı protokollerle IVF/ICSI sonuçlarının subgroup karşılaştırmaları. CPR, klinik gebelik oranı; ET, embriyo transferi; FET, dondurulmuş ET; HRT, hormon replasman tedavisi; IVF/ICSI, in vitro fertilizasyon/intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu; LBR, canlı doğum oranı; MR, abort oranı.



In vitro fertilizasyon (IVF) laboratuvarında yapay zeka: Son on yıldaki gelişmelere bakış **Artificial intelligence in the in vitro fertilization laboratory: a review of advancements over the last decade.**

Çeviri: Doç. Dr. Burak Elmas, Dr.Öğr.Üyesi Gül Kurtaran

Üremeye Yardımcı Tedaviler Merkezi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara.

Yapay zeka (YZ) ve derin öğrenme algoritmalarının tıbbi bakıma entegrasyonu, özellikle yardımcı üreme teknolojileri ve in vitro fertilizasyon (IVF) alanında son on yılda gelişimin odak noktası olmuştur. IVF için klinik karar vermenin temel taşı olan embriyo morfolojisi ile IVF alanı, hataya ve öznelliğe eğilimli olabilen ve gözlemleyen embriyoloğun eğitim ve uzmanlık düzeyine bağlı olan görsel değerlendirmelere büyük ölçüde bağımlıdır. Yapay zeka algoritmalarının IVF laboratuvarına uygulanması, hem klinik parametrelerin hem de mikroskopi görüntülerinin güvenilir, objektif ve zamanında değerlendirilmesine olanak tanır. Bu derleme, IVF embriyoloji laboratuvarında YZ algoritmalarının sürekli genişleyen uygulamalarını tartışmakta ve IVF sürecinin çeşitli yönlerindeki birçok gelişmeyi tartışmayı amaçlamaktadır. YZ'nin oosit kalitesinin değerlendirilmesi, sperm seçimi, dölllenme değerlendirmesi, embriyo değerlendirmesi, ploidi tahmini, embriyo transfer seçimi, hücre takibi, embriyo takibi, mikromanipülasyon ve kalite yönetimi gibi çeşitli süreçleri ve prosedürleri nasıl iyileştireceğini tartışacağız. Genel olarak, YZ sadece klinik sonuçları değil, aynı zamanda IVF klinik hacmi ülke çapında artmaya devam ettiği için kilit bir odak noktası olan laboratuvar verimliliğini de iyileştirmek için büyük bir potansiyel ve vaat sunmaktadır. (Fertil Steril 2023;120:17-23. 2023 Amerikan Üreme Tıbbı Derneği tarafından).

Anahtar Sözcükler: Yapay zeka, makine öğrenimi, tahmine dayalı modelleme, IVF, embriyoloji, hızlandırılmış görüntüleme, yardımcı üreme, ART

In vitro fertilizasyon (IVF), üreme tıbbına yeni bir soluk getirmiş ve üremeye yardımcı olan bir tedavi aracı olmuştur.

IVF laboratuvarı, optimum sonuçları sağlamak için hassasiyet, doğruluk ve tutarlılık gerektiren karmaşık bir ortamdır. IVF laboratuvarında yapay zeka (YZ) kullanımı, IVF prosedürlerinin kalitesini ve verimliliğini artırmak için umut vaat eden bir teknoloji olarak ivme kazanmaktadır. Bu sistematik derlemenin amacı, IVF laboratuvarındaki yapay zekanın mevcut ilerlemelerini ve gelecekteki uygulamalarını ve IVF prosedürlerinin çeşitli yönleri üzerindeki etkisini tartışmaktır.

METODOLOJİ

Bu derlemede, IVF laboratuvarında YZ'nin mevcut uygulamalarını araştırmayı amaçladık. Web of Science, ProQuest Central, PubMed Central ve MEDLINE-Academic gibi çok sayıda veri tabanında, ilgili anahtar kelimelerin bir kombinasyonunu kullanarak kapsamlı bir literatür taraması yaptık. Arama için kullanılan anahtar kelimeler intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI), IVF, oosit, sperm, embriyo, yardımcı üreme teknolojisi (YÜT), yapay zeka, derin öğrenme, sinir ağları, makine öğrenimi (ML) ve infertilite idi.

IVF laboratuvarında YZ alanındaki en son gelişmelere odaklanabilmek adına araştırmamızı 2010 ve 2023 yılları arasında İngilizce olarak yayınlanan hakemli raporlarla sınırlandırdık. Araştırmada 15 sonuç tespit edilmiştir.



Her referansı, araştırma sorumuzla ilgisini belirlemek için önce başlıkları ve özetleri tarayarak değerlendirdik. Daha sonra, seçilen referansların tam metin makalelerini, IVF laboratuvarında insanlarda YZ kullanımı-na odaklanan hakemli çalışmalar olduklarından emin olmak için inceledik.

İlk taramadan sonra, dahil etme kriterlerimizi karşılamayan 89 makaleyi hariç tuttuk. Son olarak, incelememizle ilgili bilgileri çıkarmak için geriye kalan 26 makalenin kapsamlı bir değerlendirmesini yaptık.

Oosit kalitesi

Oosit kalitesi, başarılı embriyo gelişimi ve implantasyon için kritik bir faktördür. Metafaz II oositlerin belirli morfolojik özelliklerinin klinik açıdan önemli olduğu gösterilmiştir (1) ve oosit morfolojisinin daha iyi anlaşılması hasta sonuçlarının ve tedavi danışmanlığının iyileştirilmesinin önünü açabilir.

Şu anda, oosit kalitesinin değerlendirilmesi deneyimli embriyologlar tarafından manuel olarak yapılmaktadır, ancak bu süreç zaman alıcı ve öznel, bu da laboratuvarlar arasında tutarsızlıklara yol açabilir. Oosit kalitesini değerlendirmek için yapay zeka ve derin öğrenme (DL) teknolojilerinin kullanılması, sonuçlara dayalı öngörücü modelleme ile objektif değerlendirmeler yoluyla bu sürecin doğruluğunu ve verimliliğini artırma potansiyeline sahiptir.

Halihazırda, sınırlı sayıdaki mevcut çalışma, gelişim potansiyellerini tahmin etmek amacıyla oosit görüntülerini analiz etmek için konvolüsyonel sinir ağları (CNN) ve destek vektör makinelerinin (SVM'ler) kullanımını tanımlamıştır. Bu teknolojiler esas olarak oosit görüntülerini analiz ederek ve morfolojik özellikleri belirleyerek daha yüksek gelişim potansiyeline sahip oositleri tanımlamak için kullanılmaktadır. Kanakasabapathy ve arkadaşları (2) statik oosit görüntülerine dayanarak döllenme olasılığını tahmin etmek için eğitilmiş bir CNN geliştirmiştir. Benzer şekilde, SVM'ler oositleri morfolojik özelliklerine göre sınıflandırmak için kullanılmıştır (3-5). Yapay zeka, oosit kalitesinin daha doğru ve güvenilir bir şekilde değerlendirilmesini sağlayarak IVF kliniklerinin oosit kalitesini etkileyen faktörleri daha iyi anlamasına yardımcı olabilir ve gelecekte protokollerin ve tedavilerin iyileştirilmesine yol açabilir.

Sperm seçimi

ICSI ile IVF amaçlı sperm seçimi için YZ ve DL teknolojilerinin kullanımı büyük umut vaat etmektedir. Geleneksel sperm morfolojisi analizi, sperm değerlendirmesindeki yüksek sunucular arası değişkenlik nedeniyle sınırlamalara sahiptir (6). Makine öğrenimi tabanlı bir analiz, optimum morfolojiye sahip spermleri tanımak için uzman eğitilmiş bilgisayar işleme kullanarak benzersiz bir çözüm sunar. Çeşitli algoritmalar, WHO kılavuzunda bildirildiği gibi yaygın sperm başı morfolojisi sınıfları hakkında bilgi içeren manuel olarak açıklanmış sperm veri setleri kullanılarak eğitilmiştir (7-9).

IVF ve ICSI amaçlı sperm seçimi için yapay zeka ve DL teknolojilerinin kullanılması, geleneksel semen analizinin etkinliğini ve verimliliğini artırmak için büyük bir potansiyele sahiptir. YZ tabanlı yaklaşımlar, optimum morfolojiye sahip spermleri tanıyabilir, spermleri hareketliliğe göre sınıflandırabilir ve embriyonik gelişim ve sağlık üzerinde olumsuz etkisi olan özelliklerin varlığını öngörebilen parlak alan görüntülerindeki ince özellikleri belirleyebilir. Hala ele alınması gereken bazı sınırlamalar olmasına rağmen, yapay zeka tabanlı sistemlerin geliştirilmesi, klinik embriyologlara genel ICSI başarı oranlarını iyileştirmek için nihai olarak yararlı araçlar sağlayabilir.



Örneğin, sperm hareketliliği geleneksel semen analizinde ölçülen önemli bir özelliktir. Sperm hareketliliğini ölçmek için bilgisayar destekli sperm analizi dünya çapında birçok klinikte standart hale gelmiştir. Yapay zekanın video analiziyle entegre edilmesi, doğrusal harekete dayalı farklılıkları daha doğru ve hızlı bir şekilde inceleme imkanı sunar. Son çalışmalar, YZ'nin hareketlilik sınıflandırmasında standart yaklaşımların performansıya eşleşmekle kalmayıp aynı zamanda bu performansı potansiyel olarak daha hassas sperm derecesi sınıflandırması için daha önce sınıflandırılmamış hareketlilik kusurlarını tanımlar.

En heyecan verici olanı, sperm seçimindeki yapay zeka, görüntüler arasındaki çok küçük farklılıkları tespit etme yeteneği sağlayarak, aksi takdirde yalnızca insan gözlemiyle gözden kaçabilecek spermeler arasındaki farklılıkları tanımlamaktır. Floresan mikroskobu ile sperm işlevi için testler gerçekleştirerek, aynı zamanda sperm morfolojisinin aydınlık alan mikroskobik görüntülerini elde ederek, bu aydınlık alan görüntülerinde embriyonik gelişim ve sağlık üzerinde olumsuz etkisi olan özelliklerin varlığını tahmin edebilen ince özellikleri tanımlamak mümkündür. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, tekrarlayan gebelik kaybıyla ilişkili bir sperm kalitesi olan sperm DNA fragmantasyonunu incelemek için bu mantık kullanılmıştır (12). McCallum ve arkadaşları (12), yüksek DNA parçalanmasını tanımlamak için akrinin turuncusu ile boyanmış sperm kullanarak, yalnızca parlak alan görüntüsüne dayalı akrinin turuncusu seviyesini tahmin etmek için bir algoritma eğitmiştir. Bu algoritma, farklı DNA parçalanma seviyelerine sahip spermeleri tanımlamak için orta düzeyde bir yetenek göstermiştir (12). Bu erken aşama algoritmalar, dölleme oranlarını ve embriyo gelişimini optimize etmek amacıyla sperm seçimini iyileştirmek için yapay zeka modellerinin nesnel tahmin gücünü kullanma vaadini göstermektedir.

Dölleme değerlendirme

Dölleme değerlendirme, IVF sürecinde döllemeden 14-18 saat sonra normal döllemiş yumurtaların sayısının ve kalitesinin değerlendirilmesini içeren kritik bir adımdır. Normal döllemiş bir oositte, embriyolog döllemiş yumurtanın sitoplazması içinde 2 pronükleusun (PN) varlığını gözlemlemelidir. Bu 2 pronükleus, maternal ve paternal çekirdeklerden gelen genetik materyali temsil eder ve normal bir dölleme olayının işaretidir. Ayrıca, 0PN, 1PN veya 3PN embriyolar gibi anormal döllemiş embriyolar, genetik materyalin olağandışı veya anormal kombinasyonlarından kaynaklanabilir. Genellikle, anormal şekilde döllemiş oositler genetik anormallikler, gelişimsel bozukluklar ve gebelik kaybı için artmış risk oluşturduklarından transfer veya kriyoprezervasyon için seçilmezler, ancak yeni literatür bu embriyoların hala canlı doğum potansiyeline sahip olduğunu gösterebilir (13). Fertilizasyon raporu, embriyologlar tarafından doğru embriyo sınıflandırmasının kritik doğasını daha da vurgulayarak, bilinçli kararlar vermek için yaygın olarak kullanılmaktadır. PN durumunun belirlenmesine yardımcı olmak için Dimitriadis ve arkadaşları (14) normal ve anormal döllemiş oositleri ayırt etmek için %93,1 doğrulukla çalışan bir CNN geliştirmiş (14), ve yapay zekanın döllemeyi değerlendirmedeki faydasını göstermişlerdir. Bu teknoloji, manuel dölleme değerlendirmelerini doğrulamak için ekstra bir çift "göz" görevi görerek embriyologlar için bir yardımcı olma potansiyeline sahiptir.

Şu anda, dölleme değerlendirme için YZ ve DL teknolojilerinin kullanımı hala deneyseldir ancak embriyo seçimini ve gebelik sonuçlarını iyileştirme potansiyeline sahiptir. Çalışmalar, YZ algoritmalarının morfokinetik parametrelere dayalı olarak embriyoların gelişim potansiyelini doğru bir şekilde tahmin edebildiğini göstermiştir. Örneğin, Coticchio ve arkadaşları tarafından yakın zamanda yapılan bir çalışma,(15) YZ kullanarak sitoplazmik hareketlerin analizinin blastosist gelişimini tahmin edebileceğini bulmuştur.

Otsuki ve arkadaşları (16) bir diğer çalışmada canlı doğumu tahmin etmek için erkek ve dişi PN büyüklüğünü



birleştiren bir formül geliştirdi. Halen yapılacak çok araştırma olmasına rağmen, döllenmenin değerlendirilmesinde yapay zekanın kullanılması, döllenme ve erken embriyonik gelişimin karmaşık süreçleri hakkında değerli bilgiler sağlama potansiyeline sahiptir. Laboratuvar perspektifinden bakıldığında, bu durum daha verimli ve etkili embriyo seçimine, daha yüksek gebelik oranlarına ve nihayetinde IVF uygulanmayan hastalar için daha iyi sonuçlara yol açabilir.

Embriyo değerlendirilmesi

IVF rutin olarak embriyoların embriyoloji laboratuvarında kontrollü ve izlenen çevresel koşullarda birkaç gün boyunca kültürlenmesini içerir. Bu embriyolar, kalitelerini doğrulamak ve kaderlerini belirlemek için embriyo gelişiminin farklı aşamalarında görsel embriyo morfolojisi derecelendirmesi yoluyla yüksek eğitimli embriyologlar tarafından değerlendirilir. Bununla birlikte, embriyo morfolojisinin geleneksel görsel değerlendirmeleri, yüksek değişkenlik (inter ve intravariabilite) ile oldukça öznel olmaya devam etmekte ve hem hasta bakımı hem de genel olarak alanın ilerlemesini tehlikeye atabilecek karar vermede tutarsızlıklara yol açmaktadır (17–20). Bu sorunu ele almak için, bilgisayar destekli değerlendirmeler embriyo skorlamasında embriyologlar arasındaki değişkenliği en aza indirmeye yardımcı olabilir.

Kısmen de embriyo morfolojilerinin karmaşıklığı nedeniyle, görüntü analizi açısından kullanıcı müdahaleleri olmadan kalite derecelerinin atandığı embriyoların tam otomatik değerlendirmeleri zordur. Bununla birlikte, makine öğrenimindeki gelişmeler, manuel özellik mühendisliğine gerek kalmadan hem tıbbi hem de tıbbi olmayan alanlarda objektif ve doğru görüntü sınıflandırmasına olanak sağlamıştır. Makine öğreniminin bir alt kümesi olan derin öğrenme, temsil öğrenimi yoluyla farklı bir yaklaşım benimser: yani, sistem özellikleri doğrudan tanımlar ve elle oluşturulmuş veya açıklamalı özelliklere güvenmez. Yardımlı üreme alanında çok sayıda uygulama gören en popüler DL modellerinden biri CNN'lerdir. Bu tür sistemler, zaman içinde belirli niteliklerle ilişkili gerekli parametreleri öğrendikleri statik embriyo görüntülerinden oluşan büyük veri setleri kullanılarak eğitilir (21). Bu ağlar, embriyo puanlamasında ve karar vermede tutarlılık açısından insan performansını çok aşmakta, embriyologlar arasında karar vermedeki değişkenliği azaltmakta ve yardımcı üreme alanında hasta bakımının genel kalitesini artırmaktadır.

Bormann ve arkadaşları (17) biyopsi, kriyoprezervasyon veya ıskarta için embriyo seçimi gibi rutin klinik görevleri yerine getirirken 10 embriyoloğun tutarlılığını değerlendiren bir çalışma yürüterek CNN tabanlı çerçevelerin gücünü göstermiştir. Embriyologların performansını CNN tabanlı yaklaşımla doğrudan karşılaştırmışlar ve CNN tabanlı çerçevenin embriyo puanlama ve karar verme tutarlılığı açısından insan performansını çok aştığını göstermişlerdir. Bu çalışma, yardımcı üreme alanında hasta bakımının genel kalitesini iyileştirmede embriyo analizi için CNN tabanlı çerçevelerin potansiyel kullanımını vurgulamıştır. Embriyo kalitesi değerlendirmesi ve tahmini için YZ ve DL kullanımının IVF laboratuvarı için çeşitli potansiyel faydaları vardır. İlk olarak, embriyo kalitesi değerlendirmesinin doğruluğunu ve güvenilirliğini artırabilir, çünkü yapay zeka ve DL algoritmaları morfolojik özelliklerdeki insan gözüyle fark edilemeyecek ince farklılıkları tespit edebilir. Bu IVF'nin başarı oranlarını arttırabilecek daha objektif ve standartlaştırılmış embriyo derecelendirmesine sebep olabilir. İkinci olarak, YZ ve DL embriyologlara süre kazandırarak diğer kritik görevler için daha fazla zaman sağlayabilir. Embriyo kalitesi değerlendirmesi ve tahmini, önemli ölçüde eğitim ve uzmanlık gerektiren zaman alıcı bir süreçtir. Ayrıca, YZ ve DL bu görevler için gereken süreyi azaltarak embriyologların IVF laboratuvarındaki diğer temel görevlere odaklanmasına olanak sağlayabilir. Son olarak, YZ

v e DL embriyologların iş yükünü de azaltabilir ve IVF hizmetlerine olan talep ülke çapında arttıkça görevlerin seviyeli bir şekilde yüklenmesini sağlayabilir. Buna ek olarak, YZ ve DL, embriyo kalite değerlendirmesi gibi bazı rutin görevleri otomatikleştirerek embriyologların daha spesifik olarak el becerisi veya entelektüel uzmanlık gerektiren daha karmaşık görevlere odaklanmalarını sağlayabilir.

Ploidi tahmini

Ploidi bir organizmada bulunan kromozom setlerinin sayısını ifade eder. IVF'de ploidi durumu genellikle embriyonun öploid veya anöploid olup olmadığını belirlemek için trofoektoderm biyopsisinin genetik sıralamasını gerektiren bir tarama testi olan anöploidi için preimplantasyon genetik testi (PGT-A) ile belirlenir. Öploid durumu embriyoların transfer için seçilmesine yardımcı olabilse de PGT-A sadece maliyetli değil aynı zamanda invazivdir ve başarılı implantasyon şansını azaltabilecek biyopsi gerektirir. Yapay zeka teknolojileri, IVF süreci sırasında yakalanan embriyo görüntülerini analiz ederek bir embriyonun ploidi durumunu noninvaziv olarak tahmin etme konusunda umut verici bir potansiyel göstermiştir. Bu teknolojiler öploid/anöploid embriyolarla ilişkili kalıpları ve özellikleri tanımlayabilir ve bu bilgileri tahminlerde bulunmak için kullanılabilir (22–26).

Çok sayıda grup öploidiyi belirleyebilecek bir yapay zeka modeli geliştirmeye çalışmıştır. Kato ve arkadaşları (27) D5'teki blastosistlerin KIDS skorunun ve blastosistlerin Gardner derecesinin öploid ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu, daha yüksek KIDS skoru ve Gardner derecesinin öploid ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Buna ek olarak, çalışmada kadın yaşı, dondurulmuş embriyonik gün sayısı ve morfokinetik özelliklerin öploid ile negatif korelasyon gösterdiği ve bu faktörler arttıkça öploidinin azaldığı tespit edilmiştir (27). Bu çalışma, klinik parametreleri ve morfokinetik görüntüleme verilerini birleştirerek, YZ'nin öploidiyi invazif olmayan bir şekilde başarılı bir şekilde tahmin edebileceği temelinin güçlendirmiştir.

Jiang ve arkadaşları (28) embriyo ploidi durumunu tahmin etme doğruluğunu artırmak için blastosist görüntülerini hasta özellikleriyle birleştiren bir yapay zeka sisteminin kullanımını tanımlamıştır. YZ sistemi, anne yaşı, AMH seviyesi, baba sperm kalitesi, normal döllenen embriyoların toplam sayısı ve statik blastosist görüntüleri gibi hasta özelliklerini birleştirerek embriyo ploidi durumunu tahmin etmek için bir CNN, bir SVM ve birçok katmanlı sinir ağından oluşan bir yumuşak oylama topluluğu kullanmıştır. Bu çalışmada, hasta özelliklerinin görüntü tabanlı algoritmalarla birleştirilmesinin öploid veya anöploid embriyo sınıflandırmasının doğruluğunu önemli ölçüde artırdığı bulunmuştur. Benzer şekilde, iki çalışma (29, 30) hasta ve klinik özellikleri algoritmalarına dahil ettiklerinde embriyo görüntülerinin ploidi durumunu tahmin etmede gelişmiş bir yetenek göstermişlerdir.

Bu tür araçların geliştirilmesi, embriyo seleksiyonu için uygun maliyetli, standartlaştırılmış ve noninvaziv bir yöntem sağlayarak potansiyel olarak sağlık bakım maliyetlerini azaltabilir ve hastalar üzerindeki zihinsel, fiziksel ve duygusal yükü en aza indirebilir. Bununla birlikte, bu çalışmalarda veri seti seçiminin getirdiği yanlılık, yalnızca hızlandırılmış mikroskopi ile çekilen görüntülerin kullanılması ve yüksek implantasyon potansiyeline sahip mozaik embriyoları yanlış sınıflandırabilecek ikili sınıflandırma şemasının (anöploid ve öploid) sınırlandırılması gibi çeşitli sınırlamalar vardır. Embriyoların ploidi durumunu tahmin etmeye yönelik bu noninvaziv yaklaşımların doğruluğunu ve güvenilirliğini sağlamak için daha fazla araştırma ve doğrulama yapılması gerekmektedir. Bu sınırlamalara rağmen, bu teknoloji invaziv olmayan, uygun maliyetli ve zaman açısından verimli bir şekilde standartlaştırılmış embriyo seçimi ve önceliklendirme sağlayabilir.



Transfer için embriyo seçimi

Günümüzde, embriyoların görüntülerini morfoloji, kinetik ve genetik bilgi gibi çeşitli parametrelere göre analiz etmek ve sınıflandırmak için yapay zeka algoritmaları geliştirilmiştir. Bu algoritmalar, daha yüksek implantasyon ve gebelik oranlarına sahip potansiyel embriyoları belirleyerek daha iyi klinik sonuçlar elde edilmesini sağlayabilir. Şu anda, bugüne kadar bildirilen hakemli, prospektif, girişimsel klinik çalışmalar olmamasına rağmen, birkaç retrospektif çalışma, IVF başarı oranlarını tahmin etmede YZ modellerinin uygulanabilir ve kullanışlı oluşunu göstermiştir (31–33).

Son yıllarda, sürecin doğruluğunu, nesnelliğini ve tekrarlanabilirliğini iyileştirmeyi amaçlayan birkaç çalışma, embriyo seçimi ve derecelendirmesinde yapay zekanın kullanımını araştırmıştır. Khosravi ve arkadaşları (21) iyi veya kötü kalitede blastosistlerin embriyolog tarafından açıklanmış görüntüleriyle blastosist kalitesini tahmin etmek için eğitilmiş bir derin sinir ağı (DNN) platformu olan "STORK"u geliştirmiştir. Kör testlerde STORK sistemi, embriyoloji ekibinin çoğunluk görüşüne kıyasla %96'lık bir kesinlik skoru ile 0,987'lik etki-leyici bir AUC elde etmiştir. Bu modelin en büyük avantajı, görüntülere manuel açıklama eklenmesini veya işlenmesini gerektirmeyen ve böylece laboratuvar personelinin iş yükünü azaltan tam otomatik bir süreç olmasıdır.

Avustralya-ABD ortaklığında yürütülen bir başka çalışmada, gerçek klinik gebelik sonuçlarından elde edilen verilere dayanarak gebelik sonucunu tahmin etmek için DL kullanılarak eğitilen "Life Whisperer" adlı bir yapay zeka platformu geliştirilmiştir. Model %64,3'lük bir doğruluk oranına ulaşmış ve tahminleri yalnızca embriyologların tahminlerine göre %42 oranında iyileştirmiştir. (34). Daha da önemlisi, bu model bilinen pozitif fetal kalp atışı sonuçları kullanılarak geliştirildiği, eğitildiği ve test edildiği için önceki modellerden daha iyi performans göstermiş ve implantasyon potansiyeli yerine canlı doğumları öngörmenin önemini vurgulamıştır. Ayrıca, bu model genişletilmiş bir kültür sisteminde tüm blastosist aşamalarını değerlendirebilmiştir. Birkaç başka çalışma da embriyo morfolojisine dayalı gebelik sonuçlarını tahmin etmek için YZ kullanımını araştırmıştır. Chavez- Badiola ve arkadaşları (23) 2 YZ modeli geliştirmiştir: AIR E ve ERICA. Bu modeller embriyo morfolojisinden pozitif gebelik testini tahmin etmek için eğitilmiş, DNN ve bilgisayar görüşü kullanılarak blastosist görüntülerinden birçok özelliği çıkarıp tanımlayabilmiş ve 0,70 ila 0,77 arasında değişen doğruluk oranlarına ulaşmıştır. (23). Bu modellerin güçlü yanlarından biri, embriyonik görüntülerden özellik çıkarma yetenekleriydi ve farklı mikroskoplara ve ayarlara sahip çeşitli laboratuvarlarda kullanılabilir olacak esnek bir yaklaşım sağlıyordu. Diğer bir avantaj ise modellerin bir kohort içindeki embriyoları sıralayabilmesi ve bazı durumlarda kıdemli embriyologlardan daha iyi performans göstermesiydi.

Bu algoritmaların çoğu, yalnızca klinik veri girişi gerektirecek şekilde otonom hareket edecek şekilde geliştirilmiş olsa da, embriyologların katılımı ve laboratuvar entegrasyonu, IVF'de YZ kullanımını ilerletmede kilit hususlardır. Fitz ve arkadaşları (35) yüksek eğitimli embriyologların DL algoritması yardımıyla ve yardımı olmadan en kaliteli 5. gün öploid blastosistleri seçme performansını değerlendirerek eşleştirilmiş kullanımın değerini ele almayı amaçlamıştır. (35), Bu çalışma, implantasyon sonuçları bilinen önceden derecelendirilmiş ve transfer edilmiş 5. gün öploid blastokistleri kullanarak bunların standart embriyolog değerlendirmesine YZ yardımı eklenmesinin, tek başına embriyolog değerlendirmesine kıyasla başarılı bir şekilde implante edilen embriyoların seçim oranlarının artmasıyla sonuçlandığını göstermiştir. YZ algoritması, embriyo çiftlerinin %78,5'inde başarılı bir şekilde implante edilen embriyoyu seçerken, embriyologlar



embriyo çiftleri arasında ortalama %65,5 oranında başarılı bir şekilde implante edilen embriyoyu seçmiştir (35). Embriyologlara yapay zeka tarafından seçilen tahminler sağlandıktan sonra başarılı şekilde implante edilen embriyoların seçilme oranı %73,6'ya yükselmiştir. 14 embriyolog da, YZ eklendikten sonra implante olma olasılığı en yüksek embriyoları seçme becerilerinde ortalama % 11,1'lik bir iyileşme göstermiştir (35). Embriyologların deneyim düzeyine göre analiz edildiğinde iyileşme oranında önemli bir fark görülmemiştir, ancak daha az deneyime sahip olanlarda daha fazla iyileşme yönünde kayda değer bir eğilim vardır. Buna ek olarak, YZ algoritması, algoritma sonuçları hakkında bilgilendirilmeden önce ve sonra olmak üzere her iki değerlendirmede de embriyologlardan daha iyi performans göstermiştir. Çalışma, YZ'nin eklenmesinin daha az deneyime sahip embriyologlara daha fazla yardım sunabileceğini ve genel olarak transfer için yüksek kaliteli blastosistlerin seçimini iyileştirebileceğini göstermektedir.

Bu çalışmalar toplu olarak embriyo seçimi ve derecelendirmesinin doğruluğunu ve nesnellliğini iyileştirmek için yapay zekanın büyük potansiyelini vurgulamakta ve sonuçta IVF geçiren hastalar için daha iyi sonuçlara yol açmaktadır. Bu modelleri doğrulamak ve klinik uygulamaya entegre etmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulsa da, şimdiye kadarki sonuçlar umut vericidir ve üreme tıbbında YZ için parlak bir geleceğe işaret etmektedir.

Hücre takibi ve embriyo gözlemi

IVF laboratuvarında hücre takibi ve tanımlama, IVF sürecinin doğruluğunu ve güvenliğini sağlamak için çok önemlidir. İnsan hatası, gamet kaybına, uyumsuz gametlerin yanlış implantasyonuna ve hastalar için mali, sosyal ve yasal açıdan yıkıcı sonuçlara yol açabilir. IVF'de yer alan oosit alımı, sperm toplama, gamet işleme, tohumlama, embriyo kültürü, yardımcı kuluçka, embriyo biyopsisi, vitrifikasyon ve ısıtma ve embriyo transferi gibi karmaşık prosedürler, özellikle artan hasta hacimlerinde hata için birçok fırsat yaratır.

Her ne kadar en iyi uygulamalar, manuel veya elektronik şahitlik sistemleri aracılığıyla ilk etiketleme ile gözetimi veya "çifte gözlem" vurgulasa da, gametler ve embriyolar bir YÜT döngüsü sırasında birkaç kez bir kaptan diğerine taşındığı için yanlış tanımlama olasılığı hala mevcuttur. Tek tek kaplar yerine kap içeriklerini izlemek için oosit ve embriyoların polisilikon barkodlarla manuel olarak etiketlenmesi önerilmiştir (36), ancak bu IVF iş akışına karmaşıklık katan invaziv ve zaman alıcı bir prosedürdür.

CNN'ler gibi yapay zeka teknolojilerinin kullanımı, IVF sürecinin her aşamasında yardımcı olmak için muazzam bir potansiyele sahiptir. CNN'ler her bir görüntüyü, görsel imgeleri analiz edebilen çok katmanlı bir algılayıcı içinde milyonlarca veri noktası olarak işler. Embriyo gelişimiyle bağlantılı ince morfolojik belirteçleri deşifre etmek için gamet ve embriyo görüntüleri üzerinde güvenilir bir şekilde eğitilmiş, doğrulanmış ve test edilmiştir. CNN modellemesinin yeni bir uygulamasında, yakın tarihli bir çalışma, bölünme aşamasında blastosist gelişimini tahmin etmek ve blastosistleri gelişimsel kalitelerine göre sınıflandırmak için önceden geliştirilmiş derin CNN modellerini kullanan yapay zeka tabanlı bir tanımlama yazılımını rapor etmektedir (37). Bu sistem, bir kohort içindeki her embriyo için benzersiz bir tanımlama puanı üretir ve bu puan, embriyoların daha sonraki bir zaman noktasında aynı hastadan gelip gelmediğini belirlemek için kullanılır. Çalışma, bu yapay zeka tabanlı tanımlama yazılımının etkinliğini, hızlandırılmış görüntüleme ile yeni bir IVF döngüsü geçiren 400 hastadan toplanan embriyoların 4.889 hızlandırılmış görüntüleme videosundan oluşan retrospektif bir kohort üzerinde değerlendirmiş ve farklı zaman noktalarında örnek hatırlamada %100 doğruluk rapor



etmiştir (37). Çalışmanın sonuçları, CNN'leri kullanan yapay zeka tabanlı tanımlık yazılımının bir kohort için-deki embriyoları etkili bir şekilde izleyebileceğini ve tanımlayabileceğini göstermektedir.

Genel olarak çalışma, yapay zekanın IVF laboratuvarında gametlerin ve embriyoların tanımlığına yardımcı olma potansiyelini vurgulayarak, IVF laboratuvarındaki embriyoların birden fazla zaman noktasında güvenli bir şekilde izlenmesi için invazif olmayan, kolaylaştırılmış bir hasta tanımlama aracı sağlamıştır. Yapay zeka algoritmalarının hücreleri sınıflandırmadaki doğruluğu ve tutarlılığı, yapay zeka ve DL teknolojilerinin embriyo tanımlığı için güçlü araçlar olarak hizmet edebileceğini ve embriyo görüntülerinin objektif ve standartlaştırılmış analizlerini dikkate değer bir doğrulukla sağlayabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, YZ tabanlı şahitlik yazılımının klinik uygulamadaki etkinliğini doğrulamak ve IVF laboratuvarında yaygın olarak benimsenmesini sağlamak için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Mikromanipülasyon prosedürlerinin otomasyonu

İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI), döllenme için tek bir spermin doğrudan bir oosit içine enjekte edilmesini içeren, YÜT'te kullanılan özel bir tekniktir. ICSI'nin gerçekleştirilmesi, kapsamlı eğitim ve beceri gerektiren karmaşık bir prosedürdür. ICSI'nin karmaşıklığı, çok hassas ve küçük yapıların manipülasyonunu içermesinden kaynaklanmaktadır. Tek bir spermi sitoplazmaya enjekte etmek üzere yumurtayı dikkatlice delmek için küçük bir iğne kullanılırken oosit düzgün bir şekilde hizalanmalı ve stabilize edilmelidir. İğne, mayotik içiğin zarar görmesini önlemek ve spermin döllenme için uygun şekilde konumlanmasını sağlamak için doğru açı ve derinlikte yerleştirilmelidir. Uygun hizalamanın sağlanamaması oositin zarar görmesine neden olabilir ve başarılı döllenme şansını azaltabilir.

Prosedürün karmaşıklığı ve kapsamlı eğitim ihtiyacı nedeniyle, ICSI prosedürünün otomatikleştirilmesine yönelik ilgi giderek artmaktadır. Otomasyon, insan hatası ve değişkenlik riskini potansiyel olarak azaltabilirken, prosedürün etkinliğini ve enjeksiyon doğruluğunu artırabilir. Bununla birlikte, ICSI'yi gerçekleştirmek için otomatik bir sistem geliştirmek, robotik ve görüntü işlemede önemli teknolojik ilerlemeler ve güvenlik ve etkinliği sağlamak için kapsamlı test ve doğrulama gerektirir.

Çalışmalar, DL çerçevelerinin kullanımının ICSI için insan oositlerinin optimum yönelimini doğru bir şekilde belirlemek için kullanılabileceğini göstermiştir (38). Bir çalışmada, CNN modelleri, olgun oositlerde ekstrüde polar cisimlerin doğru konumunu sağlamak için görüntüleri 30° aralıklı 12 sınıflandırmaya göre değerlendirmek ve sınıflandırmak için eğitilmiş ve test edilmiştir (39). Çalışmanın sonuçları, CNN-ICSI modelinin polar cisimlerin konumunu ve sperm enjeksiyonu için uygun konumu %99 doğrulukla doğru bir şekilde belirleyebildiğini göstermiştir (39). Oosit pozisyonunu tanımak için bilgisayar görüşünden yararlanmak, otomasyona doğru ilerlemek için yazılım modellemesinin mevcut mikrofluidik ve robotik teknolojiyle eşleştirilmesine olanak tanır.

Lazer asiste hatching (AH), güvenli bir şekilde gerçekleştirilmesi için kapsamlı eğitim ve hassas hizalama gerektiren bir başka mikromanipülasyon tekniğidir. IVF'de embriyonun zona pellucida'dan (ZP) kaçışını ve ileri anne yaşı ve düşük embriyo kalitesi olan hastalarda implantasyonu kolaylaştırmaya yardımcı olmak için kullanılır. Ayrıca AH, PGT biyopsisi için ZP'de bir açıklık oluşturmak amacıyla embriyolar üzerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Genellikle bölünme aşamasında gerçekleştirilen AH için embriyologlar en geniş perivitellin boşluğu belirler. Geniş bir perivitellin boşluk yoksa, embriyolog parçalanmış veya asimetrik blas-



tomerlerin yakınında AH noktasına öncelik verir. Embriyologların, ZP'yi kırmak için lazer uygularken komşu blastomerlere gelebilecek olası hasarı en aza indirebilmeleri için AH gerçekleştirecekleri bu konumları doğru bir şekilde belirlemeleri gerekir.

Jiang ve arkadaşları (39) bölünme aşamasındaki embriyoların görüntülerini eğitmek için CNN modellerini kullandıklarını bildirmiştir. CNN modelleri, AH uygulamak için ZP üzerinde doğru bir konum sağlamak üzere görüntüleri 30° aralıklarla 12 sınıfa ayırarak değerlendirmek ve sınıflandırmak üzere eğitilmiş ve test edilmiştir. Çalışmanın sonuçları, CNN-AH modelinin ZP üzerinde lazer AH uygulamak için uygun bölgeyi %99,41 doğrulukla doğru bir şekilde belirleyebildiğini göstermiştir. Bu bulgular, DL çerçevelerinin AH gibi karmaşık mikromanipülasyon tekniklerini gerçekleştirmek için insan bölünme aşaması embriyolarının optimum yönelimini doğru bir şekilde belirleyebileceğini göstermektedir.

Karmaşık karar verme görevlerini hassasiyet ve doğrulukla ele almak için DL teknolojilerinin geliştirilmesi, YÜT laboratuvarlarında mikromanipülasyon prosedürlerinin otomasyonuna doğru bir basamak görevi görmektedir. Mikromanipülasyon teknikleri için en uygun konumların belirlenmesinde yapay zekanın uygulanması, gerçek zamanlı mikromanipülasyon tekniklerini geliştirebilir ve IVF sonuçlarını iyileştirme potansiyeli ile gelecekteki otomasyona katkıda bulunabilir.

Kalite Yönetimi

IVF gibi YÜT prosedürleri infertilite tedavisinde devrim yaratmıştır, ancak IVF'nin başarısı büyük ölçüde laboratuvar süreçlerinin kalitesine ve embriyologların ve doktorların becerisine bağlıdır. Embriyologların ve doktorların rolü, YÜT'te sağlıklı bir canlı tekil doğumun gerçekleştirilmesi için çok önemlidir ve performansları IVF başarı oranlarını önemli ölçüde etkiler. Bununla birlikte, YÜT personelinin performansı doğası gereği insana özgüdür ve farklı embriyologlar arasında yüksek derecede değişkenlik gösterir; bu da YÜT personeli arasında kalite güvencesi veya kalite kontrolünü çok önemli hale getirir. Embriyo derecelendirmesinde objektiflik ve tutarlılık eksikliği, klinik gebelik veya kriyoprezervasyondan sonra blastokistin hayatta kalmaması gibi tespit edilmesi daha uzun süren diğer göstergelere güvenilmesine neden olmuştur.

Yapay zeka, bu kalite güvence sorununu ele almak için son teknoloji bir araç olarak hizmet vermektedir. Dahası, CNN'ler gibi yapay zeka tabanlı görüntü analiz ağıları, embriyo derecelendirmesinden insan öznelliğini kaldırırken aynı zamanda bir embriyonun gelişimsel ve implantasyon sonuçlarını tahmin ederek YÜT alanında umut vaat etmektedir. Bir çalışmada, 3. gün bölünme aşamasındaki embriyolardan yüksek kaliteli blastosist oluşumunu tahmin etmek için yapay zeka tarafından oluşturulan bir anahtar performans göstergesi (KPI), literatürde bildirilen diğer bölünme aşaması KPI'larına kıyasla devam eden gebelik oranlarıyla ($R^2 = 0,9063$) en yüksek ilişkiye sahipti (40). Bu çalışma, IVF laboratuvarında KPI'ların izlenmesi için subjektif derecelendirme, manuel kayıt ve zahmetli zaman-yoğun analizlere gerek kalmadan yapay zeka güdümlü alternatif bir yöntem ortaya koymuştur. Çalışma ayrıca, kültür koşullarında klinik olarak ilgili değişimleri tespit etmek için istatistiksel süreç kontrollerinin etkinliğini doğrulamaktadır.

Cherouveim ve arkadaşları (41) tarafından yapılan yeni bir çalışmada, embriyo transferi, embriyo vitrifikasyonu, embriyo ısıtma ve trofoektoderm biyopsisi gibi çeşitli prosedürlerde uzman doktor ve embriyologların performansını değerlendirmek için kalite güvence önlemleri olarak yapay zeka tabanlı araçların kullanılması amaçlanmıştır. Çalışmada kullanılan yapay zeka algoritması, tohumlamadan 113 saat sonra toplanan emb-



riyo görüntülerini kullanarak implantasyon sonucunu tahmin etmek için denetimli bir ikili sınıflandırıcı olarak geliştirilen ve eğitilen bir CNN idi. YZ tarafından tahmin edilen ve gerçek implantasyon sonuçları her embriyo için kaydedilmiş ve prosedürü gerçekleştiren sağlayıcıya göre sınıflandırılmıştır. YZ sistemi performansta ki aykırı değerleri belirleyebilmiştir; bu da sistemin sağlayıcılar arasında ayırım yapabildiğini ve öngörülen implantasyon potansiyelini beklenen performans sonuçlarına entegre ederek sonuçların dinamik ve verimli bir şekilde analiz edilmesine olanak tanıdığını göstermektedir. Yapay zeka sistemi, performans için bir ölçüt görevi görebilir ve önemli sapmalar, sağlayıcı teknolojisinde iyileştirme ihtiyacını gösterebilir ve potansiyel olumsuz kalite performans olayları için bir uyarı sinyali olarak hizmet edebilir.

Sonuç

IVF laboratuvarında YZ kullanımı, oosit kalitesi, sperm seçimi, dölllenme değerlendirmesi, embriyo değerlendirme, ploidi tahmini, transfer için embriyo seçimi, hücre takibi, embriyo tanıklığı, mikromanipülasyon prosedürleri ve kalite yönetimi gibi IVF prosedürlerinin çeşitli yönlerini iyileştirme potansiyeline sahiptir. Yapay zeka ve DL teknolojileri, morfolojik parametrelere dayalı olarak embriyoların gelişim potansiyelini doğru bir şekilde tahmin edebilir ve mikromanipülasyon teknikleri için en uygun lokasyonları belirleyerek gelecekteki otomasyona katkıda bulunabilir ve IVF sonuçlarını iyileştirebilir. CNN'ler gibi yapay zeka tabanlı görüntü analiz ağlarının kullanımı, embriyo derecelendirmesinden insan öznelliğini kaldırabilir, bir embriyonun gelişimsel ve implantasyon sonuçlarını tahmin edebilir ve IVF laboratuvarında KPI'ları izlemek için alternatif bir yapay zeka güdümlü yöntem sağlayabilir. Bu nedenle, YZ'nin IVF laboratuvarına entegrasyonu üreme tıbbında devrim yaratma ve IVF prosedürlerinin kalitesini ve etkinliğini artırma potansiyeline sahiptir.



KAYNAKLAR

1. Maziotis E, Sfakianoudis K, Giannelou P, Grigoriadis S, Rapani A, Tsioulou P, et al. Evaluating the value of day 0 of an ICSI cycle on indicating laboratory outcome. *Sci Rep* 2020;10:19325.
2. Kanakasabapathy MK, Bormann CL, Thirumalaraju P, Banerjee R, Shafiee H. Improving the performance of deep convolutional neural networks (CNN) in embryology using synthetic machine-generated images. *Hum Reprod* 2020; 35:l209.
3. Manna C, Nanni L, Lumini A, Pappalardo S. Artificial intelligence techniques for embryo and oocyte classification. *Reprod Biomed Online* 2013;26:42–9.
4. Targosz A, Przyska P, Wiaderkiewicz R, Mrugacz G. Semantic segmentation of human oocyte images using deep neural networks. *Biomed Eng On-line* 2021;20:40.
5. Firuzinia S, Afzali SM, Ghasemian F, Mirroshandel SA. A robust deep learning-based multiclass segmentation method for analyzing human metaphase II oocyte images. *Comput Methods Programs Biomed* 2021;201: 105946.
6. World Health Organization. Laboratory manual for the examination and processing of human semen. 6th ed. World Health Organization; 2021. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/343208>. Accessed May 8, 2023.
7. Chang V, Heutte L, Petitjean C, Hœrtel S, Hitschfeld N. Automatic classification of human sperm head morphology. *Comput Biol Med* 2017;84:205– 16.
8. Thirumalaraju P, Kanakasabapathy MK, Bormann CL, Kandula H, Sai Pavan SK, Yarravarapu D, et al. Human sperm morphology analysis using smartphone microscopy and deep learning. *Fertil Steril* 2019;112:e41.
9. Riordon J, McCallum C, Sinton D. Deep learning for the classification of human sperm. *Comput Biol Med* 2019;111:103342.
10. Tsai VF, Zhuang B, Pong YH, Hsieh JT, Chang HC. Web- and artificial intelligence-based image recognition for sperm motility analysis: verification study. *JMIR Med Inform* 2020;8:e20031.
11. Ottl S, Amiriparian S, Gerczuk M, Schuller BW. motilitAI: a machine learning framework for automatic prediction of human sperm motility. *iScience* 2022;25:104644.
12. McCallum C, Riordon J, Wang Y, et al. Deep learning-based selection of human sperm with high DNA integrity. *Commun Biol* 2019;2:250.
13. Capalbo A, Treff N, Cimadomo D, Tao X, Ferrero S, Vaiarelli 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* 2017;108:1007–15.e3.
14. Dimitriadis I, Bormann CL, Kanakasabapathy MK, Rice ST, Bhowmick P, Shafiee H, et al. Deep convolutional neural networks (CNN) for assessment and selection of normally fertilized human embryos. *Fertil Steril* 2019;112: e272.
15. Coticchio G, Fiorentino G, Nicora G, Sciajno R, Cavalera F, Bellazzi R, et al. Cytoplasmic movements of the early human embryo: imaging and artificial intelligence to predict blastocyst development. *Reprod Biomed Online* 2021; 42:521–8.
16. Otsuki J, Iwasaki T, Enatsu N, Katada Y, Furuhashi K, Shiotani M. Noninvasive embryo selection: kinetic analysis of female and male pronuclear development to predict embryo quality and potential to produce live birth. *Fertil Steril* 2019;112:874–81.
17. Bormann CL, Thirumalaraju P, Kanakasabapathy MK, Kandula H, Souter I, Dimitriadis I, et al. Consisten-



cy and objectivity of automated embryo assessments using deep neural networks. *Fertil Steril* 2020;113:781–7.e1.

18. Cimadomo D, Sosa Fernandez L, Soscia D, Fabozzi G, Benini F, Cesana A, et al. Inter-centre reliability in embryo grading across several IVF clinics is limited: implications for embryo selection. *Reprod Biomed Online* 2022; 44:39–48.

19. 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? *Hum Reprod* 2022;37:2275–90.

20. Pay'a E, Bori L, Colomer A, Meseguer M, Naranjo V. Automatic characterization of human embryos at day 4 post-insemination from time-lapse imaging using supervised contrastive learning and inductive transfer learning techniques. *Comput Methods Programs Biomed* 2022;221: 106895.

21. Khosravi P, Kazemi E, Zhan Q, Malmsten JE, Toschi M, Zisimopoulos P, et al. Deep learning enables robust assessment and selection of human blastocysts after in vitro fertilization. *NPJ Digit Med* 2019;2:21.

22. Diakiw SM, Hall JMM, VerMilyea MD, et al. Development of an artificial intelligence model for predicting the likelihood of human embryo euploidy based on blastocyst images from multiple imaging systems during IVF. *Hum Reprod* 2022;37:1746–59.

23. 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. *Reprod Biomed Online* 2020;41:585–93.

24. Huang B, Tan W, Li Z, Jin L. An artificial intelligence model (euploid prediction algorithm) can predict embryo ploidy status based on time-lapse data. *Reprod Biol Endocrinol* 2021;19:185.

25. Cimadomo D, Marconetto A, Trio S, Chiappetta V, Innocenti F, Albricci L, et al. Human blastocyst spontaneous collapse is associated with worse morphological quality and higher degeneration and aneuploidy rates: a comprehensive analysis standardized through artificial intelligence. *Hum Reprod* 2022;37:2291–306.

26. Yuan Z, Yuan M, Song X, Huang X, Yan W. Development of an artificial intelligence based model for predicting the euploidy of blastocysts in PGT-A treatments. *Sci Rep* 2023;13:2322.

27. Kato K, Ueno S, Berntsen J, Kragh MF, Okimura T, Kuroda T. Does embryo categorization by existing artificial intelligence, morphokinetic or morphological embryo selection models correlate with blastocyst euploidy rates? *Reprod Biomed Online* 2023;46:274–81.

28. Jiang VS, Kandula H, Thirumalaraju P, Kanakasabapathy MK, Cherouveim P, Souter I, et al. The use of voting ensembles to improve the accuracy of deep neural networks as a non-invasive method to predict embryo ploidy status. *J Assist Reprod Genet* 2023;40:301–8.

29. 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;45:643–51.

30. Barnes J, Brendel M, Gao VR, Rajendran S, Kim J, Li Q, et al. A non-invasive artificial intelligence approach for the prediction of human blastocyst ploidy: a retrospective model development and validation study. *Lancet Digit Health* 2023;5:e28–40.

31. Tran D, Cooke S, Illingworth PJ, Gardner DK. Deep learning as a predictive tool for fetal heart pregnancy following time-lapse incubation and blastocyst transfer. *Hum Reprod* 2019;34:1011–8.

32. 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. *Fertil Steril* 2020;114:1232–41.



33. Bormann CL, Kanakasabapathy MK, Thirumalaraju P, Gupta R, Pooniwala R, Kandula H, et al. Performance of a deep learning based neural network in the selection of human blastocysts for implantation. *Elife* 2020;9:e55301.
34. 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;35:770–84.
35. 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;38:2663–70.
36. Novo S, Penon O, Barrios L, Nogués C, Santalo’ J, Dur’an S, et al. Direct embryo tagging and identification system by attachment of biofunctionalized polysilicon barcodes to the zona pellucida of mouse embryos. *Hum Reprod* 2013;28:1519–27.
37. Hammer KC, Jiang VS, Kanakasabapathy MK, Thirumalaraju P, Kandula H, Dimitriadis I, et al. Using artificial intelligence to avoid human error in identifying embryos: a retrospective cohort study. *J Assist Reprod Genet* 2022; 39:2343–8.
38. Saadat M, Hajiyavand A, Singh Bedi AP. Oocyte positional recognition for automatic manipulation in ICSI. *Micromachines (Basel)* 2018;9:429.
39. Jiang VS, Kartik D, Thirumalaraju P, Kandula H, Kanakasabapathy MK, Souter I, et al. Advancements in the future of automating micromanipulation techniques in the IVF laboratory using deep convolutional neural networks. *J Assist Reprod Genet* 2023;40:251–7.
40. Bormann CL, Curchoe CL, Thirumalaraju P, Kanakasabapathy MK, Gupta R, Pooniwala R, et al. Deep learning early warning system for embryo culture conditions and embryologist performance in the ART laboratory. *J Assist Reprod Genet* 2021;38:1641–6.
41. Cherouveim P, Jiang VS, Kanakasabapathy MK, Thirumalaraju P, Souter I, Dimitriadis I, et al. Quality assurance (QA) for monitoring the performance of assisted reproductive technology (ART) staff using artificial intelligence (AI). *J Assist Reprod Genet* 2023;40:241–9.

Prof. Dr. Oya GÖKMEN

Medistate Kavacık Hastanesi, İstanbul.



1. Hocam öncelikli olarak kendinizden ve eğitim hayatınızdan kısaca bahsedebilir misiniz?

Tabii ki, memnuniyetle bahsedirim. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 1970 yılında mezun oldum. Sonrasında Hacettepe Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı'nda uzmanlık eğitimimi tamamladım ve 1975 yılında uzman oldum. 1976-1978 yılları arasında İngiltere'de Oxford ve Cardiff'te üreme sağlığı üzerine üst ihtisas yapma fırsatım oldu. Bu deneyim, hem bilimsel hem de kişisel açıdan çok değerliydi ve kariyerime büyük katkı sağladı. Türkiye'ye döndüğümde, Zekai Tahir Burak Hastanesi'nde Türkiye'nin ilk hormon laboratuvarını kurdum ve üreme sağlığı konusunda çalışmaya başladım. 1984 yılında YÖK'ün açtığı imkanla

dışardan Doçentlik unvanını aldım. Aynı yıl klinik şefi oldum. 1984-1990 yılları arasında infertilite, laparoskopi ve üreme sağlığı konusunda çalışmalarımı yaparken 1991 yılında Sağlık Bakanlığı'na bağlı Zekai Tahir Burak Kadın Hastanesi'nde ilk tüp bebek merkezinin kuruluşunda görev aldım ve öncülük ettim. 1991 ve 2000 yılları arasında Başhekimlik görevini icra ettim ve bu görev zamanı içinde 45 genç arkadaşımızın doçentlik yolunda ilk adımlarına öncülük ettim. 2000-2005 arasında özel tüp bebek Merkezi işlettim. 2008 yılında Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Kadın Doğum Anabilim Dalında Profesör olarak göreve başladım. Bu süreçte, Giresun Üniversitesinin kuruluşu ve gelişmesinde anabilim dalı başkanlığı, Başhekimlik ve rektör yardımcılığı pozisyonu ile çalıştım. 2011 yılında İstanbul Üniversitesi sağlık bilimleri fakültesinde görev aldım. 2013 yılında ise Medistate Kavacık hastanesinin tüp bebek bölümünü kurdum ve Başhekimlik görevini üstlendim. 2017 itibari ile tüp bebek direktörlüğü görevime halen devam etmekteyim.

2. Şu anda görev aldığınız klinik ile ilgili bilgi verebilir misiniz?

Şu anda Medistate Kavacık Hastanesi'nde Kalite Direktörlüğü görevini sürdürüyorum. Ayrıca, tüp bebek bölümünün kuruculuğunu üstlenmiş bulunuyorum ve bu alandaki çalışmalarımı titizlikle yürütüyorum. Hastanemiz, JCI (Joint Commission International) belgesi ile uluslararası kalite standartlarını karşılamaktadır ve bu başarıda rol almaktan gurur duyuyorum. Hastanemizde, hasta memnuniyeti ve kaliteli sağlık hizmeti önceliklerimiz arasında yer alıyor.

3. Bir kadın doğum uzmanı, cerrah, idareci ve derneklerde uzun yıllar aktif görev almış bir kişi olarak zaman yönetiminizi nasıl planlıyorsunuz?

Bilindiği gibi 1983-1990 yılları arasında Ankara jinekoloji derneği genel sekreterliği, 1992 yılından itibaren Ankara Jinekoloji derneği başkanlığını üstlendim. 1995 yılında ise bakanlar kurulu kararı ile Türk jinekoloji ve obstetri derneği kuruculuğunu yaptım ve başkanlığını üstlendim. Bu dernek hali hazırda 48 şubesi olan ve tüm kadın doğum hekimlerini kucaklayan bir çatı derneği haline gelmiştir.

Zaman yönetimi benim için oldukça önemli. Önceliklerimi belirleyerek ve her gün için yapılacaklar listesi oluşturarak işe başlıyorum. Her günümü detaylı bir şekilde planlamaya çalışıyorum, bu sayede işlerimi daha verimli bir şekilde yürütebiliyorum. Ayrıca, yoğun tempoya rağmen kendime ve sevdiklerime vakit ayırmaya özen gösteriyorum. Bu, hem kişisel hem de profesyonel hayatımda dengemi korumamı sağlıyor.

4. Meslek hayatınız dışında hobileriniz ya da yapmaktan keyif aldığınız alanlar nelerdir?

İş hayatının yoğun temposuna rağmen, özel hayatımda da kendime keyif aldığım birçok aktiviteye yer ayırıyorum. Klasik müzik dinlemek ve yürüyüş yapmak, yüzmek benim için adeta bir meditasyon kaynağı. Ayrıca, köpeğimle yürüyüşe çıkmak ve onunla vakit geçirmek beni her zaman mutlu eder. İki torunumla zaman geçirmek ise hayatımın en büyük neşe kaynaklarından biri. Onlarla oynadığımız oyunlar ve yaptığımız keşifler, bana hayatın en güzel yanlarını hatırlatıyor.

Yurtdışı seyahatleri ise benim için bir başka tutku. Farklı kültürleri tanımak, yeni yerler görmek ve ufku genişletmek adına sık sık seyahat ederim. Her seyahat, yeni bir öğrenme ve keşif fırsatı sunar.

Sosyal hayatımda ise Rotary kulüpleri ve TÜKAL gibi sivil toplum kuruluşlarıyla olan etkileşimlerim önemli bir yere sahip. Bu platformlar, topluma katkı sağlama ve insanlarla güçlü bağlar kurma açısından büyük bir öneme sahiptir. Rotary'nin topluma hizmet misyonu, hayatımın önemli bir parçası haline geldi. Yardım cemiyetleri ve sosyal sorumluluk projelerinde aktif olarak yer almak, topluma olan borcumu ödeme fırsatı sunar ve bu alandaki etkili çalışmalarımızla gurur duyuyorum.

Kolejden mezun olduğumuzdan beri birlikte olduğumuz kıymetli usun sürekli dostluklarımızı simgeleyen arkadaşlarımla sohbet etmek de vazgeçilmezlerim arasında. Onlarla bir araya gelmek, hayatın koşuşturmacasından uzaklaşıp keyifli anlar yaşamak için harika bir fırsat sunar. Sohbetlerimiz sırasında edindiğimiz bilgiler ve paylaştığımız gülüşler, dostluğun gücünü her zaman hissettiriyor.

Tüm bu aktiviteler, hem profesyonel hem de kişisel yaşamımda bana enerji ve mutluluk katıyor. Hayatın her alanında aktif ve etkili olmak, beni her zaman daha iyi bir insan olmaya teşvik ediyor.

5. Hocam son olarak mesleğimizin geleceği ile ilgili düşünceleriniz, beklentileriniz nelerdir ve genç meslektaşlarımıza neler önerirsiniz?

Genç doktorlarımızdan beklentim, etik değerleri ve insan haklarını gözeterek mesleklerini severek icra etmeleridir. Bu, hem bireysel başarılarını artıracak hem de mesleğimizin saygınlığını daha da yükseltecektir. Kadın doğum alanında teknoloji ve bilimsel gelişmelerin hızla ilerlediğini görmek beni çok heyecanlandırıyor. Yine genç meslektaşlarımıza tavsiyem, bu değişimlere açık olmaları ve sürekli öğrenmeye devam etmeleridir. Özellikle üreme sağlığı ve tüp bebek alanlarında ki yenilikçi yaklaşımlar ve gelişmeler büyük önem taşımaktadır. Ayrıca, mesleğimizi icra ederken insan odaklı sevgiyle yaklaşımı kaybetmemek, hastalarımızla da empati kurmanın da çok ama çok önemli olduğunu belirtmek isterim.



www.tubid.org