

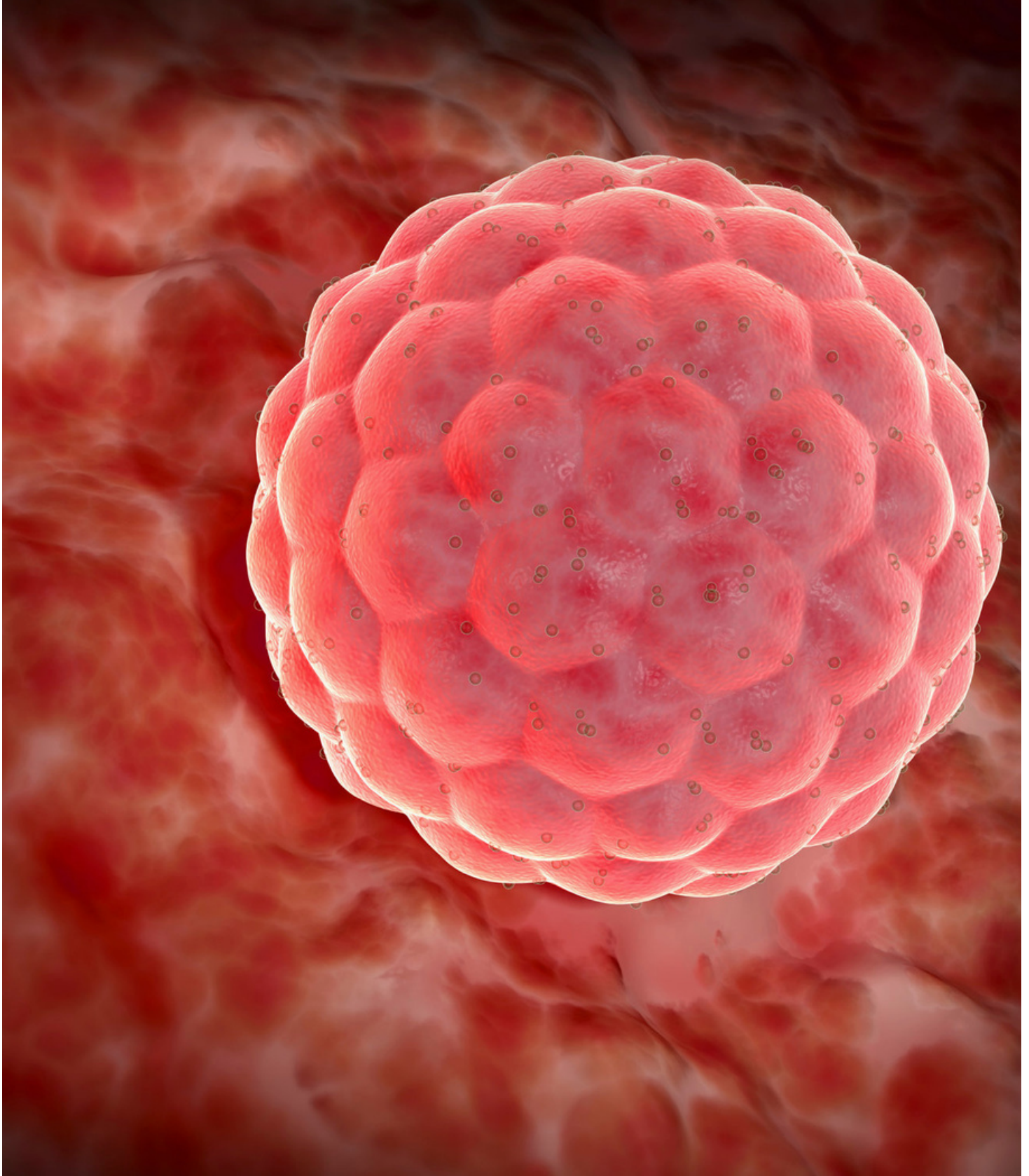
Aralık 2023

Sayı 2

HEMUD Dergisi

ISSN=2980-3594

Tıbbi Histoloji ve Embriyoloji Uzman Hekimleri Derneği'nin Yayınıdır



HEMUD Dergisi

Tıbbi Histoloji ve Embriyoloji Uzman Hekimleri Derneği'nin süreli yayınıdır.



HEMUD Adına İmtiyaz Sahibi

Uzm. Dr. Emine AKSOY

Editörler

Uzm. Dr. Ayşe Firuze BIYIK

Uzm. Dr. Neslihan KOÇ

Yayın Kurulu

Uzm. Dr. Emine AKSOY

Uzm. Dr. Tuğba ARICI

Uzm. Dr. Kenan DEMİR

Uzm. Dr. İlker Levent ERDEM

Uzm. Dr. Hilal Nişva LEVENT

Uzm. Dr. Emine UTLU ÖZEN

Doç. Dr. Deniz ATA SATAR

Dr. Öğr. Üyesi Yasemin SAVRANLAR

Uzm. Dr. Canberk TOMRUK

Uzm. Dr. Tuğba ZENGİN

Bilimsel Kurul

Prof. Dr. Tahsin Murat AKTAN

Prof. Dr. Sevim AYDIN

Prof. Dr. Selçuk DUMAN

Prof. Dr. Ender ERDOĞAN

Prof. Dr. İmer OKAR

Prof. Dr. Bahar USLU

Prof. Dr. Ünal USLU

Doç. Dr. Başak BÜYÜK

Doç. Dr. Gökçen KERİMOĞLU

Doç. Dr. Deniz AKA SATAR

Dr. Öğr. Üyesi Gülsemin ÇİÇEK

Dr. Öğr. Üyesi Derya ÖZTÜRK OKATAN

Dr. Öğr. Üyesi Yasemin SAVRANLAR

Dr. Öğr. Üyesi Aysın Pınar TÜRKMEN

Dr. Öğr. Üyesi Murat Serkant ÜNAL

Uzm. Dr. Emine AKSOY

Uzm. Dr. Ayşe Firuze BIYIK

Uzm. Dr. Şadiye CANPOLAT

Uzm. Dr. Ayça IŞIK

Uzm. Dr. Fatma Nur KARAKUŞ

Uzm. Dr. Neslihan KOÇ

Uzm. Dr. Gökşen Derya REİS KÖSE

Uzm. Dr. Betül SARI



BAŞKANDAN

Prof. Dr. İmer OKAR

HEMUD ailesi olarak online dergimizin ikinci sayısını çıkarmış bulunuyoruz. Dergimizin bu sayısında yine birbirinden güzel ve önemli konularla karşınızdayız.

Sağlık Bakanlığımızın planlaması ile birçok ilimizde kamu hastaneleri bünyesinde ÜYTE Merkezi açılmaktadır. Bir ÜYTE Merkezi kurulumu için nasıl bir yol haritası çizilmeli; başvuru aşaması, mimari planlama, teknik özellikler, laboratuvar donanımı, sarf malzemeler gibi birçok konuda kurucu arkadaşlarımıza yardımcı olacağını düşündüğümüz bir yazı dizisine başlıyoruz.

Bir embriyonun, gonad dokusu/hücresinin IVF laboratuvarları arasında naklinin yapılabilmesi için birçok prosedür ve yazışmalar gerekmektedir. Bu alanda yol gösterici olması açısından yazışmalar için gerekli bu formları oluşturup sizler için derledik. Metin içeriğine tıkladığınız zaman bu formlara ulaşabileceksiniz.

Bir cihaz bölümünde mikroskop türleri ve kullanım alanlarına kısaca değindik. Bir ÜYTE Merkezi tanıtımında Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi ÜYTE Merkezini tanıtmaya çalıştık. Ayrıca yine önemli güncel makale özetleri ve haberler kısmına da yer verdik.

Bu sayının hazırlanmasında emeği geçen ve destek olan herkese HEMUD Yönetim kurulu olarak çok teşekkür ederiz.

Keyifli okumalar dileği ile...

HEMUD Yönetim Kurulu

Prof. Dr. İmer OKAR

Dr. Öğr. Üyesi Aysın Pınar TÜRKMEN

Dr. Öğr. Üyesi Gülsemin ÇİÇEK

Uzm. Dr. Emine AKSOY

Uzm. Dr. Şadiye CANPOLAT

Uzm. Dr. Kenan DEMİR

Uzm. Dr. Berrin YANGIN DOĞRU

Uzm. Dr. Abdulkadir KUTLU

Uzm. Dr. Betül SARI

İÇİNDEKİLER



SAYFA 1

BİR ÜYTE MERKEZİ NASIL
KURULUR?

SAYFA 5

NAKİL, İMHA, SÜRE UZATMA

SAYFA 7

CİHAZ: MİKROSKOP TÜRLERİ

SAYFA 12

TANITIM: ETLİK ZÜBEYDE HANIM

SAYFA 15

MAKALE ÖZETLERİ

SAYFA 52

HABERLER

BİR ÜYTE MERKEZİ NASIL KURULUR?

-1-



Uzm. Dr. Emine AKSOY

Trabzon Kanuni EAH

ÜYTEM Laboratuvar Sorumlusu

Üremeye yardımcı tedavi (ÜYTE); anne adayının yumurtası ile baba adayının sperminin çeşitli yöntemlerle, döllenmeye daha elverişli hale getirilerek, gerektiğinde vücut dışında döllenmeleri sağlanıp, gametlerin veya embriyonun rahim içersine transferini kapsayan tıbbi tedavi yöntemi olarak kabul edilen uygulamaları içerir.

Bu uygulamaların yürütüleceği bir ÜYTE merkezinin kurulumu için nasıl bir yol izlenmelidir?

- Nasıl başvuru yapılmalıdır?
- Çalışan personel kimlerden oluşmalıdır?
- Mimari planlama nasıl olmalıdır?
- İnşaat aşamasında nelere dikkat edilmelidir?
- Gaz sistemi, havalandırma sistemi nasıl olmalıdır?
- Elektrik tesisatı, su tesisatı nasıl olmalıdır?
- Laboratuvar için hangi cihazlar alınmalıdır?
- Hangi tıbbi sarf malzemeleri alınmalıdır?
- Oocyte pick up (OPU) odası/ameliyathane ve testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) odası nasıl düzenlenmelidir?
- Hasta odaları, poliklinikler, USG odası ve merkezin diğer bölümleri nasıl düzenlenmelidir?
- Tüm bunlar hazır olduğunda ruhsat başvurusu nasıl yapılmalıdır?

Bu yazı dizisinde bu soruların cevaplarını 30 Eylül 2014 tarihli ve 29135 sayılı ÜYTE Yönetmeliği doğrultusunda açıklamaya çalışacağız. Bu sayımızda; başvuru yapılması, ruhsat alınması, merkezde çalışacak personeller ve mimari planlamadan kısaca bahsedilecektir.

NASIL BAŞVURU YAPILIR? NASIL RUHSAT ALINIR?

Merkezlerin planlanması; atıl kapasite oluşturmamak, kaynakların etkin ve verimli şekilde kullanılması için var olan merkezlerin çalışma performansları ve hizmet kaliteleri de dikkate alınarak bölge ve il bazındaki ihtiyaca göre yapılır. Bakanlıkça yapılan planlama doğrultusunda kamu ve özel hastaneler bünyesinde merkez açılabilir. Kamuya ait hastane bünyesinde açılacak merkezler için öncelikle kurumların ilgili mevzuatına uygun olarak gerekli izinler alınır. Planlama kapsamında Bakanlıkça izin verilen hastaneler tarafından, **Ek-1**'de belirtilen belgelerin yer aldığı başvuru dosyası ile Müdürlüğe merkez açma başvurusunda bulunulur. Başvuru dosyası, Müdürlük tarafından başvuru tarihinden itibaren yedi iş günü içinde incelenir. Dosyada eksiklik ve/veya uygunsuzluk tespit edilir ise başvuru sahibine bildirilir.

Başvurusu kabul edilen merkezlere süre verilir. Bu sürenin bir yılı geçmesi halinde Bakanlıktan yeniden izin alınmalıdır. Merkezin inşaatı tamamlanır. Cihazların kurulumu yapılarak cihazlar aktif çalışır hale getirilir. Sarf malzemeler alınır. Merkezde çalışacak tüm personel gerekli eğitimlerini tamamlamış halde hazır bulunur. İl Sağlık Müdürlüğüne resmi yazı ile durum bildirilir. İl sağlık müdürü veya müdür yardımcısı başkanlığında; ÜYTE ünite sorumlusu olabilme niteliklerine sahip bir kadın hastalıkları ve doğum uzmanı, ÜYTE laboratuvar sorumlusu olabilme niteliklerine sahip bir embriyolog, Müdürlük/Çevre ve Şehircilik İl Müdürlüğü temsilcisi bir mimardan oluşan dört kişilik bir teknik inceleme ekibince yapılacak yerinde inceleme sonucu müşterek teknik rapor düzenlenir. Yapılacak inceleme neticesinde, başvurunun bütün şartları taşıdığı tespit edilirse müdürlük tarafından merkez, hastannin ruhsatına veya faaliyet izin belgesine işlenir. İnceleme sonucunda eksiklik/uygunsuzluk tespit edilirse, bunların tamamlanması veya giderilmesi konusunda bir rapor düzenlenir ve Müdürlük tarafından başvuru sahibine yazılı olarak bildirilir. Eksiklik/uygunsuzluk giderildiğinde son durum başvuru sahibi tarafından, Müdürlüğe yazılı olarak bildirilir.

BİR ÜYTE MERKEZİ NASIL KURULUR?

-1-

EK-1'DE BELİRTİLEN MERKEZ RUHSATNAME BAŞVURUSU İÇİN GEREKLİ BELGELER

1) Merkez işletenin adı veya ticari unvanı ile açmak istediği merkezin/sağlık kuruluşunun adını, açık adresini ve merkezin açılışı ile ilgili işlemlerinin başlatılmasını talep eden imzalı başvuru dilekçesi

2) Özel hastanelerde, Bakanlıktan merkez için alınan ruhsata esas proje; kamu ve üniversite hastanelerinde en az 1/100 ölçekli, binanın tümüne ait kesit ve cephelerin gösterildiği proje, müellifi ve Çevre ve Şehircilik İl Müdürlüğünce tasdik edilecek üç takım ozalit kopya halinde hazırlanan kat planları

3) Merkezlerde görevlendirilecek personele ilişkin olarak;

a) Personel isimleri ve çalışacakları alanlar

b) Diploma, uzmanlık belgesi ve sertifikalarının aslı veya Müdürlükçe onaylı örneği

c) Adli sicil kaydı beyanları

ç) Hekimler için tabip odası kayıt belgesi

d) ÜYTE ünite sorumlusu ve ÜYTE laboratuvar sorumlusunun sertifika tarihinden sonra ÜYTE merkezlerinde çalıştığı süreyi gösterir, merkezin bulunduğu ilin müdürlüğünden alınmış belge, sertifika tarihinden itibaren beş yıl bir merkezde çalışılmamış olması halinde tazeleme eğitimi aldığına dair belge

4) Merkezde kullanılacak araç ve gereçleri gösterir liste

5) Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliğine göre tıbbi atıkların bertarafı için ilgili kurumla yapılmış sözleşme

6) Bakanlıkça ruhsatlandırılmış biyokimya laboratuvarının bulunduğu dair belge veya Bakanlıkça ruhsatlandırılmış biyokimya laboratuvarıyla yapılan sözleşme

7) Erişkin ve yenidoğan yoğun bakım yatağının bulunduğunu gösterir belge

8) Merkezde tam donanımlı acil yardım ambulansı bulunduruluyor ise, Ambulanslar ve Acil

Sağlık Araçları ile Ambulans Hizmetleri Yönetmeliğine göre alınmış Ambulans Uygunluk Belgesinin Müdürlükçe tasdikli sureti; ambulans hizmeti sunan özel bir kuruluş ile sözleşme yapılmış ise, Ambulans Servisi Uygunluk Belgesinin ve hizmet sözleşmesinin aslı görölerek Müdürlük onaylı örneği; Yönetmeliğe uygun ambulans hizmetinin karşılandığına dair müdürlük onaylı belgenin sureti

ÇALIŞAN PERSONEL KİMLERDEN OLUŞMALIDIR?

- **Mesul müdür:** Hastane baştabibi merkezin mesul müdürüdür.
- **ÜYTE ünite sorumlusu:** ÜYTE konusunda Bakanlıkça onaylı sertifika sahibi kadın hastalıkları ve doğum uzmanı ünite sorumlusu olarak görevlendirilir. Tam zamanlı/kadrolu çalışır. Merkezde yapılan bütün tıbbi işlemlerden diğer tabiplerle birlikte sorumludur.
- **ÜYTE laboratuvarı sorumlusu:** Uzmanlık eğitimi döneminde ÜYTE uygulamaları konusunda eğitim almış histoloji ve embriyoloji uzmanı veya ÜYTE uygulamaları konusunda Bakanlıkça düzenlenmiş sertifikalı eğitim programına katılmış ve sertifika almaya hak kazanmış histoloji ve embriyoloji uzmanı; merkezde histoloji ve embriyoloji uzmanı yoksa Bakanlıkça onaylı ve geçerli ÜYTE laboratuvar uygulamaları eğitimi sertifikasına sahip olan kişi, ÜYTE laboratuvarı sorumlusu olarak görevlendirilir. ÜYTE laboratuvarı sorumlusu tam zamanlı çalışır.
- **Üroloji uzmanı:** İlgili mevzuatı uyarınca kadro dışı geçici olarak çalışır.
- **Anesteziyoloji ve reanimasyon uzmanı:** İlgili mevzuatı uyarınca kadro dışı geçici olarak çalışır. Ancak OPU uygulaması esnasında mutlaka hasta başında bulunmalıdır.
- **Diğer personel:** Asgari bir hemşire, bir laboratuvar teknisyeni, bir sekreter, bir hasta kabul görevlisi ve yeterli sayıda temizlik ve güvenlik görevlisi bulunur.

BİR ÜYTE MERKEZİ NASIL KURULUR?

-1-

MİMARİ PLANLAMA NASIL OLMALIDIR?

Merkez genel ve uygulama olmak üzere iki bölümden oluşur:

A) UYGULAMA BÖLÜMÜ

Hastaların ve personelin hazırlık alanlarından geçerek kontrollü olarak girebildiği, yarı steril ve steril alanlardan oluşan ve ÜYTE uygulamalarının yapıldığı bölümdür. Uygulama bölümü girişinde birbirine senkronize, ikinci kapısı sedye transfer noktası olan ve içine hiçbir mahal açılmayan sedye transfer holü/yarı steril alan olmalıdır.

Uygulama bölümünde şu birimler bulunur:

1) Embriyoloji laboratuvarı: Oositlerin alınmasını takiben en kısa sürede değerlendirilmesine elverişli, gerekli araç ve gereçle donatılmış, OPU odası ve androloji laboratuvarına bitişik ve bağlantılı en az 15 m2 büyüklüğünde bir laboratuvardır. İklimlendirilebilir ve ısısı ayarlanabilir olmalıdır.

2) Androloji laboratuvarı: Embriyoloji laboratuvarı ile bağlantılı en az 8 m2 büyüklüğünde olmalıdır. İçerisinde lavabo bulunmalı, gerekli araç ve gereç ile donanmış olmalıdır. Bu laboratuvar yalnızca merkezin hastalarına hizmet verir.

3) Sperm verme odası: Yarı steril alanda oluşturulan ve sperm alınması için androloji laboratuvarına numune verme çekmecesini ile bağlantısı bulunan, içinde lavabosu ve duşu olan özel bir odadır.

4) Gözlem odası: Hastaların oosit toplanması öncesinde hazırlanması, sonrasında ise uyanıtılması için OPU odasına yakın, steril alan dışında ve merkez içerisinde; içinde lavabosu olan, bu Yönetmelik ile belirlenen asgarî tıbbî malzeme ve donanımların bulunduğu, standartlara uygun en az 9 m2 büyüklüğünde iki ayrı oda şeklinde oluşturulur. Bir odaya iki yatak konulacak ise yatak başına 7 m2 alan olmalı ve yataklar arası perde vb. ile uygun biçimde ayrılmalıdır. Kullanılacak hasta yatakları, pozisyon alabilen, koruma barları olan ve her yöne hareket edebilen tekerlekli özellikte olmalıdır. Odalarda oksijen ve va-

kum sistemi, hasta başı monitörizasyon sistemi bulunmalıdır.

5) OPU (Oocyte Pick-Up) odası: Sadece üremeye yardımcı tedavi yöntemleri uygulanmak üzere, oosit elde edilmesi için ultrasonografi cihazı da bulunan, en az 20 m2 büyüklüğünde steril alan özellikleri taşıyan embriyoloji laboratuvarına bağlantılı uygulama odasıdır. Genel anestezi yapılmasına müsait şartlar ve uygulama esnasında doğabilecek komplikasyonlara da müdahale edilebilmesi için gerekli donanım bulunur. OPU odası duvar, tavan ve zeminleri dezenfeksiyon ve temizlemeye uygun antibakteriyel malzemeler kullanılarak yapılır. OPU odası içinde sabit dolap olacak ise gömme ya da tavana kadar birleştirilmiş üzerinde toz barındırmayacak nitelikte olmalıdır.

6) TESE (Testiküler Sperm Ekstraksiyonu) Odası: Cerrahi yolla sperm elde etme yöntemleri için OPU odası özelliklerini taşıyan ayrı bir oda oluşturulabilir.

7) El yıkama lavabosu: Uygulama alanı steril koridorunda bulunmalıdır.

8) Dondurma ve saklama alanı: Dondurulması gereken numunelerin dondurulması ve saklanması için düzenlenen en az 9 m2 büyüklüğündeki alandır. Bu alan embriyoloji laboratuvarının içerisinde kapı ile ayrılmış bir birim olabileceği gibi uygulama alanı içerisinde olmak üzere embriyoloji laboratuvarından ayrı bir alanda da oluşturulabilir. Bu alanda embriyo tankları ve yedek tank bulunur. Planlanan ilave her bir tank için 1 m2 alan eklenir.

B) GENEL BÖLÜM

Bu bölümde aşağıdaki birimler bulunur:

1) Hasta kabul ve bekleme alanı: Yeterli genişlikte ve rahat şekilde döşenmiş bir hasta kabul alanı ile hasta ve yakınlarının bekleyebilecekleri en az 20 m2 büyüklüğünde bekleme alanı bulunur.

2) Hasta muayene odası: ÜYTE amacıyla merkeze kabul edilen hastaların muayene ve ta-

BİR ÜYTE MERKEZİ NASIL KURULUR?

-1-

kip işlemlerinin yapılacağı, ultrasonografi cihazı bulunan ve kadın hastalıkları ve doğum muayene odası şartlarını taşıyan en az iki muayene odası bulunur. En az bir tanesi ünite bütünlüğünü bozmayacak şekilde ÜYTE merkezi bünyesinde oluşturulmalıdır. Diğerleri ise hastanenin poliklinik kapasitesini etkilemeyecek şekilde hastanenin poliklinikler kısmında oluşturulabilir.

3) Hemşire çalışma alanı: Hemşirelik hazırlık hizmetlerinin yapılabilmesi için düzenlenmiş bir açık desk veya oda bulunur.

4) Hasta bilgilendirme odası: Hastaların bilgilendirilmesi ve eğitimi amacıyla düzenlenen en az 10 m2 büyüklüğünde odadır. Hasta ve yakınlarına bilgilendirme yapılabilecek şekilde düzenlemeler yapılır. Bilgilendirmenin hasta muayene odasında yapılması halinde bilgilendirme odası şartı aranmaz.

5) Arşiv birimi: Hastaların tüm kayıtlarının arşivlendiği tercihen merkez içinde oluşturulan birimdir. Arşiv merkezin dışında ise genel hastane arşivinden ayrı olarak düzenlenir.

6) Biyokimya laboratuvarı: Gerekli hormon çalışmalarının yapılabilirdiği, diğer uygun araç ve gereçlerle donatılmış laboratuvar bulunmalıdır. Biyokimya laboratuvarı bulunmayan merkezler aynı il içerisindeki Bakanlıkça ruhsatlandırılmış biyokimya laboratuvarından hizmet satın alır.

7) Personel giyinme ve çalışma odaları: Hekimler ve diğer görevliler için yeterince giyinme, dinlenme ve çalışma odaları bulunur.

8) Tuvalet, lavabo ve duş: Kadın ve erkek ayrı olmak üzere personel ve hastalar için ayrı ayrı bulunur.

9) Malzeme deposu: Merkezde mümkünse hem steril alanda hem de nonsteril alanda malzeme deposu bulunur. Hastanelerde depo yeterli ise merkez için ayrı depo aranmaz.

10) Personel hazırlık alanı: Uygulama bölümüne geçecek personelin kıyafetlerini değiştirebileceği hazırlık alanıdır. Bayan ve erkek için iki ayrı alan düzenlenir.

11) Hasta hazırlık alanı: Uygulama bölümüne geçecek hastaların kıyafetlerini değiştirebileceği, mahremiyete uygun düzenlenmiş bir alandır. Bayan ve erkek için iki ayrı alan düzenlenebilir.

12) Sterilizasyon ünitesi: Hastanede sterilizasyon ünitesi yoksa merkez bünyesinde sterilizasyon ünitesi oluşturulur. Sterilizasyon ünitesinin oluşturulmaması halinde sterilizasyon hizmeti satın alma yoluyla karşılanır.

Embriyo, Gonad Dokusu/Hücresi Nakil, İmha ve Saklama Süresi Uzatma Dokümantasyonu



Uzm. Dr. Tuğba ZENGİN

Trabzon Kanuni EAH

Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezi

30.09.2014 tarihli ve 29135 sayılı Üremeye Yardımcı Tedavi Uygulamaları ve Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezleri Hakkında Yönetmeliğin 20. maddesinde embriyo, üreme hücreleri ve gonad dokularının saklanma kriterleri belirlenmiştir. Bu madde kapsamında ÜYTE merkezlerinde dondurularak saklanmış hasta numunelerinin;

- Dış merkeze veya dış merkezden nakli
- İmhası
- Saklama süresinin uzatılması gerekebilmektedir.

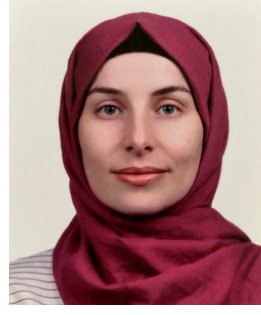
Bu işlemlerin mevzuat hükümlerine uygun bir şekilde dokümente edilerek saklanması ve yetkili mercilere bildirim zorunludur.

Embriyo ve Gonad Dokusu/Hücresi Nakli

Merkezlerde saklanan dondurulmuş numuneler;

- Embriyo için eşlerin birlikte
- Gonad dokusu/hücresi için ise bireysel olarak yazılı başvuruda (her iki merkeze) bulunması halinde başka bir merkeze nakil edilebilir.

Transferin tüm sorumluluğu ve ücreti talep edene; transfere ait teknik donanım ve altyapı transferin gerçekleştirileceği merkeze aittir. Transferin gerçekleştirileceği tankın transfer edilecek materyalin saklandığı merkez tarafından mühürlenmesi ve materyalin teslim alındığı merkez tarafından mührün kontrol edilerek açılması gerekmektedir.



Uzm. Dr. Tuğba ARICI

Kocaeli Şehir Hastanesi

Nakil için gerekli evraklar düzenlenir ve embriyo ve/veya gonad dokusu/hücresinin teslim edildiği veya teslim alındığına dair tutanakla birlikte asılları başhekimlik aracılığı ile il/ilçe sağlık müdürlüğüne bildirilir. Birer örneği başhekimlik tarafından aslı gibidir kaşesi ile kaşelenip imzalanır ve o merkezde saklanır (**Tablo 1**).

Embriyo ve/veya Gonad Dokusu/Hücresi İmhası

Dondurulmuş halde saklanan embriyolar;

- Eşlerin birlikte talebi
- Eşlerden birinin ölümü*
- Boşanma veya
- Çiftin yıllık protokolü yenilememesi (saklama süresinin son bulması) durumunda imha edilir.

Numuneler müdürlükçe kurulacak komisyon (merkez mesul müdürü, sağlık müdürlüğü yetkilisi, ünite sorumlusu, laboratuvar sorumlusu) tarafından tutanak altına alınarak imha edilir.

Dondurulan üreme hücreleri ve gonad dokuları da,

- Kişinin yıllık protokolü yenilememesi (saklama süresinin son bulması),
- Kişinin kendi talebi veya
- Kişinin ölümü durumlarında müdürlükçe kurulacak komisyon tarafından tutanak altına alınarak imha edilir.

Embriyo, Gonad Dokusu/Hücresi Nakil, İmha ve Saklama Süresi Uzatma Dokümantasyonu

İmha işlemi için gerekli evraklar düzenlenir ve birer örneği merkezde saklanırken asılları başhekimlik aracılığı ile il/ilçe sağlık müdürlüğüne bildirilir (**Tablo 2**). Komisyonun belirleyeceği bir tarihte ÜYTE merkezinde, imhası yapılacak numuneler kayıt kontrolü yapılarak azot tankından çıkarılır. İçerisinde muhafaza edildiği dondurma gereçlerinin (cane, cane koruyucu, straw, vial vb.) üzerindeki hasta kayıt bilgileri kontrol edildikten sonra komisyon tarafından imha işlemi gerçekleştirilir.

Embriyo ve/veya Gonad Dokusu/Hücresi Saklama Süresi Uzatma

Saklama süresi bir yılı aşan numuneler için kişi veya çiftler birlikte başvuruda bulunarak rızasının devam ettiğini ifade eden imzalı dilekçe vermelidir. Gonad dokusu/hücrelerinin beş yıldan fazla saklanması ise Bakanlığın iznine tabidir.

Tablo 1: Nakil işlemi için gerekli belgeler ([buradan ulaşabilirsiniz](#))

Embriyo		Üreme hücresi/Gonad	
Dış Merkezden	Dış Merkeze	Dış Merkezden	Dış Merkeze
Çiftin dilekçesi	Çiftin dilekçesi	Kişinin dilekçesi	Kişinin dilekçesi
Çifte ait kimlik fotokopileri	Çifte ait kimlik fotokopileri	Hastaya ait kimlik fotokopisi	Hastaya ait kimlik fotokopisi
Vukuatlı nüfus kayıt örneği	Vukuatlı nüfus kayıt örneği	Vukuatlı nüfus kayıt örneği	Vukuatlı nüfus kayıt örneği
Karşı merkeze talep formu	Karşı merkezden talep formu	Karşı merkeze talep formu	Karşı merkezden talep formu
Karşı merkezin teslim etme formu	Embriyo teslim etme formu (2 nüsha)	Karşı merkezin teslim etme formu	Üreme hücresi/Gonad teslim etme formu (2 nüsha)
Embriyo teslim alma formu		Üreme hücresi/Gonad teslim alma formu	
Üst yazı	Üst yazı	Üst yazı	Üst yazı

Tablo 2: İmha işlemi için gerekli belgeler ([buradan ulaşabilirsiniz](#))

Embriyo	Üreme hücresi/Gonad
Çiftin dilekçesi	Kişinin dilekçesi
Çiftten alınmış imha bilgi ve onam formu	Gonad imha bilgi ve onam formu
Çifte ait kimlik fotokopileri	Hastaya ait kimlik fotokopisi
İmha tutanağı (2 nüsha)	İmha tutanağı (2 nüsha)
Üst yazı	Üst yazı

*Danıştay Onuncu Dairesinin 31/5/2022 tarihli ve E:2022/1700 sayılı kararı ile "eşlerden birinin ölümü" ibaresinin eksik düzenleme sebebiyle yürütmesinin durdurulmasına karar verilmiştir.

Mikroskop Türleri ve Kullanım Alanları



Hazırlayanlar:

Uzm. Dr. Kenan DEMİR

Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi



Hazırlayanlar:

Uzm. Dr. Canberk TOMRUK

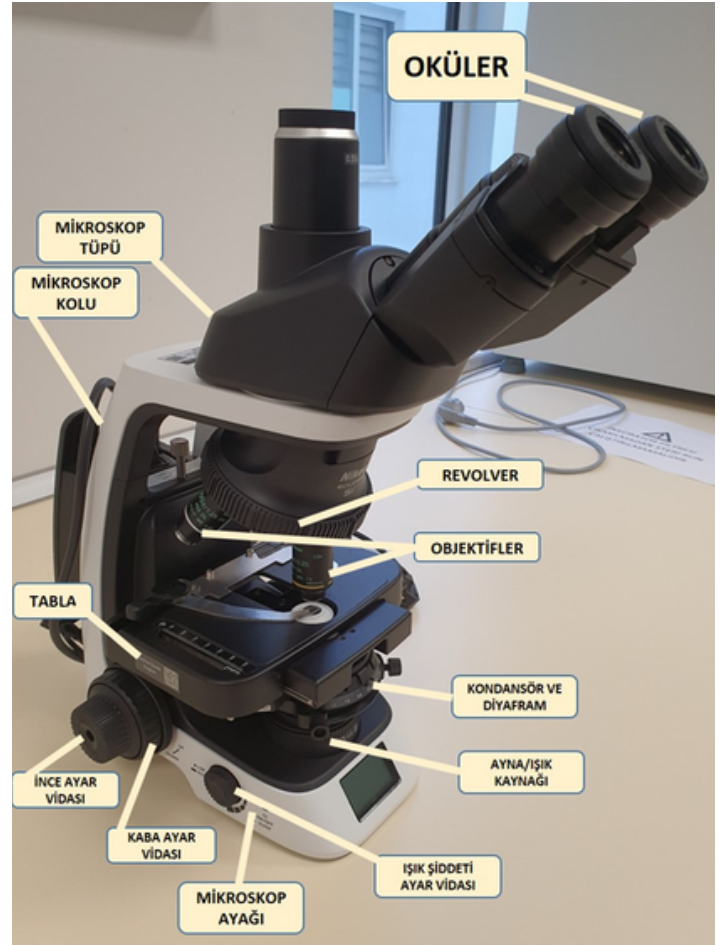
Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Mikroskoplar insan gözünün algılayamadığı boyuttaki objeleri mercek sistemleri sayesinde görünür hale getiren ve kendilerine entegre kameralar aracılığıyla görüntülerin bilgisayar ortamına dijitalizasyonunu mümkün kılan cihazlardır.

Hücre biyolojisi araştırmalarında eski sonlu tüp uzunluğuna sahip mikroskoplar ve günümüzde üretilen sonsuz optik mikroskoplar kullanılmaktadır. Objektif lensi ara görüntü düzlemi olarak bilinir ve numunenin büyütülmüş, gerçek görüntüsünü oluşturur. Plan akromat, plan apokromat ve plan florit gibi farklı lens tipleri bulunmaktadır. Sonsuz optik mikroskoplarda objektifler numunenin görüntüsünü sonsuza yansıtmak için tasarlanmıştır ve numunenin gerçek görüntüsünü oluşturmaz; sonlu tüp uzunluklu mikroskoplardan bu özellikleriyle ayrılır.

Mikroskop bir optik sistem; incelenecek örneği hareket ettirmek ve odaklamak için gerekli mekanizmaları içerir. Optik bileşenler; ışığı incelenecek örneğe odaklamaya yarayan kondansör, örneğin görüntüsünü gözlemciye doğru büyüten ve yansıtan objektif lens ve bu görüntüyü daha da büyütürken gözlemcinin retinasına veya bir kamera ve bir monitör ile yük bağlaşımlı aygıt (CCD) tipi kamera vasıtasıyla kendisine entegre bir monitöre veya bilgisayara yansıtan oküler lenstir. Objektif ve oküler lenslerinin büyütme güçlerinin çarpılmasıyla toplam büyütme elde edilir.

Farklı görüntü oluşturma prensiplerine sahip mikroskoplar bulunmakta olsa da klasik bir ışık mikroskobu aşağıdaki bölümlere sahiptir.



Şekil 1. Işık mikroskobunun bölümleri (Eclipse Si upright mikroskop, Nikon, Japonya).

Mikroskop Türleri ve Kullanım Alanları

Aydınlık Alan Mikroskobu

Işık mikroskoplarının temel versiyonu olan aydınlık alan mikroskobunda boyanmış doku preparatı içinden geçen ışıkla incelenir. İki yapının ayrı nesneler olarak ayırt edilebildiği en küçük mesafe çözümüleme gücü -rezolüsyon- olarak tanımlanır. Rezolüsyonun yüksekliği görüntü kalitesinin ve netliğinin yüksek olduğunu gösterir ve esasen objektif lensinin kalitesi ile ilişkilidir. Oküler lensi objektiften gelen görüntüyü büyüttüğü için çözünürlüğü artırmaz. Işık mikroskobunun çözümüleme gücü 0,2 μ m civarında olup 1000 ila 1500 defa büyütülmüş net görüntüler elde edilebileceği anlamına gelir. Bu mesafeden daha küçük veya ince olan ribozom, mikofilament gibi yapılar ışık mikroskobu ile ayırt edilemez. Birden fazla mercek sisteminin kullanıldığı bileşik mikroskoplar upright -dik- veya inverted -ters- olarak sınıflandırılır. Upright mikroskoplarda örnek objektifin altına yerleştirilir, lam üzerindeki örneklerin incelenmesi için idealdir. Inverted mikroskopta klasik 'upright' ışık mikroskoplarından farklı olarak objektif örneğin yerleştirildiği tablanın alt kısmında bulunurken ışık kaynağı ve kondansör üst kısımda bulunur. Petri kabı, flask gibi büyük hacimli örneklerin koyulabileceği geniş alan sağlaması nedeniyle hücre kültürü çalışmalarında ve in vitro fertilizasyon (IVF) laboratuvarlarında mikromanipülatörle birlikte kullanılan mikroskop olarak tercih edilir.

Sanal mikroskopi olarak adlandırılan yeni nesil yöntemler ile aydınlık alan mikroskoplarında incelenmek üzere hazırlanmış preparatlar, özel preparat tarama mikroskopları vasıtasıyla taranarak yüksek büyütmelerde dijitalize edilir ve elde edilen ardışık görüntüler çeşitli yazılımlar ile mikroskop olmaksızın preparatların incelenmesini mümkün kılar. Ayrıca akıllı telefonların ışık mikroskobuna entegrasyonunu sağlayarak uygun maliyetli ve pratik çözümler oluşturmayı hedefleyen araştırmalar da mevcuttur.

Stereomikroskop

Stereomikroskoplar diseksiyon mikroskobu olarak da adlandırılır. Bu tip mikroskoplarda ışık, bileşik mikroskoplardakinin aksine iki ayrı lens

sisteminden geçer. Bileşik mikroskoplarda ışık her iki göze tek bir ışık yolundan gelirken stereomikroskoplarda her bir göze iki bağımsız ışık yolundan yönlendirilerek numunenin üç boyutlu görülmesi sağlanır. Bileşik mikroskoplar örnekten iletilen ışığı kullanırken stereomikroskoplar örnekten yansıyan ışığı kullanmaları yönü ile de ayrılır. Bu özelliği sayesinde ışığın geçemeyeceği kalın örneklerin incelenmesi için kullanışlıdır. Büyütme gücü ise bileşik mikroskoba kıyasla daha azdır. Sinirbilim araştırmalarında kaba nöral yapıları tespit etmekte ve ince manipülasyon gerektiren doku diseksiyonlarında kullanılan stereomikroskoplar IVF laboratuvarlarında çalışma kabinlerine entegre edilerek oosit toplama/soyma, oosit/embriyo dondurma ve çözme, TESE materyalinin diseksiyonu gibi aşamalarda sıklıkla kullanılır (**Şekil 2**).



Şekil 2. Çalışma kabinine entegre, kamera bağlantısı yapılmış trinoküler stereomikroskop (SMZ 745T, Nikon, Japonya).

Mikroskop Türleri ve Kullanım Alanları

Faz-Kontrast Mikroskobu

Bu modifiye ışık mikroskopları ışığın farklı kırılma indislerine sahip yapılardan geçerken hızını değiştirmesi özelliğine dayanarak geliştirilen faz-kontrast sistemi sayesinde yapıların birbirlerine kıyasla daha açık veya koyu görünmesini sağlar. Normal ışık mikroskoplarında boyanmamış dokular incelendiğinde çoğu kısım benzer optik yoğunluklara sahip olduğundan hücresel ayrıntıları görmek güçtür. Şeffaf ve renksiz örnekler olan canlı hücre kültürü örneklerinin fiksasyon ve boyama ihtiyacı olmaksızın incelenmesini mümkün kıldığı için özellikle hücre kültürü laboratuvarlarında kullanılan faz-kontrast mikroskobundan boyanmamış doku kesitlerinin görüntülenmesinde de faydalanılır.

Polarize Mikroskop

Işık dalgalarının bir doğrultuda titreşmesi polarizasyon olarak adlandırılır ve bu özelliğe dayanarak geliştirilen bu mikroskoplar polarize filtreler içerir. Işık polarize filtreden geçtiğinde sadece bir doğrultuda titreşerek çıkar. Bu filtreye dik yerleştirilen ikinci bir filtre ışığın geçmesini önler. Ancak boyalı veya boyasız örneklerde bulunan yüksek derecede organize ve yönlendirilmiş alt birimlere sahip selüloz, mikrotübül, kollajen, aktin filamentleri gibi yapılar bu iki filtre arasında incelenecek olursa tekrarlayan yapıları ışığın eksenini döndürür -birefrejans/çift kırılım- ve karanlık arka planda parlak yapılar olarak ayırt edilirler. Polarize mikroskoplar mineral ve kayaların incelenmesi amacıyla malzeme bilimi gibi farklı alanlarda da kullanılır.

Karanlık Alan Mikroskobu

Aydınlık alan mikroskoplarında ışığın arka plandan gelmesi boyanmamış, renksiz veya parlak ışıkta yeterli kontrast oluşturamayan örneklerin detaylarının görüntülenmesini engeller. Bu doğrudan ışıkta belirgin olmayan yapıların incelenebilmesi için karanlık alan mikroskopları kullanılır. Kondansörün merkezindeki ışığın opak bir disk ile engellendiği ve sadece oblik açılardan gelen ışınların örneğe çarptığı bu tip mikroskoplarda yapıların kenar ve sınırları siyah arka planda parlak biçimde görülür.

Floresan Mikroskobu

Bazı maddeler uygun dalga boyundaki ışığı absorbe eder ve daha uzun dalga boyunda ışık yayarlar. Bu durum floresans olarak adlandırılır. Florokrom denilen bu bileşikler organik moleküller -boyalar-, inorganik iyonlar veya yeşil floresan proteini (GFP) gibi floresan proteinler olabilir ve nükleik asit, lipid veya proteinler gibi makromoleküllerle konjuge edilerek onların floresan mikroskoplarında detaylı şekilde incelenebilmesini mümkün kılar. Örneğin DAPI ve Hoechst boyası gibi DNA'ya bağlanan ve UV ışıkta mavi floresans yayan bileşikler immünfloresan boyamada hücre nükleuslarını boyamak için kullanılır. Floresan mikroskobunda kullanılan UV ışık kaynakları ve sadece belirli dalga boyundaki ışınların geçmesine izin veren filtreler bu yapıların karanlık arka planda renkli ve parlak şekilde görüntülenmesini sağlar. Bu mikroskopların özgül ve yüksek hassasiyete sahip olması etiketlenmiş hücresel bileşenlerden yayılan floresansın yoğunluğu ve emisyon dağılımı gibi fotometrik veriler elde ederek detaylı analizler yapılmasına olanak sağlar.

Konfokal Mikroskop

Işık mikroskobunda ışık, görüş alanı boyunca örnekten mümkün olduğunca eşit şekilde geçer. Objektif lensinin odak derinliğini aşan kalın örneklerde odak dışından gelen ışık görüntüyü bulanıklaştırarak çözünürlüğünü azaltır. Konfokal mikroskop lazer kaynaklı noktasal ışık kaynağından gelen ışığın iğne deliği büyüklüğünde açıklığa sahip plakadan geçerek görüntü dedektörüne düşmesini sağlayarak odak dışı ışığın geçmesini önler ve kalın dokularda dahi yüksek çözünürlüklü ve keskin odaklı görüntülemeyi mümkün kılar. Bu aydınlatma noktasının bilgisayar vasıtasıyla otomatik ve hızla hareketi sağlanan ayna sistemi ile örnek boyunca hareketiyle taranan örneğin o düzlemdeki 'optik kesit' görüntüsü üretilmiş olur. Bir dizi odak düzlemi boyunca alınan optik kesitlerin birleştirilmesiyle örneğin dijitalize 3 boyutlu görüntüsü elde edilebilir. Konfokal mikroskoplar tarama yöntemlerine göre lazer taramalı konfokal mikroskoplar, dönen disk konfokal mikroskoplar, hibrit taramalı konfokal mikroskoplar gibi farklı tiplere ayrılır.

Mikroskop Türleri ve Kullanım Alanları

Görüntüleme hızı, çözünürlük ve görüş alanının önceliğine bağlı olarak doğru mikroskop türü, teknik, objektif ve floroforların seçilmesi en iyi görüntülerin elde edilmesini sağlar. Konfokal mikroskoplar GFP ile işaretlenmiş hücre içi protein trafiğinin görüntülenmesi, canlı hücre görüntüleme, kromozom üzerindeki gen lokalizasyonlarının saptanması gibi birçok alanda tanı ve tedavi amaçlı kullanılmaktadır.

Elektron Mikroskobu

Başlıca geçirimli ve taramalı olmak üzere iki tür olan elektron mikroskopları, örneklerin elektron demetleri ile etkileşimine dayanarak geliştirilmiş özel mikroskoplardır. Elektron demetinin dalga boyunun ışıktan çok daha kısa olması sayesinde çözünürlüğün çok yüksek olması hücre ve biyolojik örneklerin atomik seviyeye dek incelenmesine olanak sağlar.

Taramalı Elektron Mikroskobu

Taramalı elektron mikroskobu (SEM); çok dar ve odaklanmış bir elektron demetinin hücre veya doku örneklerinin üzerine çarpması sonrası saçılan elektronların toplanmasıyla görüntü elde edilmesi esasına dayanır. Bu amaçla görüntüleme öncesinde örnek yüzeyi kurutulur ve elektronları yansıtabilmesi amacıyla ince bir ağır metal tabakası ile kaplanır. Saçılan elektronların dedektör tarafından yakalanması ile oluşan sinyallerden örnek yüzeyinin ışıklı-gölgeli aydınlatılmış gibi görünen üç boyutlu görüntüsü elde edilir.

Geçirimli Elektron Mikroskobu

Geçirimli elektron mikroskobu (TEM); elektron demetlerinin örnek içerisinden geçmesi ile görüntü elde edilmesi tekniğine dayanır. SEM'in aksine örneğin yüzeyi değil, iç yapısı incelenir. Elektron bombardımanının yol açtığı hasar kaynaklı örneğin doğal yapısının bozulmasını önlemek amaçlı ince kesit alınması, dondurma, boyama, gölgelendirme, dondurarak kırma gibi farklı ve karmaşık örnek hazırlama teknikleri kullanılır. Kontrastı artırmak ve çözünürlüğü iyileştirmek amacıyla örnek hazırlığında kullanılan fiksatif ve dehidrasyon çözeltilerinde osmiyum tetroksit, uranil asetat, kurşun sitrat gibi ağır metal iyonları içeren bileşiklerden yararlanılır. Bu şekilde hazırlanmış örnekler ışık mikroskobu için hazır-

lanan örneklerden daha küçük -3 mm çapta- ve daha ince -300-500 nm- olmalıdır. Hazırlanan örnek mikroskop kolonuna yerleştirilir, elektromanyetik lensler kullanılarak odaklanan elektron demeti bombardımanına maruz bırakılır. Doku kesitinden elektronların kolay geçtiği (elektron-lusen) alanların beyazdan açık griye, elektronların emildiği veya saptırıldığı (elektron-dens) alanların ise griden siyaha değişen tonlarda olduğu elektron mikrografları elde edilir. Yaklaşık 3 nm çözünürlükte elde edilen bu görüntülerle örnek 120.000 kata kadar büyütülerek incelenir.

SEM ve TEM dışında benzer mekanizmalardan faydalanarak üretilmiş farklı mikroskoplar da bulunmaktadır. Odaklanmış iyon ışını (FIB) ve çift ışın mikroskopları SEM'e benzer ancak elektron yerine iyon ışın demetleri kullanılır. Taramalı geçirimli elektron mikroskobu (STEM) ise TEM ve SEM'in kombinasyonu olup hücresel bileşenlerin oldukça detaylı incelenmesine olanak sağlar.

Kriyo-elektron mikroskobu ise makromoleküler yapıların yaklaşık 2 Å çözünürlükte görüntülenmesini mümkün kılan gelişmiş cihazlardır.

KAYNAKLAR

1. Carter, M., Essner, R., Goldstein, N., Iyer, M. Guide to Research Techniques in Neuroscience. Hollanda: Elsevier Science, 2022.
2. Elliott AD. Confocal Microscopy: Principles and Modern Practices. Curr Protoc Cytom. 2020 Mar;92(1):e68. doi:10.1002/cpcy.68. PMID: 31876974; PMCID: PMC6961134.
3. Hayden JE. Adventures on the dark side: an introduction to darkfield microscopy. Biotechniques. 2002 Apr;32(4):756-61. doi: 10.2144/02324bio1. PMID: 11962596.
4. Ishikawa-Ankerhold HC, Ankerhold R, Drummen GP. Advanced fluorescence microscopy techniques--FRAP, FLIP, FLAP, FRET and FLIM. Molecules. 2012 Apr 2;17(4):4047-132. doi: 10.3390/molecules17044047. PMID: 22469598; PMCID: PMC6268795.
- 5- Lei M, Yao B. Multifunctional darkfield microscopy using an axicon. J Biomed Opt. 2008 Jul-Aug;13(4):044024. doi:10.1117/1.2960019. PMID: 19021352.

Mikroskop Türleri ve Kullanım Alanları

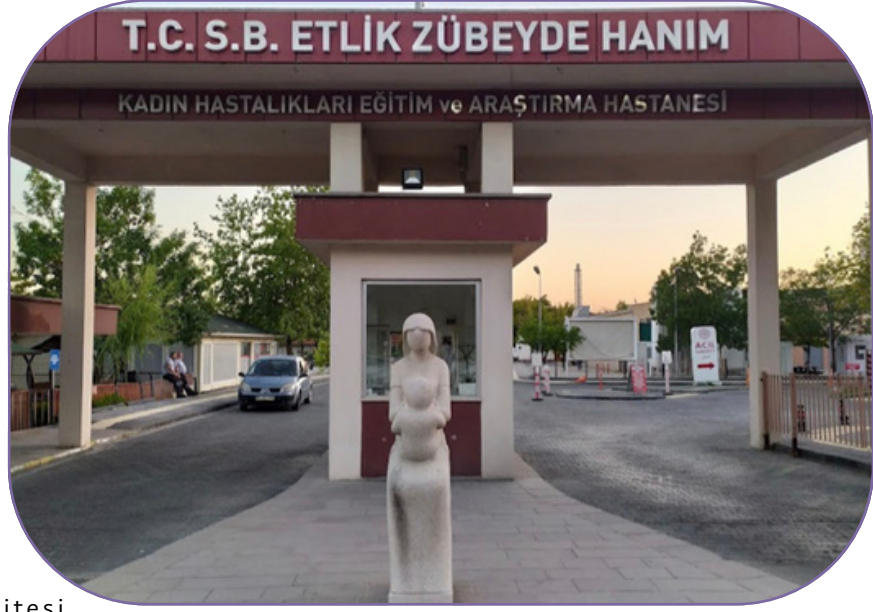
6. Mescher, Anthony. (2021). Junqueira's Basic Histology, 16th edition, 2021.
7. Mills DJ. Setting up and operating a cryo-EM laboratory. *Q Rev Biophys.* 2021 Jan 8;54:e2. doi: 10.1017/S003358352000013X. PMID: 33413714.
8. Mondal H, Mondal S, Saha K, Roul B. Development of a Low-cost Smartphone-connected Digital Microscope. *J Microsc Ultrastruct.* 2019 Nov 29;8(2):51-54. doi: 10.4103/JMAU.JMAU_35_19. PMID: 32766118.
9. Sarı, Z. B. (2021). Lazer Taramalı Konfokal Mikroskopun Prensipleri ve Tıpta Kullanım Alanları. *Akdeniz Tıp Dergisi*, 7 (3) , 457-462 . DOI: 10.53394/akd.981912
10. Sluder G, Nordberg JJ. Microscope basics. *Methods Cell Biol.* 2013;114:1-10. doi: 10.1016/B978-0-12-407761-4.00001-4. PMID: 23931500.
11. Tizro, P., Choi, C., Khanlou, N. (2019). Sample Preparation for Transmission Electron Microscopy. In: Yong, W. (eds) *Biobanking. Methods in Molecular Biology*, vol 1897. Humana Press, New York, NY. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8935-5_33.

Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi ÜYTEM



Uzm. Dr. Emine Utlu Özen

Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH
ÜYTEM Laboratuvar Sorumlusu



Hastanemiz 1958 yılında 40 yatak kapasitesi ile SSK Ankara Dışkapı Hastanesi bünyesinde kadın hastalıkları ve doğum servisi olarak kurulmuş; 1960 yılında SSK Ankara Doğumevi olarak Konur Sokak'ta hizmet sunmaya devam etmiştir. 1979 yılında Ulucanlar semtinde 150 yatak kapasiteli yeni bir binaya taşınan doğumevi çok kısa bir sürede artan hasta sayısı ile hizmet vermeyi sürdürmüştür. SSK Ankara Doğumevi 1990 yılında Ulucanlardan Etlik SSK Doğumevi Kadın Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesine taşınarak 450 yatak kapasitesiyle faaliyetlerine devam etmiştir. 19.02.2005 tarihinde Sağlık Bakanlığına devredilmiş; Etlik Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi adını almıştır. 23.06.2008 tarihinde Ankara'nın eski hastanelerinden olan Ankara Zübeyde Hanım Doğumevi ve Sami Ulus Çocuk Hastanesi'nin birleşmesiyle bu güzide isim de hastanemize verilerek mevcut ismi "ETLİK ZÜBEYDE HANIM KADIN HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ" olarak değişmiştir. 2022 yılında Etlik Şehir Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi'nin kurulumuna da öncülük eden hastanemiz Ekim 2023 itibarıyla Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi ile birlikte aynı yerleşkede hizmete devam etmektedir.

Hastanemizin Sağlık Bakanlığına devri sonrası üremeye yardımcı tedavi ünitesinin açılmasına olanak doğmuştur ve 2007 yılında Doç. Dr. Serdar Dilbaz ve Uzm. Dr. Özgür Çınar öncülüğünde merkezimiz hizmet vermeye başlamıştır. Bugüne

kadar binlerce infertil çiftin tedavi imkânı bulmasına olanak sağlamış olan hastanemiz; infertilite konusunda önemli akademik çalışmalara ve başarılarla da ortak olmuştur.

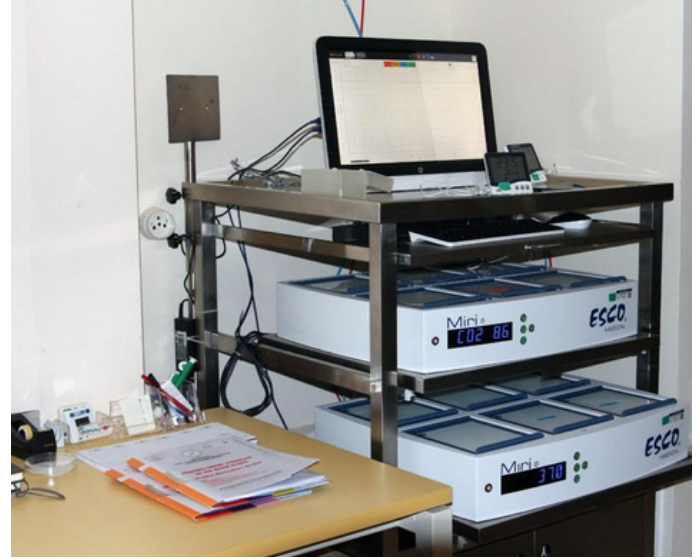
İnfertilite ve tüp bebek polikliniklerine başvuran hastalarımızın muayeneleri yapıp, her gün düzenlenen konseyde hastalarımız tüm hekimleriyle birebir özel görüşme fırsatı yakalamaktadır ve tedavi endikasyonlarına göre gerek infertilite cerrahisine gerek IUI, ICSI/IVF sikluslarına dahil edilmektedir. Ovulasyon indüksiyonu planlanan hastalar her gün aynı ekip tarafından ünitemiz içinde değerlendirilmekte ve günlük doz planlaması yapılmaktadır. Geçmişten bugüne sayısız hasta takip eden ünitemiz aşılama, mikroenjeksiyon, klasik IVF, assisted hatching, embriyonun dondurulması-çözülmesi-transfere, gonad hücrelerinin dondurulması-çözülmesi, TESE/mikroTESE işlemleri, sperm analizleri ve tanısal amaçlı embriyo biyopsisi ile hizmet vermektedir.

Hastanemizde laboratuvar kapasitesine bağlı olarak yıllık 800 civarı tüp bebek siklusu 1000 civarı aşılama siklusu yapılmaktadır.

2009 yılında ÜYTE Klinik/Laboratuvar Uygulamaları Sertifikalı Eğitim Programına dahil olan ünitemiz her yıl 6 aylık dönemlerde kursiyer hekimleri de misafir etmekte ve eğitim vermektedir.

Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi ÜYTEM

Embriyoloji ve androloji laboratuvarımızda; 2 adet laminar flow kabini, 2 adet benchtop ve 1 adet konvansiyonel inkübatör, 3 adet etüv, 2 adet inverted mikroskop ve mikromanipülatör sistemi, 2 adet santrifüj cihazı, 2 adet azot tankı, otomatik sperm sayım cihazı, stereo ve faz kontrast mikroskopları, ayrı ayrı -20°C buzdolapları ve hastanemiz bünyesinde -80°C özellikte dondurucular mevcuttur.



Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi ÜYTEM



Şu an ünitemizde 1 profesör ve 1 doçent olmak üzere 2 kadın hastalıkları ve doğum uzman hekimi, 4 tıbbi histoloji embriyoloji uzman hekimi, 3 biyolog, 1 laborant, 6 hemşire, 3 sekreter ve 4 yardımcı sağlık personeli ile kalite standartlarından ödün vermeden büyük özveriyle çalışılmakta ve ünitemizden çıkan araştırma yazılarıyla yurtiçi ve yurt dışı bilimsel katkısını da vererek yüksek başarı oranıyla hizmete devam edilmektedir.



MAKALE ÖZETİ

Comparative Study > Fertil Steril. 2021 Nov;116(5):1308-1318.

doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.06.016. Epub 2021 Jul 13.

Quantitative selection of single human sperm with high DNA integrity for intracytoplasmic sperm injection

Zhuoran Zhang¹, Changsheng Dai¹, Guanqiao Shan¹, Xin Chen², Hang Liu¹, Khaled Abdalla³, Iryna Kuznyetsova³, Sergey Moskovstev³, Xi Huang², Clifford Librach³, Keith Jarvi⁴, Yu Sun⁵



Hazırlayan:

Dr. Öğr. Üyesi Yasemin Savranlar

Nuh Naci Yazgan Üniversitesi

Diş Hekimliği Fakültesi

ICSI için yüksek DNA bütünlüğüne sahip tek bir insan sperminin kantitatif olarak seçimi

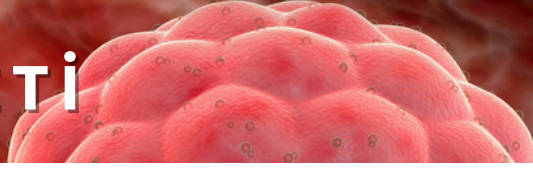
Amaç: Spermin hareketlilik ve morfoloji parametrelerinin DNA bütünlüğünü yansıtip yansıtmadığını tek hücre düzeyinde incelemek ve yüksek DNA bütünlüğüne sahip tek bir spermi seçmek için bir dizi kantitatif kriter belirlemek.

Ana Ölçütler: Her bir spermin hareketlilik ve morfoloji parametreleri bilgisayar görüntüleme algoritmaları kullanılarak ölçüldü. Spermier aspire edilip tek hücreli jel elektroforezi ile DNA fragmentasyonu ölçümü için gönderildi.

Bulgular: Semen analizi için Dünya Sağlık Örgütü kriterleri uyarlanarak intrasitoplazmik sperm enjeksiyonunda tek sperm seçimi için nicel kriterler oluşturuldu. Kriterleri karşılayan spermierin DNA fragmentasyon düzeyleri önemli ölçüde düşüktü. Kantitatif kriterlerin sperm seçimi için entegre edildiği yazılım programı ve üç embriyologun aynı hasta örneklerinden sperm seçtiği kör testlerde, yazılım embriyologlardan daha iyi performans gösterdi ve en yüksek DNA bütünlüğüne sahip spermierini seçti.

Sonuç: Tek hücre düzeyinde bir spermin hareketlilik ve morfoloji parametreleri DNA bütünlüğünü yansıtır. Geliştirilen teknik ve kriterler ICSI'de spermin DNA fragmentasyonu risk faktörünü azaltma potansiyeline sahiptir.

MAKALE ÖZETİ



Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'ne göre infertilite 50 milyondan fazla çifti etkileyen bir sağlık sorunudur. İn vitro fertilizasyon (IVF), infertilite için standart klinik tedavidir. IVF ile bugüne kadar 8 milyondan fazla çocuk doğmuş olup, bu sayı yıllık yaklaşık %7 oranında artmaya devam etmektedir. IVF tedavisinin %70'ten fazlası intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) ile gerçekleştirilmektedir çünkü ICSI, geleneksel yapay inseminasyon yöntemine göre daha yüksek bir canlı doğum oranı sağlar. ICSI'de, döllenme için tek bir sperm seçilir ve bir yumurtaya yerleştirilir. Döllenme için yumurta kalitesi önemli olmasına rağmen, son çalışmalar seçilen sperm kalitesinin de önemli bir rol oynadığını göstermiştir. ICSI'de sperm DNA fragmentasyonu ICSI sonuçlarını önemli ölçüde etkilemektedir. Fareler üzerinde yapılan ICSI çalışmalarında, spermde yüksek DNA fragmentasyonunu indüklemek için γ -ışınlatma uygulanmıştır. Fragmente DNA'ya sahip fare spermının enjekte edilmesi, blastosist oluşum oranını (%49.8'den %20.3'e), embriyo yerleşme oranını (%69.8'den %57.1'e) ve canlı doğum oranını (%33.9'dan %20.0'ye) düşürmüştür. Yüksek dozda γ -ışınlamaya maruz kalan spermlerle hiç canlı doğum gerçekleşmemiştir. Yapılan çalışmalarda semen örneğinin DNA fragmentasyon indeksi (DFI) arttıkça, ICSI'deki döllenme oranı %80'den %20'ye ve blastosist oluşum oranı %80'den %40'a düşmüştür. DFI yüksek olduğunda da tekrarlayan başarısızlıklar yaşanmaktadır.

Ayrıca, spermdeki DNA fragmentasyonunun insan embriyosunun gelişimini durdurduğu, genetik bozukluklara ve tekrarlayan gebelik kayıplarına neden olduğu bilinmektedir. Fragmente sperm DNA'sındaki gelişimsel kontrol genleri, üç hücre evresinde embriyonik genomun aktifleşmesini önleyerek embriyonik gelişimi engeller. Infertilite tedavisi için yüksek DNA bütünlüğüne (düşük DNA fragmentasyonuna) sahip tek bir sperm seçmek önemlidir.

1992 yılından bu yana, embriyologlar tek bir iyi spermi WHO kriterlerine göre, sperm hareketliliği ve morfolojisine bakarak manuel olarak seçmektedir. Bununla birlikte, sperm motilite ve morfolojisi ile DNA fragmentasyon düzeyi arasındaki ilişki uzun süredir varsayılsa da henüz kanıtlanamamıştır. Bir semen örneğinde, ileri hareketliliğe sahip sperm oranının düşük olması, yüksek DFI (yani parçalanmış DNA'ya sahip sperm oranı yüksekliği) ile ilişkilidir. Ayrıca, normal morfolojiye sahip sperm oranı ile DFI arasında korelasyon rapor edilmiştir. Tek bir sperm normal hareketliliği ve morfolojisinin, yüksek DNA bütünlüğü ile ilişkili olup olmadığı ise henüz bilinmemektedir.

WHO kriterleri aslında ICSI için değil semen analizi için tanımlanmıştır. Semen örneği ve ICSI spermi örneği arasında birkaç farklılık bulunmaktadır. Semen analizinde hareketlilik değerlendirilmesi doğrudan semen üzerinde gerçekleştirilirken, ICSI örneklerinde polivinilpirolidon (PVP) veya benzer bir madde, sperm hareketini yavaşlatmak için ortama eklenir. PVP veya benzer bir madde eklemek, normal sperm hızını değerlendirmek için kullanılan eşik değerini değiştirir. Sperm morfolojisindeki farklılıklar PVP ile veya PVP olmadan tanınabilir. Ancak, WHO morfoloji kriterleri sperm invazif olarak boyanmasını gerektirir. Boyama süreci sadece spermi feda etmekle kalmaz, aynı zamanda sperm başı ve diğer yapıların boyutlarını da değiştirir bu da ICSI'de spermi seçmek için WHO morfoloji kriterlerini uygulanamaz hale getirir. Embriyologlar tarafından kalitatif ve ampirik olarak sperm seçimi doğası gereği subjektiflik ve tutarsızlık içerir. Subjektifliğin azaltılması, manuel kalitatif seçimin otomatik kantitatif seçimle yer değiştirmesini gerektirir.

Bu çalışmanın amacı, yüksek DNA bütünlüğüne sahip tek bir spermi seçmek için bir dizi kantitatif kriteri belirlemek ve değerlendirmektir.

MAKALE ÖZETİ

Kriterleri belirlemek için öncelikle uzun süredir varsayılan tek hücre düzeyinde, normal hareketliliği ve morfolojisi olan bir spermin düşük DNA fragmentasyonuna sahip olduğu hipotezi test edildi ve doğrulandı. Semen muayenesi için WHO kriterleri temelinde bir dizi kantitatif kriter belirlendi. Belirlenen kriterleri kantitatif olarak uygulamak için canlı sperm örneklerinin hareketlilik ve morfoloji parametrelerini ölçme adına bilgisayar görüntüleme algoritmaları geliştirildi. Algoritmalar, kantitatif kriterlerle birlikte klinik ICSI'de invaziv olmayan ve kantitatif sperm seçimi mümkün kılan bir yazılım programına entegre edildi.

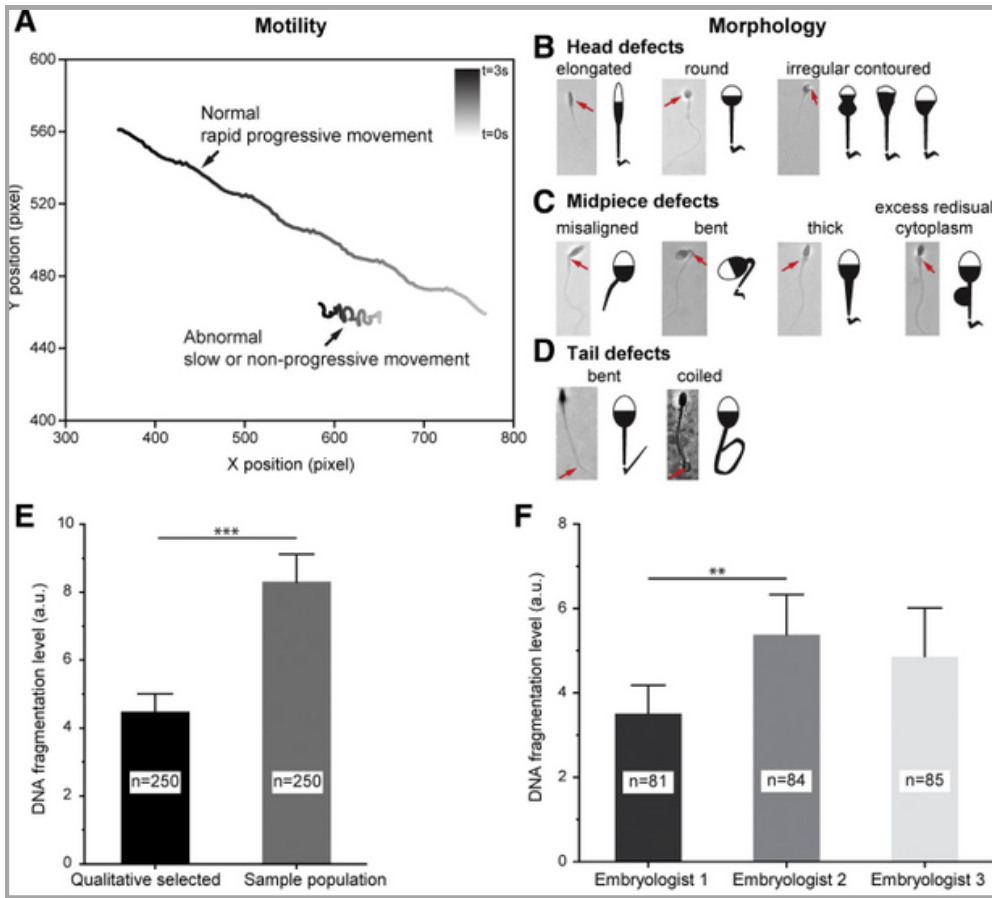
MATERYAL VE METOD

Çalışma Dizaynı

İstatistiki olarak uygun olması açısından 5 hastadan sperm örneği alındı. Her bir örnekten WHO kriterlerine göre kör olarak 15-20 sperm seçildi. Deneylerde, uyarlanmış WHO kantitatif kriterlerinin etkinliğini test etmek için 440 sperm kullanıldı.

Örneklerin hazırlanması

Kullanılan sperm örnekleri, ICSI'de kullanılan protokol izlenerek hazırlandı. Taze semen örnekleri 2 ila 5 gün arasında cinsel perhizden sonra



Şekil 1: (A–D) WHO'nun normal sperm hareketliliği ve morfolojisi için kalitatif tanımları. **(A)** Normal ve anormal hareketlilik gösteren iki sperm üzerinde 3 saniye boyunca görülen hareket şekli. **(B–D)** Farklı tiplerde sperm morfoloji defektleri. **(E)** Embriyologlar tarafından kalitatif olarak seçilen sperm, örnek popülasyona göre anlamlı derecede daha düşük DNA fragmentasyonu gösterir (n=250). **(F)** Farklı embriyologlar tarafından seçilen sperm farklı DNA fragmentasyonu düzeylerine sahiptir, bu durum manuel değerlendirme ve seçimdeki subjektifliği gösterir. **P<.01, ***P<.001

MAKALE ÖZETİ

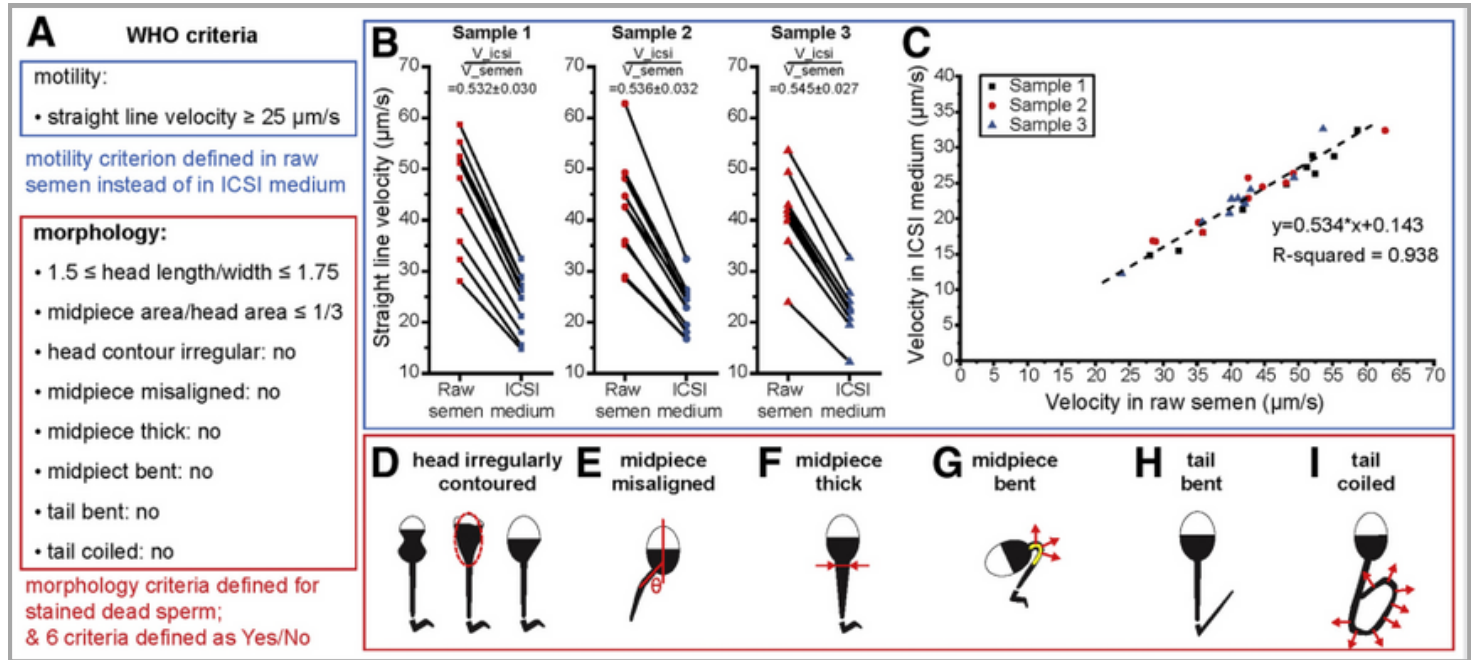
mastürbasyon yoluyla toplandı. Toplanan semen örnekleri likefaksiyon için 30 dakika bekletildi. Semen örneği 15 ml'lik konik tüpte 2 ml gradient ortamına yerleştirildi ve 1400 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Bu çalışmada dondurulmuş semen örneği kullanılmadı.

Sperm hareketliliği ve morfoloji parametrelerinin ölçümü

Sperm hareketliliği ve morfoloji parametreleri, özel olarak geliştirilmiş bilgisayar görüşü algoritmaları kullanılarak kantitatif olarak ölçüldü. Bir kamera, standart bir invert mikroskoba bağlanarak canlı spermlerin saniyede 30 kare hızında görüntülerini yakaladı. Görüntüler 40X'lık büyütme altında parlak alan görüntülemesi ile yakalandı.

Sperm parametrelerinin ölçümü, aynı mikroskop görüş alanı içindeki birden fazla spermin takip edilerek her bir spermin hareket yolunun

çıkartılmasıyla başladı. Spermlerin birbirleriyle kesiştiği durumlarda birden fazla spermi ayırt edebilme yeteneğine sahip uyarlanmış birleşik olasılıklı veri ilişkilendirme filtrelemesine dayanan takip algoritması ile takip sırasında her bir sperm için bir ilgi alanı belirlendi. Ardından görüntü segmentasyonu uygulanarak sperm başı, orta kısım ve kuyruğunun kontürleri çıkarıldı ve morfolojik ölçümleri yapıldı. Sperm parametreleri, klinik ICSI'deki koşullarla aynı şekilde ölçüldü. Sperm 37°C'lik bir ısıtma tablasına alındı ve 7% PVP ile hazırlanmış 2 µL PVP damlasına yerleştirildi. Ortamın buharlaşmasını önlemek için damlanın üzeri 1.5 mL mineral yağ ile kaplandı. Sperm parametrelerinin ölçümü, taze semen hazırlanmasından sonra 2 saat içerisinde tamamlandı. Veriler sperm hareketlilik parametresi VSL'nin (ileri doğrusal hareket) sperm hazırlanmasından sonraki 2 saat boyunca değişmediğini gösterdi.



Şekil 2: (A) Motilite ve morfoloji değerlendirmesi için WHO kriterleri. **(B ve C)** Motilite kriteri, aynı işlenmemiş taze semen örneğinden alınan bireyin spermi ile intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) için hazırlanmış sperm arasındaki hız değişikliği ölçülerek uyarlanmıştır. **(D–I)** Morfoloji kriterleri invaziv boyama olmaksızın canlı spermler üzerinde nicel olarak belirlenmiştir.

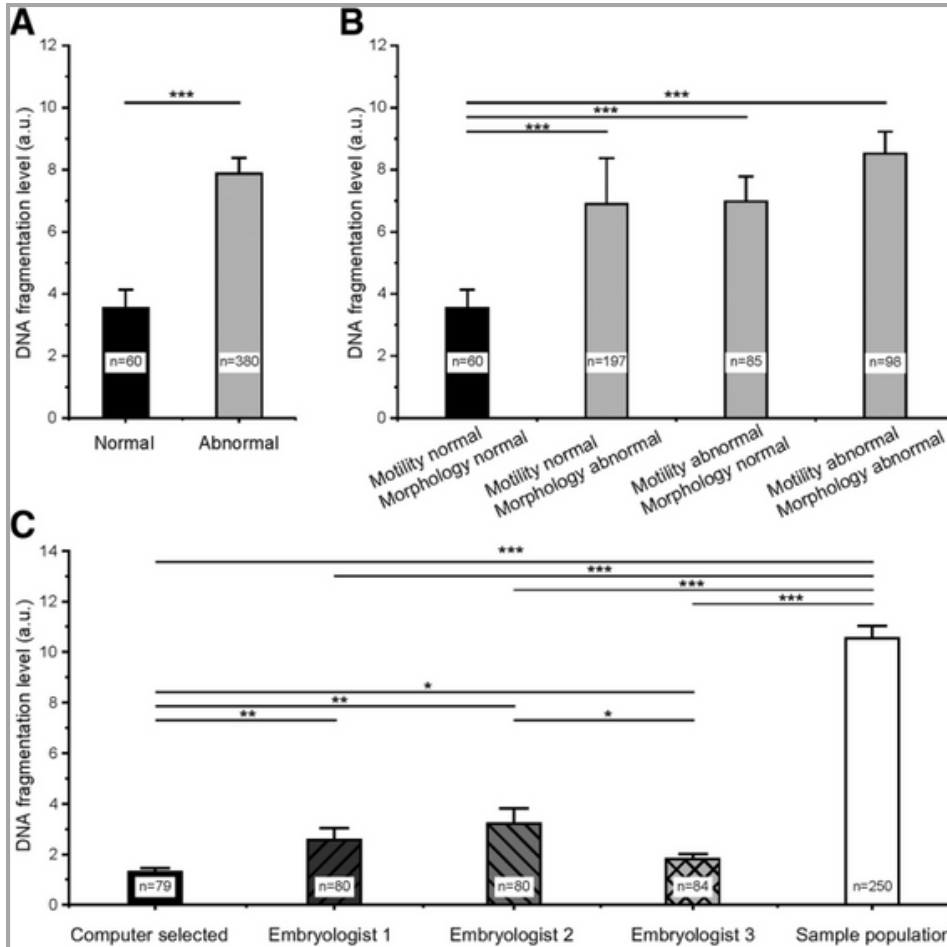
MAKALE ÖZETİ

Bireyin Sperm Hücresinde DNA Fragmentasyonu Ölçümü

DNA fragmentasyon ölçümü için komet testi yapıldı. Spermli lizis solüsyonu ile gece boyunca parçalanması için bekletildi. DNA parçalarının göç etmesi ve komet şeklini oluşturması için elektroforez işlemi yapıldı. DNA, SYBR Gold ile boyandı. Komet kuyruk momenti, DNA fragmentasyon seviyesini belirlemek için standart Open-Comet yazılımı kullanılarak ImageJ programı ile ölçüldü. Doğrulama testlerinde bilinen DNA fragmentasyon seviyelerine sahip ticari kontrol hücreleriyle karşılaştırıldığında, sperm DNA fragmentasyon seviyelerini ölçmede hata oranı <5% olarak belirlendi.

Fragmente edilmiş DNA segmentlerindeki genlerin varlığını test etmek

Komet testinde parçalanmış DNA segmentleri elektroforez sırasında göç eder ve komet kuyruğunu oluştururken intakt olan DNA ise göç etmez ve komet başını oluşturur. Fragmente DNA segmentlerini içeren komet jel (komet kuyruğu) fiziksel olarak mikromanipülasyonla iki cam mikropipetle jel substrattan ayrıldı. Komet jel çıkarıldıktan sonra PCR için gönderildi. Belirlenmiş altı adet gen PCR ile çoğaltıldı. PCR ürünleri jel elektroforezi için toplandı, boyandı ve toplanan fragmente DNA segmentlerinde belirlenen genlerin varlığı tespit edildi. Tespit edilen bantlar gen dizilemesi için kesildi. Dizileme sonuçları, PCR ürünlerinin özgünlüğünü doğrulamak için hedef şablon dizisiyle karşılaştırıldı.



Şekil 3. (A) Uyarlanmış (WHO) kantitatif kriterlerinin uygulanması, seçilen spermdeki DNA fragmentasyonunu önemli ölçüde azalttı. **(B)** Spermin düşük DNA fragmentasyonuna sahip olması için normal hareketlilik ve normal morfolojiye sahip olması gereklidir. **(C)** Ek hasta örneklerinde yapılan kör testlerde, uyarlanmış WHO kantitatif kriterlerini içeren yazılım tüm gruplar arasında en düşük DNA fragmentasyonu olan spermi seçti ve daha küçük standart sapmayla bu seçimi yaptı. *P<.05, **P<.01, ***P<.001.

MAKALE ÖZETİ

İstatistiksel Analiz

Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma olarak gösterildi. Analizde hiçbir veri dışlanmadı. İstatistiksel analiz, MedCalc 18.3 yazılımı (MedCalc Software Ltd.) kullanılarak yapıldı. İki grup arasındaki fark two-tailed student's t-testi ile analiz edildi ve iki gruptan daha fazla grup arasındaki fark tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile bakıldı. Normal dağılıma uyan veriler için Holm-Sidak ikili karşılaştırma testi veya normal dağılıma uymayan veriler için Dunn's testi yapıldı. Aynı spermin iki farklı ortamdaki hızı arasındaki uyum doğrusal regresyon ile uyumlandı. İki oran arasındaki fark ki-kare testi ile bakıldı. Tüm testlerde $P < .05$ (*) istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

WHO Kalitatif Kriterlerine Göre Seçilen Tek Sperm, Sperm Popülasyonuna Göre Daha Düşük DNA Fragmentasyonu Göstermektedir

WHO'a göre spermin normal hareketi hızlı ve ileri doğru olmasını; normal morfolojisi ise baş, orta ve kuyruk kısmında herhangi bir defektin olmamasını gerektirir. ICSI prosedürüne tabi tutulan bir hastanın aynı örneğinden >5 yıl deneyime sahip üç embriyolog WHO'nun kalitatif kriterlerine uygun olarak her biri normal hareket kabiliyetine ve morfolojiye sahip 15 ila 20 sperm seçti. Her bir embriyologa, her bir sperm için aynı süre (15 saniye) verildi. Veri toplama işlemi beş hasta örneğinde tekrarlandı. Her seçilen sperm, komet testi ile DNA fragmentasyonu ölçümü için gönderildi.

Taze semenden alınan spermle kalitatif olarak seçilmiş normal sperm karşılaştırıldığında, kalitatif olarak seçilmiş normal sperm anlamlı düzeyde daha düşük DNA fragmentasyonu sergilemiştir. (4.47 ± 0.38 karşı 8.29 ± 0.58 , $P < .001$; **Şekil 1E**).

Seçilen spermin ortalama DNA fragmentasyon seviyesi, örnek popülasyonuna göre %46,1 daha düşüktü. Bu sonuç, WHO'nun kalitatif kriterlerine uygun olarak seçilen tek spermin düşük DNA fragmentasyonuna sahip olduğu konusunda ilk doğrudan kanıttı. Sperm hareket kabiliyeti ve morfolojisine yönelik yapılan manuel kalitatif değerlendirmelerin farklılığı subjektif ve tutarsız olduğu için dikkat çekti. Embriyolog 1 ve embriyolog 2 arasında istatistiksel olarak önemli bir fark saptandı (ANOVA ile $P < .01$; **Şekil 1F**). Kalitatif seçim ile kıyaslandığında, kantitatif seçimin subjektifliği azaltılabileceği ve hatta DNA fragmentasyonu oranını azaltılabileceği öngörüldü.

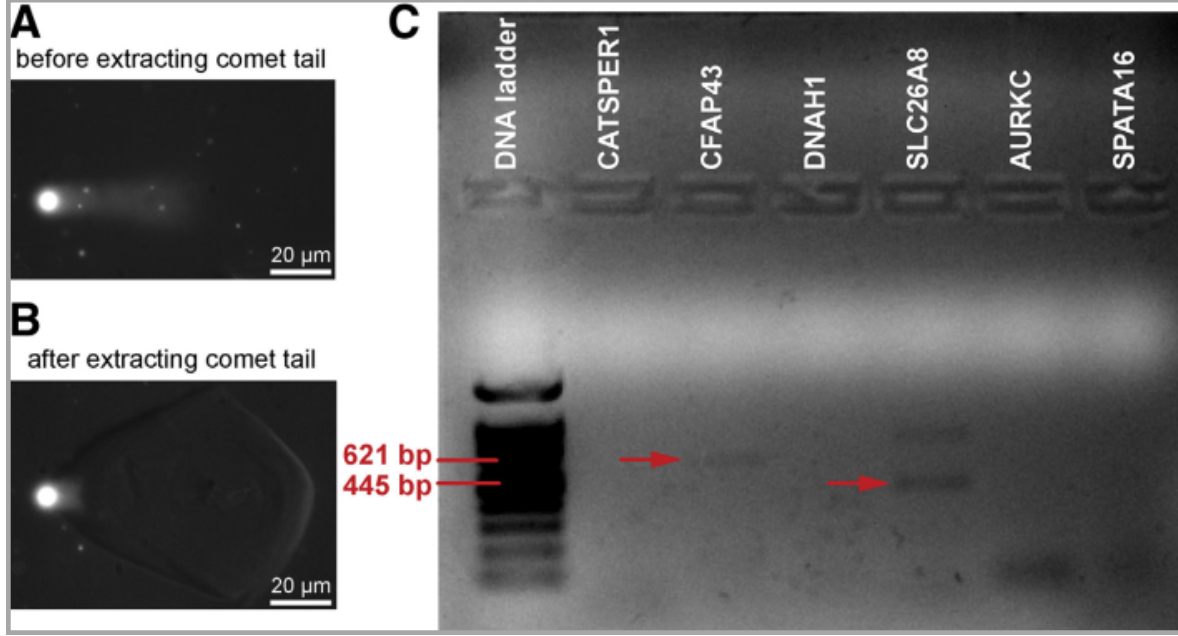
Tek Spermin Motilite ve Morfolojisinin Kantitatif Olarak Ölçümü

Çalışmada kantitatif olarak sperm seçimi için, invaziv boyama gerektirmeyen kişinin canlı sperminde hem motilite hem de morfoloji parametrelerini doğru bir şekilde ölçmek için bilgisayar görüş algoritmaları geliştirildi. Morfolojik parametrelerin hesaplanması için her sperm etrafında bir bölge belirlendi. Özellikle uyarlanmış ortak olasılıklı veri ilişkilendirme temelli takip algoritması spermlerin üst üste gelmesi veya kesişmesi sırasında birden fazla spermi başarıyla ayırt etme yeteneğine sahipti ve başarı oranı %97.9'du. Morfoloji parametrelerinin ölçümündeki hata oranları ise %6' dan azdı. Geliştirilen algoritma hem motilite hem de morfoloji ölçümleri için tekrarlanabilirlik açısından grup içi korelasyon katsayısıyla değerlendirildiğinde >94.0 başarı elde etmişti.

Semen Analizi için Kantitatif WHO Kriterlerinin Adaptasyonu

WHO'ya göre spermin hareketlilik kriteri, VSL değeri $>25 \mu\text{m/s}$ olarak tanımlanmıştır (Şekil 2A). Bu hız eşiği, direk incelenen sperm için belirlenmiştir ancak ICSI (Mikroenjeksiyon) işlemi sırasında sperm hareketini yavaşlatmak için PVP veya benzeri maddeler ortama eklenir. Bu nedenle ça-

MAKALE ÖZETİ



Şekil 4. (A ve B) Anormal hareket kabiliyetine ve/veya morfolojiye sahip spermler, komet testi için seçildi ve gönderildi. Komet kuyukları (fragmente DNA), elektroforez sırasında komet başlarından (bütün, tam, parçalanmamış DNA) fiziksel olarak ayrıldı. Sadece komet kuyukları, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) için toplandı. **(C)** İki gen (CFAP43 ve SLC26A8), fragmente DNA'da (komet kuyuklarında) tespit edildi. Kırmızı oklar, hazır PCR primerlerinin hedef ürün uzunluğuna uyan bantları göstermektedir (CFAP43 için 621 bp ve SLC26A8 için 445 bp).

İşmada 25 µm/s hız eşiğini ölçmek için PVP'nin sperm hızı üzerindeki etkisi araştırıldı.

Şekil 2B'de neredeyse birbirine paralel olan çizgiler, bireyin sperm hızının neredeyse aynı oranda azaldığını ve farklı örnekler arasında anlamlı bir fark olmadığını gösterdi (ANOVA ile $P > 0.05$). İki hız arasındaki ilişki, en küçük kareler yöntemi ile gösterildi (**Şekil 2C**). Şekildeki doğrusal eğrinin ucu taze semendeki spermin orijinal hız eşiği için 25 mm/s, ICSI ortamında normal bir spermi seçmek için (yani, uyarlanmış hareketlilik kriteri olarak) 13.5 mm/s olarak belirlendi. Morfolojik değerlendirmede WHO kriterleri canlı sperm yerine boyanmış ve sabitlenmiş sperm için tanımlanmıştır (**Şekil 2A ve D**). Boyama ve sabitleme işlemi sırasında, sperm başı gibi yapılar küçülür ve WHO kriterlerinin ICSI için canlı sperm seçiminde uygulanamaz hale gelmesine neden olur.

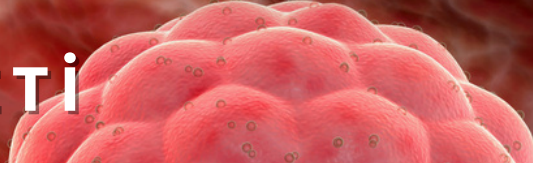
Kantitatif Kriterlerin Kullanımı

Yazılım programı ile seçilen sperm bilgisayar ekranında yazılımın grafik kullanıcı arayüzünde işaretlenir. ICSI'nin klinik uygulaması sırasında seçilen sperm embriyologa önerilir, ardından embriyolog seçilen spermi hareketsiz hale getirir, aspire eder ve bir yumurtaya enjekte eder.

Belirlenen Kriterler Tek Bir Spermdaki DNA Fragmentasyonunu Daha da Azalttı

ICSI planlanan 17 hastadan rastgele seçilen 440 sperm ile bir veri seti oluşturuldu. Her bir spermin hareketliliği, morfolojisi ve DNA fragmentasyonu ölçüldü. Sperm seçim yazılımı ile 60 normal sperm seçildi; yani 60 spermin tüm parametreleri kriterleri karşıladı, diğer 380 sperm ise en az bir anormallik gösterdi. Seçilen 60 normal sperm diğer anormal spermlerden önemli ölçüde daha düşük DNA fragmentasyonuna sahipti (3.55 ± 0.58 'e karşı 7.87 ± 0.51 , $P < 0.001$; **Şekil 3A**).

MAKALE ÖZETİ



Normal hareketlilik veya normal morfolojinin tek başına yüksek DNA bütünlüğüne sahip spermleri seçmek için yeterli olup olmadığı daha detaylı olarak araştırıldı. Normal ve anormal hareketlilik ve morfolojiyi dikkate alarak, 440 spermden oluşan aynı veri kümesi, adapte edilmiş kantitatif WHO kriterlerine göre 4 gruba ayrıldı. Sonuçlar hem normal hareketliliğe hem de normal morfolojiye sahip spermlerin en düşük DNA fragmentasyonuna sahip olduğunu; sadece normal motilite veya morfolojiye sahip olan spermlerin DNA fragmentasyonunun önemli ölçüde daha yüksek olduğunu gösterdi ($P < 0.001$, **Şekil 3B**). Üç grup arasında anormal hareketliliğe sahip sperm, anormal morfolojiye sahip sperm veya hem anormal hareketliliğe hem de anormal morfolojiye sahip sperm oranlarında önemli farklılıklar gözlenmedi. Bu sonuçlar düşük DNA fragmentasyonuna sahip bir spermin hem normal hareketlilik hem de normal morfolojiye sahip olması gerektiğini önermektedir. Bu nedenle, yüksek DNA bütünlüğüne sahip bir sperm seçerken hem hareketlilik kriterleri hem de morfoloji kriterleri uygulanmalıdır.

Yazılım ve 3 embriyolog, 5 farklı hastadan alınan örneklerde 15 ila 20 normal sperm seçti. Embriyologlara her bir sperm seçimi için aynı miktarda zaman (15 saniye) verildi ancak yazılım tarafından her bir spermin seçimi 5 saniyeden daha az zaman aldı.

Sonuçlar hem yazılımın hem de embriyologların, örnek popülasyona göre önemli ölçüde daha düşük DNA fragmentasyonuna sahip spermleri seçebildiğini gösterdi ($P < 0.001$, **Şekil 3C**).

Bu seçimlerde embriyolog 2 ile embriyolog 3 arasında önemli bir fark gözlemlendi; manuel kantitatif değerlendirmenin veya seçimin subjektif ve tutarsız olduğu bir kez daha ortaya koyuldu. Özellikle yazılım üç embriyologun hepsini geride bıraktı ve en düşük DNA fragmentasyonuna sahip spermleri seçti. Hatta manuel olarak seçil-

-miş en iyi sonuçla karşılaştırıldığında yazılım seçilen spermdeki DNA fragmentasyon düzeyini %28,7 azaltarak daha da düşürdü (1.29 ± 0.16 'ya karşı 1.81 ± 0.20 , $P < 0.05$; **Şekil 3C**). Yazılım tarafından seçilen grupların DNA fragmentasyon düzeyinin standart sapması embriyolog tarafından seçilen gruplarınkinden daha düşüktü (F-testi ile $P < 0.01$). Bu da yazılım tarafından yapılan seçimin daha tutarlı ve tekrarlanabilir olduğunu göstermektedir.

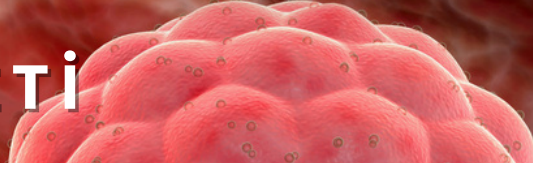
DNA Fragmentasyonu, Hareketlilik ve Morfoloji Anormalliklerinin Potansiyel bir Nedenidir

Fragmente olmuş DNA parçalarında motilite ve morfolojiyi düzenleyen genlerin varlığı incelendi. Anormal motilite ve/veya morfolojiye sahip 200 sperm seçildi ve bu spermlerde komet analizi yapıldı. Komet analizinden sonra komet kuyrukları (yani parçalanmış DNA) komet başlarından fiziksel olarak ayrıldı ve PCR için çıkarıldı (**Şekil 4A ve B**). İnsan sperm motilitesi ve morfolojisini düzenleyen altı aday gen (CATSPER1, CFAP43, DNAH1, SLC26A8, AURKC ve SPATA16) incelendi. Çıkarılan komet kuyruklarında PCR ve jel elektroforezi yöntemiyle iki gen (CFAP43 ve SLC26A8) tespit edildi (**Şekil 4B**). Tespit edilen genlerin özgünlüğünü doğrulamak için sonrasında iki bandın (**Şekil 4B**'de kırmızı oklarla işaretlenmiştir) gen dizilemesi yapıldı. Bu sonuçlar bir arada incelendiğinde, motilite ve morfolojiyi düzenleyen genlerin fragmentasyonunun, anormal sperm motilite ve morfolojisinin potansiyel bir nedeni olduğunu göstermektedir.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, WHO kantitatif motilite ve morfoloji kriterlerine göre manuel olarak seçilen tek bir spermin, genel sperm örneğine kıyasla daha yüksek DNA bütünlüğüne sahip olduğuna dair doğrudan kanıt sunulmaktadır. ICSI için tek bir sperm seçimi için değil, semen analizi için orijinal olarak tanımlanan WHO kantitatif kriterleri-

MAKALE ÖZETİ



nin adaptasyonu yapılmıştır. İşlem görmemiş semenle ICSI ortamına PVP eklenmiş durumdaki sperm hızındaki değişimi incelenerek, WHO motilite kriteri $VSL \geq 25 \mu\text{m/s}$ 'den $VSL \geq 13.5 \mu\text{m/s}$ 'ye uyarlanmıştır. Değerlendirilen 440 spermde uyarlanmış kriterleri (yani $VSL \geq 13.5 \mu\text{m/s}$ artı morfoloji kriterleri) karşılayan sperm sayısı orijinal kriterleri (yani $VSL \geq 25 \mu\text{m/s}$ artı morfoloji kriterleri) karşılayan sperm sayısından yaklaşık 8 kat daha fazlaydı. Her iki kriter ($VSL \geq 25 \mu\text{m/s}$ ve $VSL \geq 13.5 \mu\text{m/s}$) ICSI ortamında yüksek DNA bütünlüğüne sahip spermi seçmede etkiliydi ve seçilen spermde DNA fragmentasyon düzeyinde anlamlı fark gözlenmedi.

Anormal motilite ve/veya morfolojiye sahip spermlerin fragmente DNA'sında, motiliteyi ve morfolojiyi düzenleyen genlerin (CFAP43 ve SLC26A8) varlığı tespit edildi. Çalışmalar, CFAP43 geninin flagellum oluşumu için gerekli proteinleri kodladığını ve CFAP43 geninin anormal ekspresyonunun ileri motiliteyi azalttığını ve bükülmüş sarmal sperm kuyrukları oluşturduğunu göstermiştir. SLC26A8'in anormal ekspresyonu, ileri motiliteyi azaltmıştır ve anormal baş şekli oluşmuştur.

Bu çalışmanın bulguları, DNA fragmentasyonunun anormal sperm motilitesi ve morfolojisinin potansiyel bir nedeni olduğunu ancak tek başına bu durumun nedeni olmayabileceğini göstermektedir.

ICSI'de tek bir sperm seçimi için mevcut teknoloji şu anda WHO tarafından tanımlanan 11 morfoloji parametresinin 8'ini ölçebilmektedir. WHO tarafından belirtilen akrozomların boyutu ve sperm başında bulunan vakuollerin sayısı ölçülmemiştir. Akrozomun görüntülenmesi için spermin invaziv olarak boyanması gerekir. Akrozomdaki vakuollerin çapı $< 1 \mu\text{m}$ 'dir. Bu da en az $\times 100$ büyütme gerektirir. $100\times$ büyütmede görüş alanı azaldığı için motilite değerlendirilemez. Çünkü ICSI uygulamaları genellikle $\times 20$ ve-

ya $\times 40$ büyütme altında yapılır ve bu çalışma klinik ICSI'de sperm seçimine odaklandığı için, akrozomlar ve vakuollerle ilgili özellikler veya parametreler mevcut kriterlerde yer almamaktadır.

WHO tarafından belirtilen özelliklerin yanı sıra, embriyologlar ayrıca deneysel olarak sperm dönme davranışı, kuyruk çırpma sıklığı ve paterni gibi diğer özellikleri de gözlemleyebilirler. Ayrıca örneğin makine öğrenimi veya yapay zeka algoritmaları kullanılarak yeni özellikler tanımlanabilir veya keşfedilebilir. Mevcut kriterlere bu tür özelliklerin eklenmesi, seçilen spermin DNA bütünlüğünü potansiyel olarak daha da iyileştirebilir.

Tek bir sperm seçimi yaklaşımımız noninvazivdir, sperm motilite ve morfoloji parametrelerinin kantitatif ölçümlerine dayalıdır. Yaklaşımımız hem sperm motilitesini hem de morfolojisini değerlendirir. Sonuçlarda gösterildiği gibi yüksek DNA bütünlüğüne sahip bir spermi seçmek için hem normal motilite hem de morfoloji gereklidir.

Uyarlanmış WHO kantitatif kriterleri manuel seçimin subjektifliğini azaltmaya yardımcı olur, ICSI için otomatik sperm seçimini mümkün kılar ve klinik ICSI'de sperm seçimini standartlaştırma potansiyeline sahiptir. Bu yaklaşım ICSI için seçilen spermde DNA fragmentasyon riskini azaltmaya yardımcı olur. Kriter setini ve geliştirilen yazılım paketini klinik ICSI uygulamalarında test etmeye ve ICSI sonucu üzerindeki etkilerini kantitatif olarak da ölçmeye devam etmekteyiz.

MAKALE ÖZETİ

> BMC Pregnancy Childbirth. 2023 Jul 31;23(1):549. doi: 10.1186/s12884-023-05859-0.

Clinical outcome of different embryo transfer strategies after late rescue ICSI procedure: a 10-year total fertilisation failure cohort study

Xiaxuan Zhu ^{# 1}, Tian Tian ^{# 1 2 3 4}, Dina Jiesisibieke ¹, Shilin Fang ¹, Nan Zhang ¹, Jinxi Ma ¹, Yuqi Xia ¹, Ping Liu ^{1 2 3 4}, Rong Li ^{1 2 3 4}, Jie Qiao ^{1 2 3 4}, Rui Yang ^{5 6 7 8}



Hazırlayan:

Doç. Dr. Deniz AKA SATAR

Adana Şehir EAH

ÜYTEM Laboratuvar Sorumlusu

Geç kurtarıcı ICSI (r-ICSI) prosedüründen sonra farklı embriyo transfer stratejilerinin klinik sonucu: 10 yıllık total fertilizasyon başarısızlığı kohort çalışması

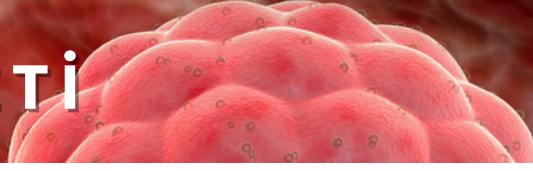
Amaç: Geç kurtarıcı intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (r-ICSI), oosit kalitesinin ve endometrial büyümenin zamana bağlı embriyo gelişimi ile senkronize olmaması ve in vitro bozulması nedeniyle, in vitro fertilizasyon (IVF) sonrası beklenmedik total fertilizasyon başarısızlığı (TFF) için alternatif bir çözüm olarak geniş çapta kabul görmemiştir. Bu çalışma, geç r-ICSI ile kombinasyon halinde tümü dondurularak blastosist transferinin güvenlik profilini ve etkinliğini değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Metod: Pekin Üniversitesi Üreme Merkezi'nde gerçekleştirilen retrospektif bir kohort çalışmasıdır. 2009 ile 2019 yılları arasında 2.270 hastada, 149.054 IVF siklusu sırasında beklenmedik TFF ile karşılaşmış ve geç r-ICSI prosedürü uygulanmıştır. Hastalar arasında bölünme aşamasında embriyoları olmayan 263 kadın hasta değerlendirme dışı bırakılarak geriye kalan hastalar farklı embriyo transferi (ET) stratejilerine göre gruplandırılmıştır. r-ICSI sonrasında ana sonuç ölçütleri arasında canlı doğum oranı (LBR), kümülatif canlı doğum oranı (cLBR) ve konservatif cLBR vardır.

Bulgular: TFF, tüm IVF sikluslarının %7,4'ünde meydana geldi. Grup 1, ileri yaş ve infertilite süresi daha uzun, yüksek doz folikül uyarıcı hormon (FSH) ve gonadotropin kullanılan bu hastalardan daha az sayıda oosit toplandı. Grup 2, ilk ET döngüsünün ardından önemli ölçüde daha iyi LBR'ler ve cLBR'ler sergiledi.

Sonuç: Tüm blastosist evresi ET'nin dondurulması, geç r-ICSI'yi desteklemektedir. Bununla birlikte, r-ICSI kullanımı için sınırlı sayıda oositi bulunan kadınlarda, prosedürün kar zarar oranı tartışılmalıdır.

MAKALE ÖZETİ



Intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI), rutin üreme tıbbında yaygın olarak tercih edilmektedir ancak açıklanamayan infertilitesi olan hastalarda veya erkek faktör infertilitesinin bulunmadığı durumlarda kullanılması teşvik edilmemektedir. Ayrıca ICSI pahalıdır ve geleneksel IVF'ye göre daha yüksek kromozom anormallikleri, epigenetik bozukluklar ve büyüme geriliği riski ile ilişkilendirilmiştir ancak bu veriler kesin değildir. Bununla birlikte TFF başarısızlığı, IVF sikluslarının yaklaşık %5,4-10,6'sında gözlemlenmiştir. ICSI'nin kullanımı burada faydalı olabilir. Gecikmiş ICSI olarak da bilinen kurtarıcı ICSI (r-ICSI), beklenmedik TFF'nin ardından klinik sonuçları kurtarabilecek potansiyel yöntemdir ve hiçbir döllenme belirtisi göstermeyen oositler için geleneksel inseminasyondan 4-24 saat sonra ICSI'nin uygulanmasından oluşur. r-ICSI ile fertilizasyon sağlayan normal semen parametrelerine sahip erkeklerde, biyoinformatik analizler sperm proteinlerinde değişiklik olduğunu ortaya çıkarmıştır. Zaman sınırlamaları nedeniyle erken r-ICSI'yi (geleneksel inseminasyondan 4-8 saat sonra) organize etmenin zorluğu nedeniyle bir günlük olgun oositler üzerinde gerçekleştirilen geç r-ICSI birçok IVF ünitesinde benimsenmiştir. Bununla birlikte oosit kalitesinin zamana bağlı in vitro bozulması ve endometriyal büyümenin embriyo gelişimi ile senkronize olmamasının bir sonucu olabilecek düşük başarı oranı nedeniyle yaygın kullanılmamıştır. Son yıllarda donmuş-çözülmüş embriyo transferinin (FET) kullanılmamasından sonra artan endometrial senkronizasyonun rutin kullanıma girmesi ile donma-çözülme döngüsünde kriyoprezervasyondan sonra transfer edilen geç r-ICSI'den üretilen embriyoların daha iyi sonuçlar verdiğini gözlemlenmiştir. Ayrıca, blastosist kültürü, r-ICSI sikluslarında oosit yaşlanmasının etkilerini ortadan kaldırmak ve dolaşısıyla iyi bir gelişim potansiyelini garanti etmek, anöploidi prevalansını azaltmak için makul bir yöntemdir. Mevcut kanıtlar, canlı doğum ve klinik gebelik sonuçlarında ve daha da önemlisi transfer etkinliğinin artmasında, bölünme evresi

embriyo transferine (ET) kıyasla blastosistlerin orta düzeyde üstünlüğünü göstermiştir. r-ICSI stratejileri ile obstetrik sonuçlar arasındaki bağlantıyı tanımlayan büyük ölçekli araştırmalar nispeten azdır. Bu nedenle burada r-ICSI'nin, blastosist kültürleri ve donmuş ET ile birlikte, geleneksel IVF döngülerinin ardından TFF yaşayan çiftlerin yardımcı üreme teknolojisi (ART) başarı oranını artırıp artırmadığını doğrulamayı amaçlanmıştır.

MATERYAL METOD

Çalışma popülasyonu

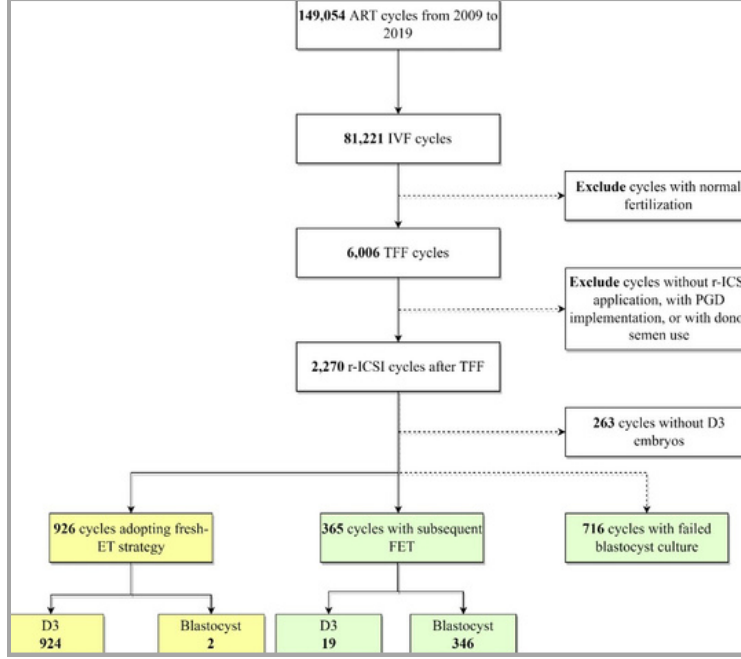
r-ICSI kullanan katılımcıların verileri, Pekin Üniversitesi Üreme Tıbbi Merkezi'nde 2009 ve 2019 yılları arasında ART işlemleri uygulanan çiftlerin tıbbi kayıtlarına dayanan geniş bir veri setinden elde edildi. Yumurtalık stimülasyonu (OS) takiben, 149.054 taze embriyo transferi (taze ET) ve 79.874 FET döngüsü izlemiştir. Özellikle donör spermini kabul eden veya implantasyon öncesi genetik test (PGT) prosedürlerinin uygulanmasını kabul eden katılımcılar hariç tutulmuştur.

Çalışmaya tüm ART süreçlerinden r-ICSI siklusları dahil edilmiştir. 149.054 IVF siklusunda TFF ile karşılaşıldı ve ardından geç 2.270 r-ICSI uygulandı. Bu hastalardan 263 kadının değerlendirme için bölünme aşamasında embriyoları yoktu. Geriye kalan hastalar farklı ET stratejilerine göre üç gruba ayrıldı. Spesifik olarak Grup 1, taze ET geçiren 926 kadından oluşuyordu; Grup 2'de ET'nin tamamını dondurma stratejisi uygulanan 365 kadın vardı ve Grup 3'te blastulasyon başarısızlığı yaşayan 716 kadın vardı (**Şekil 1**).

Laboratuvar prosedürleri

OS esas olarak kısa bir antagonist protokolü şeklinde rekombinant FSH, rekombinant follitropin beta, ürofollitropin veya menstürasyonun 2 veya 3. gününde menotropinler ile yapıldı. Foliküller 10-12 mm'ye ulaştığında GnRH antagonisti

MAKALE ÖZETİ



Şekil-1: r-ICSI döngülerinde hasta seçimi akış şeması. ART = yardımla üreme teknolojisi; r-ICSI = kurtarma intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu TFF = total fertilizasyon başarısızlığı, FET = dondurulmuş embriyo transferi, fresh-ET = taze embriyo transferi

uygulandı. Bunun dışında ultra uzun ve uzun protokollerde GnRH agonistleri (luteal fazda) kısa protokolde gonadotropin uygulamasından bir gün önce uygulandı. Ultrason ile >18 mm boyutunda en az iki dominant folikül tespit edildiğinde insan koryonik gonadotropin (hCG, 250 µg) uygulamasıyla tetiklendi. Diğer durumlarda hCG (1000-2000 IU, 250 µg) ve GnRH agonisti (0,2 mg), antagonist protokolündeki yüksek yanıt döngüleri için klinik koşullara göre tetikleyici olarak kullanılarak uygulandı. Oosit toplama işlemi 36-38 saat sonra gerçekleştirildi.

Yapılan semen analizleri Dünya Sağlık Örgütü (WHO) İnsan Semeninin İncelenmesi ve İşlenmesi Laboratuvar El Kitabı'nın 4. ve 5. baskılarında belirtilen kriterler kullanılarak normozoospermik

semen örneği seçildi. Daha sonra oositler, 16-19 saat boyunca spermatozoaya maruz kaldıktan sonra ikinci polar cismin varlığı açısından incelendi. TFF olarak da adlandırılan IVF inseminasyon sonrası tüm oositlerde belirgin bir ikinci polar cisim bulunmayanlar, 1 günlük semen örneği kullanılarak bir saat içinde r-ICSI'ye tabi tutuldu. Ertesi gün döllenme kontrolü yapıldı. Fertilizasyon oranı, r-ICSI yöntemi kullanılarak elde edilen iki pronukleusun (2PN) sayısı/toplanan tüm oositlerin sayısı olarak hesaplandı ve aynı taze siklustan bir ila üç embriyo, luteal fazda progesteron desteği eşliğinde transfer edildi. Bundan sonra embriyolar, rutin klinik prosedürlere göre FET için vitrifikasyon teknolojisi kullanılarak dondurularak saklandı. Taze r-ICSI siklusları durumunda, bölünme aşamasındaki embriyolar, embriyonun 2. gündeki gelişim aşamasına karşılık gelen 3. günde; blastokistler blastokistin 5. gündeki gelişim aşamasını yansıtabilecek şekilde 6. günde transfer edildi. FET döngülerinde transferler embriyonun gelişim aşamasına bağlı olarak geleneksel olarak 3. veya 5. günde gerçekleştirildi.

Çalışma sonuçları

Embriyo transferinden 12 ila 14 gün sonra kan β-hCG 30 mIU/ml'den yüksek olanlar pozitif kabul edildi. Testi pozitif çıkan kadınlara transferden en az 28-30 gün sonra ultrason muayenesi yapıldı gebelik kesesinin varlığı klinik gebelik olarak kabul edildi. Embriyo implantasyon oranı (IR) gebelik kesesi sayısı/transfer edilen embriyo sayısı olarak hesaplandı. 28 haftadan önce gebelik kaybı düşük olarak tanımlandı ve hamile kadınlar için düşük oranı (MR) da hesaplandı.

Çalışmanın birincil hedefleri, canlı doğum oranı (LBR) ve kümülatif canlı doğum oranı (cLBR) ile ayrı ayrı ilişkilendirilen ilk siklus sırasında OS prosedüründen sonraki tüm sikluslarda canlı bir fetüsün (veya fetüslerin) doğumuydu. cLBR takip dönemi Aralık 2019'da sona erdi.

MAKALE ÖZETİ

İstatistiksel analiz

Demografik değişkenler, hormon parametreleri ve obstetrik sonuçları içeren temel özellikler gruplar arasında karşılaştırıldı. Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS 26.0 (IBM Corp. Armonk, NY) kullanılarak iki kuyruklu testler yapıldı ve istatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

OS siklusundaki hastaların özellikleri

Rutin IVF işlemleri sonrasında bireylerin %7,4'ünde TFF yaşandı. Ocak 2009'dan Aralık 2019'a kadar tedavi gören 20 ila 50 yaş arası kadınlar arasında r-ICSI uygulanan toplam 2.270 OS siklusu çalışmaya dahil edildi. Tüm bireylerin %40,8'i Grup 1 taze ET, %16,1'i ise Grup 2 tümü dondurulmuş ET'yi seçti. Vakaların %43,1'inde oosit toplanmasından sonra transfere uygun embriyo elde edilemedi; bunların %73,4'ünde (Grup 3) blastosist kültürü sırasında transfer iptal edildi (Şekil 1).

Kadınların OS siklusları sırasındaki temel özellikleri **Tablo 1**'de gösterilmektedir. Grup 1 ve Grup 2 arasındaki karşılaştırmalar; anne yaşı infertilite süresi, FSH seviyeleri (mIU/mL) ve gonadotropin dozu istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ayrıca Grup 1'de sekonder infertiliteye eğilim daha yüksekti. Grup 1'deki kadınlar, Grup 2'ye kıyasla daha fazla bir, iki hatta üçten fazla gebelik yaşamıştı. Taze ET stimülasyondan sonra daha az sayıda oosit elde edilmişti. Dolayısıyla, r-ICSI daha az oosit kullanılmıştı. Grup 2 ve 3 arasında ek karşılaştırmalar yapıldı. Grup 3'teki hastalar daha ileri yaşa sahipti, daha düşük LH seviyesi vardı, daha yüksek dozda gonadotropin almıştı ve stimülasyondan sonra daha az sayıda oosit elde edilmişti. r-ICSI sonrası 2PN fertilizasyon oranları ve bölünme aşamasındaki embriyoların sayısı, iki grup arasında Grup 2 lehine önemli farklılıklar gösterdi.

İlk embriyo transfer siklusunun klinik sonuçları ve kümülatif canlı doğum oranları

Taze ET uygulanan kadınlarla karşılaştırıldığında tüm embriyoları dondurulan gruptaki kadınların daha yüksek pozitif hCG oranı ve pozitif ultrason inceleme sonuçları, daha yüksek IR ve benzer MR sonuçları vardı; böylece hem ilk ET siklusunun LBR'sinde hem de cLBR'de önemli ölçüde daha iyi klinik sonuçlar elde edildi (**Tablo 1**). Özellikle Grup 2'deki kadınlar, taze ET yapılan kadınlara kıyasla LBR'de kayda değer bir iyileşme gösterirken ekstra transfer döngüleri için daha fazla embriyoya sahiplerdi (**Şekil 2**). Ayrıca yenidoğanlarda herhangi bir malformasyon gözlenmedi.

ET stratejileri ve obstetrik sonuçlar arasındaki ilişkiler

Analizin anne yaşına göre sınıflandırılmasında 35 yaş ve üzeri kohortta taze ET grubunun daha ileri bir annelik yaşına sahip olduğu görüldü. 35 yaşın altındaki kadınlarda daha yüksek klinik gebelik oranları, yüksek LBR, cLBR ve daha kısa infertilite süresi, daha düşük FSH seviyeleri, daha düşük gonadotropin dozu ve r-ICSI için daha az sayıda oosit kullanıldı.

İkili lojistik regresyon analizi kullanılarak yaş, BMI, infertilite süresi, kilo, LH ve FSH seviyeleri, Gn dozu, oosit sayısı ve 2PN fertilizasyon oranı gibi ortak değişkenler için ayarlama yapıldıktan sonra, r-ICSI tümü dondurulmuş ET yönteminde LBR, cLBR ve konservatif cLBR için taze ET yöntemiyle karşılaştırıldığında daha iyi obstetrik sonuçlar elde edildi (**Tablo 2**).

TARTIŞMA

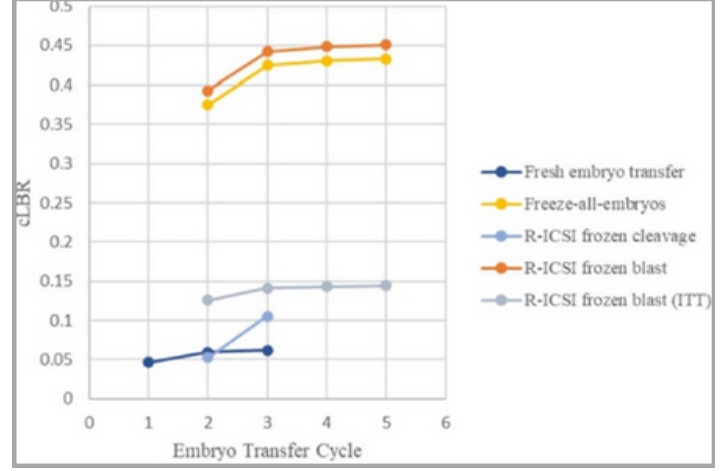
Bu çalışmada r-ICSI prosedürünün kullanımını destekleyecek yeni kanıtlar sağlamak amacıyla 149.054 IVF/ICSI taze siklus ve 79.874 donma-çözülme siklusundan oluşan geniş bir örneklem büyüklüğü kullanıldı. Sonuçlarımız r-ICSI'nin ge-

MAKALE ÖZETİ

Tablo 1: r-ICSI sikluslarında taze ET ve FET uygulanan kadınların temel özellikleri

	Group 1 Fresh embryo transfer (N=926)	Group 2 Freeze-all-embryos (N=365)	P
Maternal age at oocyte retrieval (IQR) — yr	33.00 (30.00–37.00)	31.00 (29.00–35.00)	<0.001
Maternal BMI (IQR) — kg·m ²	22.32 (20.20–24.65)	21.88 (20.20–24.01)	0.260
Infertile years (IQR) — yr	5.00 (3.00–8.00)	3.00 (2.00–6.00)	<0.001
Gravidity—no./total no. (%)			<0.001
0	562/926 (60.69)	260/365 (71.23)	
1	192/926 (20.73)	70/365 (19.18)	
2	117/926 (12.63)	22/365 (6.03)	
≥3	90/926 (9.72)	13/365 (3.56)	
FSH(IQR) — mIU/mL	7.10 (5.71–8.69)	6.61 (5.25–7.95)	<0.001
E2(IQR) — pg/mL	148.00 (113.50–197.50)	159.00 (121.00–210.00)	0.766
PRL(IQR) — nmol/L	12.40 (8.88–17.60)	12.03 (9.16–16.70)	0.802
LH(IQR) — mIU/mL	3.50 (2.48–5.01)	3.90 (2.65–5.29)	0.733
Gonadotropin dose(IQR)—IU	2850.00 (1950.00–4125.00)	2325.00 (1800.00–3150.00)	<0.001
Lg (Gn)	3.35 (3.21–3.49)	3.45 (3.29–3.60)	<0.001
Number of oocytes retrieval(IQR)	10.00 (6.00–15.00)	13.00 (9.00–19.00)	<0.001
Number of oocytes used for r-ICSI	8.00 (5.00–12.00)	10.00 (7.00–14.00)	<0.001
r-ICSI 2PN fertilization	0.50 (0.25–0.71)	0.54 (0.33–0.72)	0.028
r-ICSI cleavage embryos	6.00 (3.75–9.00)	8.00 (6.00–11.00)	<0.001
positive hCG—no./total no. (%)	101/926 (10.91)	200/365 (54.79)	<0.001
Clinical pregnancy—no./total no. (%)	61/926 (6.59)	173/365 (47.39)	<0.001
IR—no./total no. (%)	76/1971 (3.86)	184/433 (42.49)	<0.001
MR—no./total no. (%)	18/61 (29.51)	36/173 (20.81)	0.166
LBR—no./total no. (%)	43/926 (4.64)	137/365 (37.53)	<0.001
Newborns (N)	50	146	-
Cumulative clinical pregnancy—no./total no. (%)	76/926 (8.21)	192/365 (52.60)	<0.001
cLBR—no./total no. (%)	57/926 (6.16)	158/365 (43.29)	<0.001

IR= implantasyon oranı, MR= düşük oranı, LBR= canlı doğum oranı, cLBR=kümülatif canlı doğum oranı



Şekil.2 r-ICSI sikluslarında taze ve tamamı dondurulmuş embriyolarda kümülatif canlı doğum oranı

leneksel IVF'nin ardından beklenmedik TFF yaşayan hayal kırıklığına uğramış hastalar için güvenli ve etkili bir alternatif olduğunu gösterdi. Taze ET ile karşılaştırıldığında blastokist ET'nin tümünün dondurulmasının ideal bir strateji olduğu ve geç r-ICSI'den sonra daha iyi obstetrik sonuçlar sağladığı gösterildi. Özellikle anne yaşı ve r-ICSI için kullanılan oosit sayısı, blastokist kültürlerinin başarısını büyük ölçüde belirlemiştir ve bu nedenle klinik karar vermede dikkate alınmalıdır.

Çalışmanın önemli bir bulgusu, geç r-ICSI'yi kolaylaştırmada tümünü dondurma stratejisinin en uygun yaklaşım olarak ortaya çıkmasıydı. Şaşırtıcı bir şekilde geleneksel IVF veya ICSI prosedürleri bağlamında tümünü dondurma ET stratejisi devam eden gebelik oranı ve cLBR açısından taze transfere göre üstünlük göstermemiştir.

Bu sonucun gündeme getirdiği ilginç bir soru vitrifikasyonun taze embriyolarla karşılaştırıldığında r-ICSI sikluslarında neden daha iyi sonuçlara katkıda bulunduğudır. Embriyonun gelişim aşaması ile 'implantasyon penceresi' olarak bilinen endometriyal reseptivite arasındaki senkronizasyon, başarılı implantasyon ve sonraki hamile-

MAKALE ÖZETİ

Tablo-2: (LBR), (cLBR) ve konservatif cLBR ile ilişkili faktörlerin ikili lojistik regresyon analizi

	LBR OR (95%CI)	P	cLBR OR (95%CI)	P	Conservative cLBR OR (95%CI)	P
Maternal age at oocyte retrieval (IQR) — yr	0.94 (0.89–1.01)	0.082	0.97 (0.91–1.07)	0.315	0.95 (0.91–1.00)	0.030
Maternal BMI (IQR) — kg-m ²	0.94 (0.860–1.02)	0.09	0.94 (0.87–1.01)	0.106	0.96 (0.91–1.00)	0.063
Infertile years (IQR) — yr	1.02 (0.94–1.09)	0.707	0.99 (0.92–1.07)	0.782	1.01 (0.95–1.05)	0.861
Gravidity — no./total no. (%)	0.88 (0.65–1.20)	0.430	0.86 (0.64–1.17)	0.335	0.81 (0.65–1.02)	0.073
FSH(IQR) — mIU/mL	1.06 (0.97–1.17)	0.202	1.03 (0.94–1.13)	0.482	0.99 (0.95–1.04)	0.778
LH(IQR) — mIU/mL	0.88 (0.80–0.98)	0.016	0.92 (0.84–1.00)	0.061	0.99 (0.93–1.04)	0.640
Gonadotropin dose(IQR)—IU	1.00 (1.00–1.00)	0.938	1.00 (1.00–1.00)	0.520	1.00 (1.00–1.00)	0.646
Number of oocytes retrieval (IQR)	1.05 (0.98–1.12)	0.179	1.05 (0.99–1.13)	0.120	1.06 (1.03–1.08)	<0.001
r-ICSI 2PN fertilization	1.76 (0.78–3.96)	0.172	2.55 (1.15–5.65)	0.021	2.09 (1.19–3.66)	0.011
Method						
Fresh ET	Reference		Reference		Reference	
Freeze-all embryos and FET	10.85 (6.56–17.93)	<0.001	12.12 (7.48–19.62)	<0.001	2.66 (1.87–3.78)	<0.001

ET= Embriyo Transferi, FET= Dondurulmuş embriyo transferi, LBR= canlı doğum oranı, cLBR= kümülatif canlı doğum oranı

lelik için kritik öneme sahiptir. Yeni transfer siklusları ile over stimülasyon süreci potansiyel olarak bu senkronizasyonu bozabilir ve optimal olmayan bir implantasyon ortamına yol açabilir.

Öte yandan tümünü dondurma stratejisi, transfer zamanlamasının daha iyi planlanmasına ve kontrol edilmesine olanak tanıyarak transferin optimal implantasyon penceresi sırasında meydana gelme olasılığını artırır. Bu açıdan bakıldığında, asenkronizasyonun bariz olduğu durumlarda obstetrik sonuçlar vitrifikasyon teknolojilerinden büyük ölçüde yararlanmıştır.

SONUÇ

TFF yaşayan bireylerde r-ICSI'nin güvenliği ve uygulanabilirliği doğrulanmıştır. Mevcut çalışma r-ICSI için en optimal stratejinin dondurulmuş-çözülmüş blastosist ET olduğunu göstermiştir. Her ne kadar r-ICSI'nin genel başarı oranı kötü prognoz aralığında kalsa da üreme uzmanlarının TFF yaşayan hastalarla başa çıkmalarına ve sonrasında bireyselleştirilmiş tedavi planları geliştirmelerine yardımcı olmak için kararları iyileştirmeye yönelik araştırmalara ihtiyaç vardır.

MAKALE ÖZETİ

Review > Front Reprod Health. 2022 Oct 28;4:1029381. doi: 10.3389/frph.2022.1029381.
eCollection 2022.

Impact of intracytoplasmic sperm injection in women with non-male factor infertility: A systematic review and meta-analysis

Jun-Xia Huang¹, Yu-Qi Gao², Xiao-Tong Chen¹, Ying-Qi Han², Jing-Yan Song^{1 3},
Zhen-Gao Sun^{1 3}



Hazırlayan:

Uzm. Dr. İlker Levent ERDEM

Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi
Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezi

Erkek Dışı Faktör İnfertilitesi Olan Kadınlarda İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonunun Etkisi: SistematiK Derleme Ve Meta Analiz

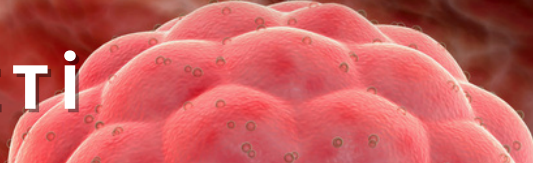
Amaç: Erkek dışı faktör infertilitesi olan hastalarda intrasitoplazmik sperm enjeksiyonunun (ICSI) faydalı olup olmadığını belirlemek.

Yöntemler: Bu çalışma Mayıs 2022'ye kadar olan makaleleri içermektedir. ICSI veya in vitro fertilizasyon (IVF) geçiren erkek dışı faktörlü infertil kadınlarla ilgili yayınlanmış çalışmalar dil kısıtlaması olmadan bilgisayarla aranmıştır. Risk oranlarını (RR'ler) ve bunların %95 güven aralıklarını (CI'ler) hesaplamak için rastgele-etki modeli uygulanmıştır. İnceleme makaleleri ve uzman görüşleri hariç tutulmuştur. Birincil son hedef laboratuvar sonuçları ve gebelik sonuçları, ikincil son hedef yenidoğan sonuçları olarak belirlenmiştir.

Bulgular: Meta-analitik analizlerde ICSI tedavisi görenler IVF ile karşılaştırıldığında fertilizasyon oranı, toplam döllenme başarısızlık oranı, iyi kalitede embriyo oranı, klinik gebelik oranı, canlı doğum oranı, düşük oranı, erken doğmuş yenidoğan doğum oranı ve düşük neonatal ağırlık oranı farklı bulunmamıştır. Ancak IVF'nin implantasyon oranı ICSI'den daha iyi bulunmuştur.

Sonuç: Erkek dışı faktörlere bağlı infertilite tedavisinde ICSI'nin IVF'den üstün olmadığı gösterilmiştir fakat doğrulamak için daha yüksek kalitede klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

MAKALE ÖZETİ



Intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu erkek faktörde ilk tercihtir; en iyi canlılığa ve morfolojiye sahip sperm mikroskopik olarak seçilir ve oosite enjekte edilir. Bu sayede döllenme oranı büyük ölçüde artar ve konvansiyonel IVF'in eksiklikleri telafi edilir. Ancak son yıllarda birçok ülkede özellikle erkek dışı faktörlerde ICSI kullanımı konvansiyonel IVF'in ötesine geçmiştir. Pek çok bilim insanı geleneksel IVF yöntemi sonucu ortaya çıkabilecek döllenme başarısızlığı sorunlarını önleyerek ve siklus iptal oranını azaltarak ICSI'nin döllenme oranını artırılabilmesine inanmaktadır. Bu nedenle ICSI'nin klinik kullanımı savunulmaktadır. Erkek dışı faktör veya açıklanamayan infertilite sorunu durumlarında IVF ve ICSI etkisini karşılaştıran klinik bir çalışma, ICSI uygulanan hastalarda döllenme oranının arttığını göstermiştir. Ancak döllenme oranı embriyoların kalitesini ve gebelik potansiyelini yansıtmamaktadır. Kaliteli embriyo oranı embriyoların kalitesini yansıtırken, implantasyon oranı, klinik gebelik oranı ve canlı doğumlar embriyoların gelişim potansiyelini yansıtmaktadır. Dolayısıyla IVF ve ICSI'nin erkek faktörlü olmayan hastalar üzerindeki etkisini ölçecek sonuç göstergeleri geniş kapsamlı olmalıdır. Bazı akademisyenler çalışmayı neonatal sonuçları da kapsayacak şekilde genişletmiştir ve erken doğum oranı, düşük doğum ağırlığı oranı ve yenidoğanlarda malformasyon oranına bakarak erkek faktörlü olmayan hastalarda ICSI'nin avantajını değerlendirmiştir. Anlamlı bir fark olmamasına rağmen ICSI'nin güvenilirliği belirlenebilmiştir. Erkek faktörü olmayan infertilite hastalarında ICSI'nin IVF'ye karşı etkisini araştırmak için bu çalışmaya, klinik amaçlar için daha ikna edici kanıtlar sağlamak üzere embriyoloji laboratuvar sonuçları ve gebelik sonuçları açısından iki grup arasındaki farkları araştırmak amacıyla meta-analiz gerekliliklerini karşılayan 26 makale dahil edilmiştir.

ARAÇ VE YÖNTEMLER

Dahil edilme kriterleri

Erkek dışı faktöre bağlı infertilitesi olan has-

talarda ICSI ve IVF'nin etkilerini inceleyen randomize kontrollü çalışmalar ve retrospektif kohort çalışmaları da dahil olmak üzere, 2000'den 2022'ye kadar dahil edilen yıllarda yerli ve uluslararası literatürde yayınlanmış çalışma türleri dahil edilmiştir.

Çalışma konuları; normal semen parametrelerine sahip erkekler, IVF endikasyonlarıyla ilişkili kadın faktörü bulunanlar (yaş veya tubal faktörlere bağlı infertilitesi olan hastalar, endometriozis, polikistik over sendromu, nedeni bilinmeyen hastalar vb.).

Hariç tutma kriterleri

İncelemelerin, vaka raporlarının ve konferans raporlarının çalışma türleri ve sonuç göstergeleri eksik olanlar veya belirsiz çalışma sonuçları olanlar hariç tutulmuştur.

Çalışma konuları; şiddetli oligospermi, zayıflık ve malformasyona sahip erkekler, kurtarıcı ICSI çalışmaları, deneysel hayvan çalışmaları ve PGT döngüsü olanlar.

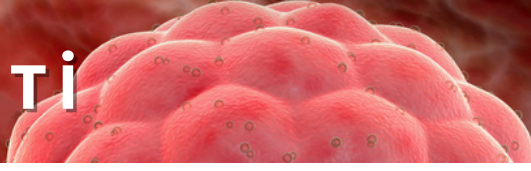
Grup belirleme

Çalışmanın amacı ICSI ve IVF gruplarına ayrılmış, erkek olmayan faktörlere sahip hastalar arasında ICSI ve IVF uygulamasını araştırmak, embriyoloji laboratuvar sonuçları, gebelik sonuçları ve neonatal sonuçlar açısından ICSI ve IVF grupları arasındaki farkları karşılaştırmaktır.

Arama stratejisi

ICSI veya IVF uygulanan erkek dışı faktör infertilitesi olan kadınlarda yayınlanmış tüm makaleleri içeren çalışmalar için PICOS modeline göre PubMed, Embase, Web of Science, Wanfang Database ve CNKI gibi önemli veritabanlarının bilgisayar aramaları yürütülmüştür. Çalışma popülasyonu erkek dışı faktör infertilitesi olan kadınlardır; müdahale popülasyonu IVF veya ICSI ile tedavi edilen erkek dışı faktör infertilitesi olan hastalardır. Karşılaştırma popülasyonu geleneksel IVF ile tedavi edilen erkek dışı faktör in-

MAKALE ÖZETİ



fertilitesi olan hastalardır. Sonuç göstergeleri birincil sonuç göstergelerini (embriyoloji laboratuvarı sonucu ve gebelik sonucu) ve ikincil sonuç göstergelerini (yenidoğan sonucu) içermektedir ve dahil edilen çalışmaların türleri, randomize kontrollü çalışmaları ve retrospektif kohort çalışmalarını içermektedir. PubMed'de İngilizce literatür #1 erkek faktörü, #2 IVF/In vitro fertilizasyon ve #3 ICSI/İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu arama terimleriyle gelişmiş bir arama olarak taranmıştır. Çin belgeleri WIFP ve Çin Bilgi Ağı Dergisi Veri Tabanında aranmıştır ve arama formu #1 erkek faktörü, #2 IVF/In vitro fertilizasyon, #3 ICSI/İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonudur ve arama dönemi derginin ilk yayınından 2022'ye kadardır.

Veri çıkarma ve kalite değerlendirmesi

Birçok belgenin anahtar kelime aramasında, çalışmanın amacına uygun olarak literatür taranmış, özetten bilgi elde edilmiş, konuyla ilgisi az olan çalışmalar başlangıçta elenmiş, tanımlanmayan literatür için ikincil tarama yapılabilmüş ve iki hakem birbirinden bağımsız olarak tarama yapmış ve daha sonra çapraz kontrol yapılmıştır. Veriler belirli makalelerden çıkarılmış ve çalışma özelliklerini elde etmek için sistematik olarak tablolara yerleştirilmiştir. Çalışma metodolojisi (çalışma tasarımı, çalışma süresi, örneklem büyüklüğü), çalışma katılımcıları ve sonuçlara ilişkin ham veriler tabloya yerleştirilmiştir. Literatürün kalitesi Cochrane Önyargı Riski Değerlendirme Aracı ile değerlendirilmiş; çalışmalar, dizi oluşturma, katılımcılar, personel ve sonuç değerlendiricilerinin körlemesi, eksik sonuç verileri, seçici sonuç raporlaması ve diğer önyargı kaynaklarına göre skorlanmıştır.

Sonuç ölçütleri

Ana gözlemler; fertilizasyon oranı (döllenmiş oositler/MII aşamasındaki toplam oosit sayısı $\times$ %100 olarak tanımlanır), toplam fertilizasyon başarısızlık oranı (oositlerin 2 protoplast oluşturmadığı sikluslar/IVF siklusu $\times$ %100 olarak ta-

nımlanır), iyi kalitede embriyo oranı (D3 kalitesinde embriyolar veya D5 kalitesinde blastokist /yarıklanmış embriyo sayısı $\times$ %100 olarak tanımlanır), implantasyon oranı (gebelik kesesi /transfer edilen embriyo sayısı $\times$ %100 olarak tanımlanır) ve klinik gebeliğin en az 4 hafta boyunca vajinal ultrasonda görülen intrauterin gebelik kesesi ve fetal kalp atışı olarak tanımlanmış taze embriyo klinik gebelik oranı dahil gebelik sonucu (klinik gebelik siklusları/transfer sikluslarının sayısı $\times$ %100 olarak tanımlanır), düşük oranı (28 gebelik haftası içinde spontan düşük siklusu/klinik gebelik siklus sayısı $\times$ %100 olarak tanımlanır), taze embriyo transferi canlı doğum oranı; burada canlı doğum, gebelik yaşı $\geq$ 24 hafta olan canlı bir fetüsün doğumu olarak tanımlanır (canlı doğumlar/embriyo transfer döngüsü sayısı $\times$ %100). Yenidoğan sonuçlarına ilişkin ikincil gözlemler arasında neonatal preterm doğum oranı (gestasyonel yaşı 37 haftadan küçük olan siklus sayısı/klinik gebelik siklus sayısı $\times$ %100) ve neonatal düşük doğum ağırlığı oranı (yenidoğanlarda doğum ağırlığı 2.500 g'dan az olan/toplam sayı $\times$ %100 olarak tanımlanan) yer almaktadır.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz RevMan 5.4 yazılımı kullanılarak yapılmıştır. İki grup karşılaştırmalı olarak analiz edilmiş ve karşılaştırmalı sonuçlara göre ICSI ve IVF'nin etkileri değerlendirilmiştir. Kategorik veri sonuçları göreceli risk oranı RR ve %95 güven aralığı CI olarak ifade edilmiş, heterojenliği değerlendirmek için I² istatistiksel testi kullanılmış ve her sonucun P değeri ve yüzdesi rapor edilmiştir. I² $\leq$ 50 olduğunda, dahil edilen çalışmalarda çok az heterojenlik bulunmuş ve sabit etkiler modeli benimsenmiştir. I² $\geq$ %50 olduğunda, dahil edilen çalışmalar önemli ölçüde heterojen kabul edilmiş ve rastgele etkiler modeli benimsenmiş, ardından heterojenliğin kaynaklarını araştırmak için daha ileri alt grup analizleri yapılmıştır. Sonuçların stabilitesini belirlemek için duyarlılık analizi kullanılmıştır.

MAKALE ÖZETİ

BULGULAR

Literatür arama sonuçları

İlk inceleme sırasında PubMed'deki 96 makale dahil olmak üzere toplam 178 makale elde edilmiştir ve makale türleri klinik araştırmalar ve randomize kontrollü çalışmalardır. 96 makaleye ulaşılmış ve bu makaleler "erkek dışı faktörlere" göre taranmış ve toplam 7 makale dahil edilme kriterlerini karşılamış, 14 makale ise çalışmaya dahil edilen benzer makaleler ve referanslar aracılığıyla meta-analize dahil edilmiştir.

Çin Bilgi Ağı dergi veri tabanından 13 makale, Wan Fang Veri Bilgi Hizmeti Platformundan 69 makale alınmış ve 8 makale tekrarlanmıştır. Gereksinimleri karşılayan 5 Çince makale taramanın ardından ve 26 makale, dahil etme ve hariç tutma kriterlerine göre kapsamlı tarama ve değerlendirilmenin ardından dahil edilmiştir (Şekil 1). Literatürün kalitesi, Cochrane Önyargı Riski Değerlendirme Aracı kullanılarak değerlendirilmiştir (Şekil 2).

Dahil edilen literatürün temel bilgileri

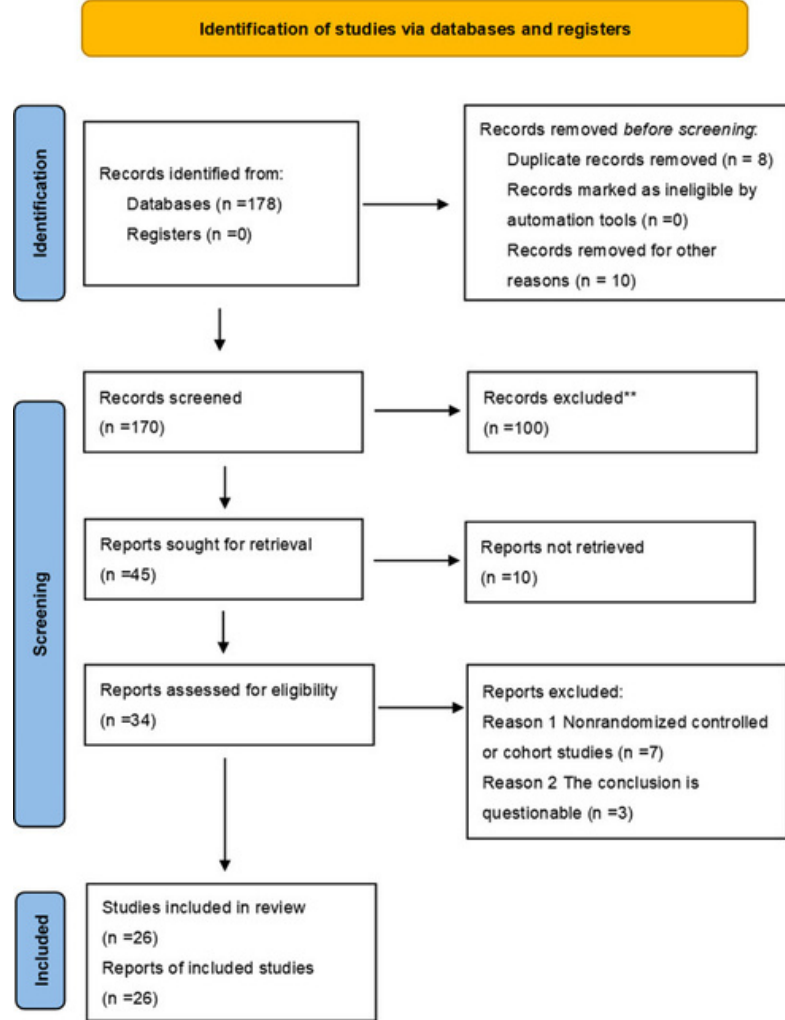
Yirmi altı uygun literatür, çalışmanın amacına göre dahil edilmiştir. Altısı randomize kontrollü, 20'si retrospektif kohort çalışma olan; 21 İngilizce ve 5 Çince makale dahil edilmiştir. Literatür hasta özelliklerine, sayılarına, çalışma birimlerine, birincil sonuç göstergelerine göre düzenlenmiştir. Derlenen literatürün temel özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Etkililiğin ana sonuç ölçütleri

Embriyoloji laboratuvar sonuçlarının meta-analizi

Döllenme oranları

Meta-analizin sonuçlarında ICSI grubunun fertilizasyon oranının IVF grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($P = 0,88$) bulunmuştur (Şekil 3A).



Şekil 1: Literatür dahil etme kriterleri

Döllenme oranının alt grup analizi

Heterojenliğin kaynağını belirlemek amacıyla ICSI ve IVF grupları için yaş ortalamalarına göre, ortalama yaş ≤ 35 ve > 35 olmak üzere alt grup analizi yapılmıştır. Ek Şekil S1'de gösterildiği gibi, ortalama yaşı < 35 olan kadınlarla yapılan çalışmada, $I_2 = \%95 > \%50$, çalışmalar arasında büyük bir heterojenlik bulunmuş ve $RR = 1,00$, $\%95\ GA [0,89, 1,13]$, $P = 0,97 > P = 0,05$, P değeri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır, bu da daha genç yaştaki kadınlarda ortalama doğurganlık oranının bu iki grupta anlamlı düzeyde farklı olmadığını göstermiştir.

Ortalama yaşı 35'in üzerinde olan kadınlar üze-

MAKALE ÖZETİ

Tablo 1: Derlenen literatürün temel özellikleri

Study	Country	Period	Design	Fresh/frozen ET	Cycles (n)	ICSI group Age (years) Mean $\pm$ SD	IVF group Age (years) Mean $\pm$ SD	Inclusion criteria	Main outcome measures
Fang et al.	China	2007–2010	Retrospective cohort study	Fresh	80	36.64 $\pm$ 4.66	36.14 $\pm$ 4.57	GnRH-a long protocol; poor ovarian response	FR; CPR; good-quality embryo rate
Cao et al.	China	2008–2010	Retrospective cohort study	Fresh	403	34.85 $\pm$ 4.39	34.64 $\pm$ 4.76	25–46 years old; Cycles with only 1–3 oocytes collected	Cleavage rate; FR; complete fertilization failure rate
Khamisi et al.	Canada	–	Randomized controlled trial	Fresh	35	33.9 $\pm$ 5.46	33.9 $\pm$ 5.46	Age:21–44; GnRH-a long protocol	FR; good-quality embryo rate
Gennarelli et al.	Italy	2012–2018	Retrospective cohort study	Both	685	41 $\pm$ 0.8	41.1 $\pm$ 0.8	Age $\geq$ 40 years; Only autologous cycles; With unexplained infertility	FR; cumulative live birth rate; implantation rate
Herman et al.	Canada	2009–2017	Retrospective cohort study	Fresh	430	35.8 $\pm$ 4.3	35.2 $\pm$ 4.2	IVF with autologous oocytes	Obstetric outcome; placental histology
Huang et al.	China	2011–2018	Retrospective cohort study	Fresh	150	41.35 $\pm$ 1.54	41.72 $\pm$ 1.44	Patients of oocytes retrieved were less than 5	Normal fertilization rate; early abortion rate
Liu et al.	China	2011–2016	Retrospective cohort study	Fresh	486	41.32 $\pm$ 1.01	41.34 $\pm$ 1.08	40–43 years old; First ART cycle for IVF or ICSI	Clinical pregnancy; live birth; miscarriage rates
Ioannis A et al.	Britain	2009–2012	Retrospective cohort study	Fresh	151	41 $\pm$ 4.7	40.9 $\pm$ 3.7	Bologna criteria; With a single oocyte retrieved	LBR; FR; embryo formation rates
Schwarze et al.	Chile	2012–2014	Retrospective cohort study	Fresh	49,813	36.9 $\pm$ 4.4	36.3 $\pm$ 4.4	Patients of 155 ART clinics located in 15 Latin American	Fertilization failure; delivery rate; LBR
Kim et al.	Korea	2009–2013	Retrospective cohort study	Fresh	296	37.3 $\pm$ 4.9	33.9 $\pm$ 3.4	$\leq$ 20% fertilization rate in a prior conventional insemination cycle	The total fertilization failure rate
Komsky-Elbaz et al.	Israel	2000–2011	Randomized controlled trial	Both	79	30.9 $\pm$ 3.5	30.9 $\pm$ 3.5	Patients with stages III and IV endometriosis;25–40 years	2PN FR; cleavage; blastocyst rate
Li et al.	China	2011–2013	Retrospective cohort study	Fresh	218	32.9 $\pm$ 4.1	32.9 $\pm$ 4.1	Age from 22 to 44 years; No indication of ICSI	Oocyte immaturity rate; available embryos
Liu et al.	China	2017–2019	Retrospective cohort study	Fresh	606	38.28 $\pm$ 2.35	37.97 $\pm$ 2.11	>35 years; <5 oocytes or >15 oocytes were recovered	FR; blastocyst formation rate; cleavage rate
M. Isikoglu et al.	Turkey	2015–2017	Randomized controlled trial	Fresh	138	30.45 $\pm$ 4.92	30.45 $\pm$ 4.92	Age <42 years; No TFF	FR; CPR; implantation and miscarriage rate
P.R. Supramaniam et al.	Britain	1991–2016	Randomized controlled trial	Fresh	1,376,454	18–50	18–50	Poor ovarian response (POR) cycles	Live birth (LB) per treatment cycle
Panagiotis et al.	Belgium	2009–2014	Retrospective cohort study	Both	4,891	34–38	34–38	Either IVF or ICSI for non-male factor infertility	2PN FR; embryo utilization rate; fresh LBR
Artini et al.	Italy	2007–2012	Retrospective cohort study	Fresh	425	38.23 $\pm$ 3.82	38.23 $\pm$ 3.82	Only one or two oocytes were retrieved	FR; cleavage rate; Implantation rate
Xi et al.	China	2009–2010	Retrospective cohort study	Fresh	406	36.1 $\pm$ 5.5	34.5 $\pm$ 4.6	More than three oocytes	FR; total fertilization failure; CPR
Biliangady et al.	India	2012–2017	Retrospective cohort study	Fresh	350	31.96 $\pm$ 4.1	30.71 $\pm$ 3.45	Age 25–35 years; normal ovarian reserve	FR; blastocyst formation rates; CRP; LBR
Tannus et al.	Canada	2012–2015	Retrospective cohort study	Fresh	745	41.2 $\pm$ 0.9	41.1 $\pm$ 0.9	Aged 40–43 years; underwent IVF treatments	LBR; FR; fertilization failure and embryo quality
Chamayou et al.	Italy	2011–2020	Retrospective cohort study	Fresh	211	33.9	33.9	Couples in which embryo culture was continued until day 5 were selected	Blastocyst rate
S Bhattacharya et al.	Britain	–	Randomized controlled trial	Fresh	435	31.6 $\pm$ 3.2	30.9 $\pm$ 4.1	<37 years; minimum acceptable semen characteristics	Implantation rate; pregnancy and fertilization rate
Tan et al.	China	2009–2011	Retrospective cohort study	Fresh	220	35.9 $\pm$ 5.1	34.7 $\pm$ 4.9	Patients with $\leq$ 5 oocytes were retrieved	FR; normal fertilization rate; cleavage rate
Dang et al.	Vietnam	2018–2019	Randomized controlled trial	Both	1,064	32.7 $\pm$ 4.6	32.7 $\pm$ 4.6	Undergone two or fewer previous IVF or ICSI	LBR
Li et al.	Australia	2009–2014	Retrospective cohort study	Both	21,072	34.6 $\pm$ 4.9	35.1 $\pm$ 4.6	At least one oocyte by either IVF or ICSI	Cumulative LBR
Zhu et al.	China	2016–2018	Retrospective cohort study	Both	659	41.9 $\pm$ 2.2	42.1 $\pm$ 2.6	Patients received mild stimulation for ovulation induction; female age $\geq$ 38 years	Cycle cancellation rate; pregnancy outcomes

Toplam döllenme başarısızlık oranının alt grup analizi

Farklı ülkelerdeki erkek dışı faktör olan hastaların alt grup analizinde ICSI ve IVF için toplam fertilizasyon başarısızlık oranları benzer bulunmuş ve ICSI'nin fertilizasyon başarısızlık oranının IVF'den üstün olmadığı bulunmuştur.

Kaliteli embriyo oranı

Birincil sonuç göstergelerine göre baz alınan çalışmalardan yapılan meta-analizde, ICSI ve IVF arasındaki iyi kalite embriyo oranı karşılaştırmasının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($P=0,15$) bulunmuştur (Şekil 3C).

MAKALE ÖZETİ

Kaliteli embriyo oranı alt grup analizi

Heterojenitenin büyük olması nedeniyle hastaların normal over rezerv fonksiyonuna sahip olup olmamasına göre, grup olarak oosit sayısı ≤ 5 ve normal oosit sayısına göre alt grup analizi yapılmıştır. ICSI ve IVF grupları arasında yumurta sayısı 5 ve altında olan grupta iyi kalite embriyo oranı açısından fark bulunmamıştır. Normal yumurta toplanan grupta iyi kalite embriyo oranı açısından ICSI ve IVF grupları arasında fark bulunmamıştır. Normal yumurta elde edilen grupta ICSI ve IVF arasında kaliteli embriyo oranı açısından fark olmadığı bulunmuştur.

İmplantasyon oranı

Ana sonuç göstergelerine göre incelenen çalışmaların meta-analizinin sonuçlarında, ICSI grubu IVF grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir implantasyon oranı farkının olduğu bulunmuştur (RR = 0,77, %95 GA [0,64–0,93], P = 0,005, **Şekil 3D**).

Gebelik sonuçlarının meta-analizi

Klinik gebelik oranı

Sonuçlarda (P = 0,06) hiçbir fark olmadığı bulunmuştur (Şekil 4A).

Klinik gebelik oranının alt grup analizi

Farklı ülkelerden Çinliler bir grup ve yabancılar bir grup olarak değerlendirilip karşılaştırıldığında, P değerleri >0.05 olarak bulunmuştur. Bu erkek faktörü olmayan infertilitesi olan hastalarda ICSI ve IVF sonrası taze embriyoların klinik gebelik oranlarının farklı ülkelerde benzer olduğunu göstermiştir.

Düşük oranları

Sonuçlar (P = 0,71 $>$ P = 0,05) şeklinde bulunmuştur (Şekil 4B). Bu da iki gruptaki düşük oranlarının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı, ICSI grubunun düşük oranının IVF grubundan farklı olmadığı bulunmuştur.

Düşük oranlarının alt grup analizi

Farklı ülkelerden Çinliler bir grup ve yabancılar bir grup olarak değerlendirilip karşılaştırıldığında, iki alt grup arasında düşük oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur.

Taze embriyo transferinde canlı doğum oranı

Sonuçlar (P = 0,13 $>$ P = 0,05) şeklinde bulunmuştur (Şekil 4C). Taze embriyo transferinin canlı doğum oranı karşılaştırıldığında ICSI grubu ile IVF grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur.

Taze embriyo transferinde canlı doğum oranının alt grup analizi

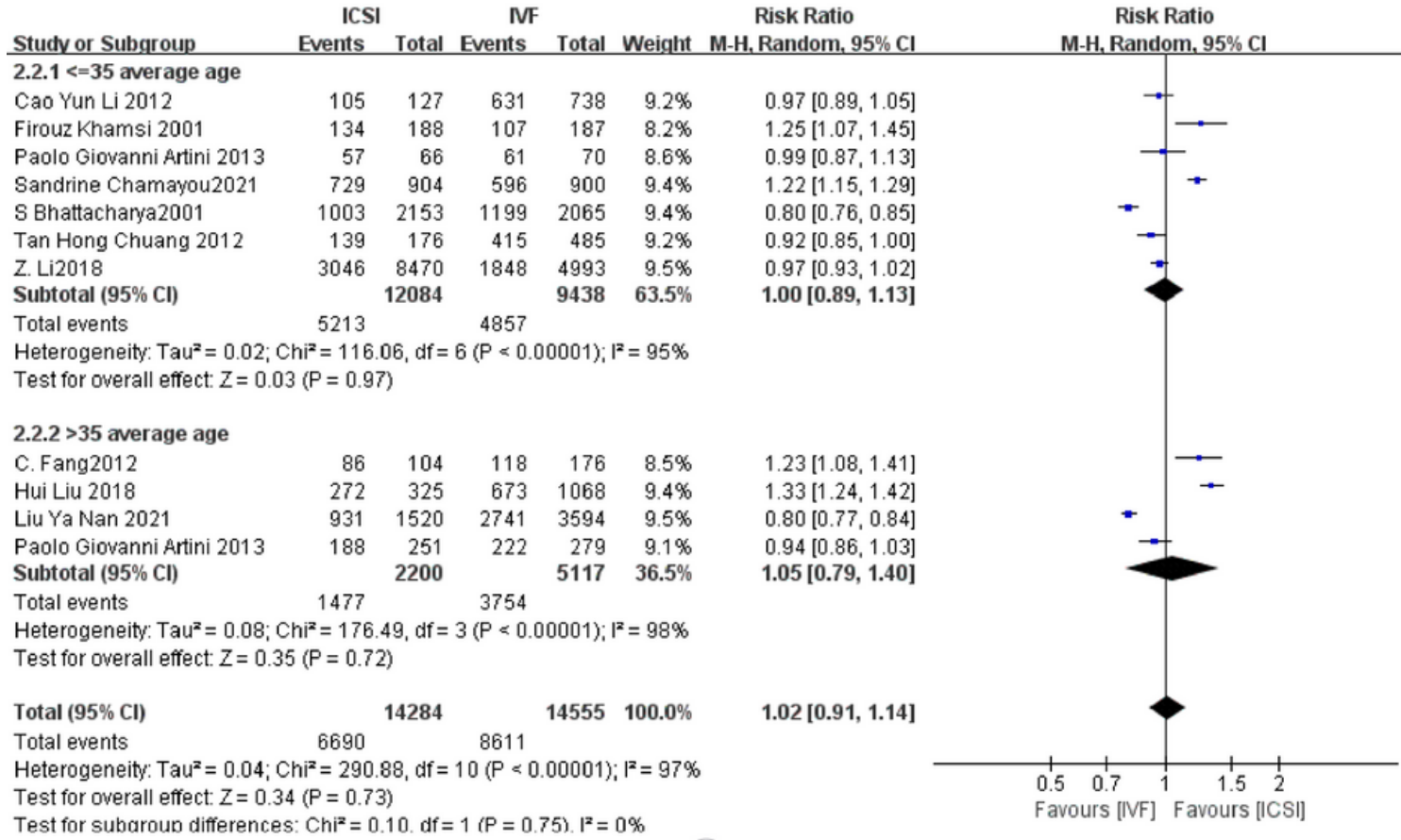
Alt grup analizi, yaş ortalamasına göre ≤ 35 ve >35 yaş grubu olmak üzere iki grup analizi yapılmıştır. Panagiotis çalışmasında taze embriyoları ve kümülatif canlı doğum oranlarını, farklı over yanıt kategorilerini ve farklı ortalama yaşlara göre analiz edilerek alt grupları farklı yaşlara göre gruplandırmıştır. Yaş ortalaması ≤ 35 olan grupta ICSI grubunda taze embriyo transferinin canlı doğum oranı, yaş ortalaması daha küçük olan grupta IVF grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Yaş ortalaması >35 olan grupta, ICSI'de taze embriyo transferinin canlı doğum oranı, IVF'ye göre daha yaşlı grupta istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ve RR değeri $0.80 < 1$ bulunmuş; IVF'de taze embriyo transferinin canlı doğum oranının ICSI grubuna göre üstün olduğunu göstermiştir. Erkek dışı faktör infertilitesi olan yaşlı hastalarla yapılan çeşitli çalışmalarda, bazı çalışmalar IVF'nin ICSI'ye göre daha yüksek canlı doğum oranlarının olduğunu göstermiştir.

Yenidoğan sonuçlarının meta-analizi

Erken doğum oranı

ICSI ve IVF grupları arasında istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır (P = 0,61 $>$ P = 0,05).

MAKALE ÖZETİ



Ek Şekil S1: Fertilizasyon oranlarının subgroup analizi

Düşük yenidoğan ağırlık oranı

ICSI ve IVF grubları arasında istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır ($P = 0.48 > P = 0.05$).

Duyarlılık analizi ve yayın yanlılığı

Duyarlılık analizleri, her sonuçta en büyük ağırlığa sahip çalışma hariç tutularak gerçekleştirilmiş ve hariç tutulan sonuçlar, toplam fertilizasyon oranı dışında daha önce tanımlandığı gibi stabilmiş; burada bu farkın nedenleri Juan-Enrique Schwarze'nin randomize paylaşım olma 49.813 ART siklusunda, 39.564 siklusa ICSI uygulaması ve 10.249 siklusa IVF uygulamasının ve ICSI'nin yalnızca prognozu en kötü olan veya IVF başarısızlığı öyküsü olan çiftlerde uygulanmasının yanlılığı katkıda bulunabileceği düşünülmüştür.

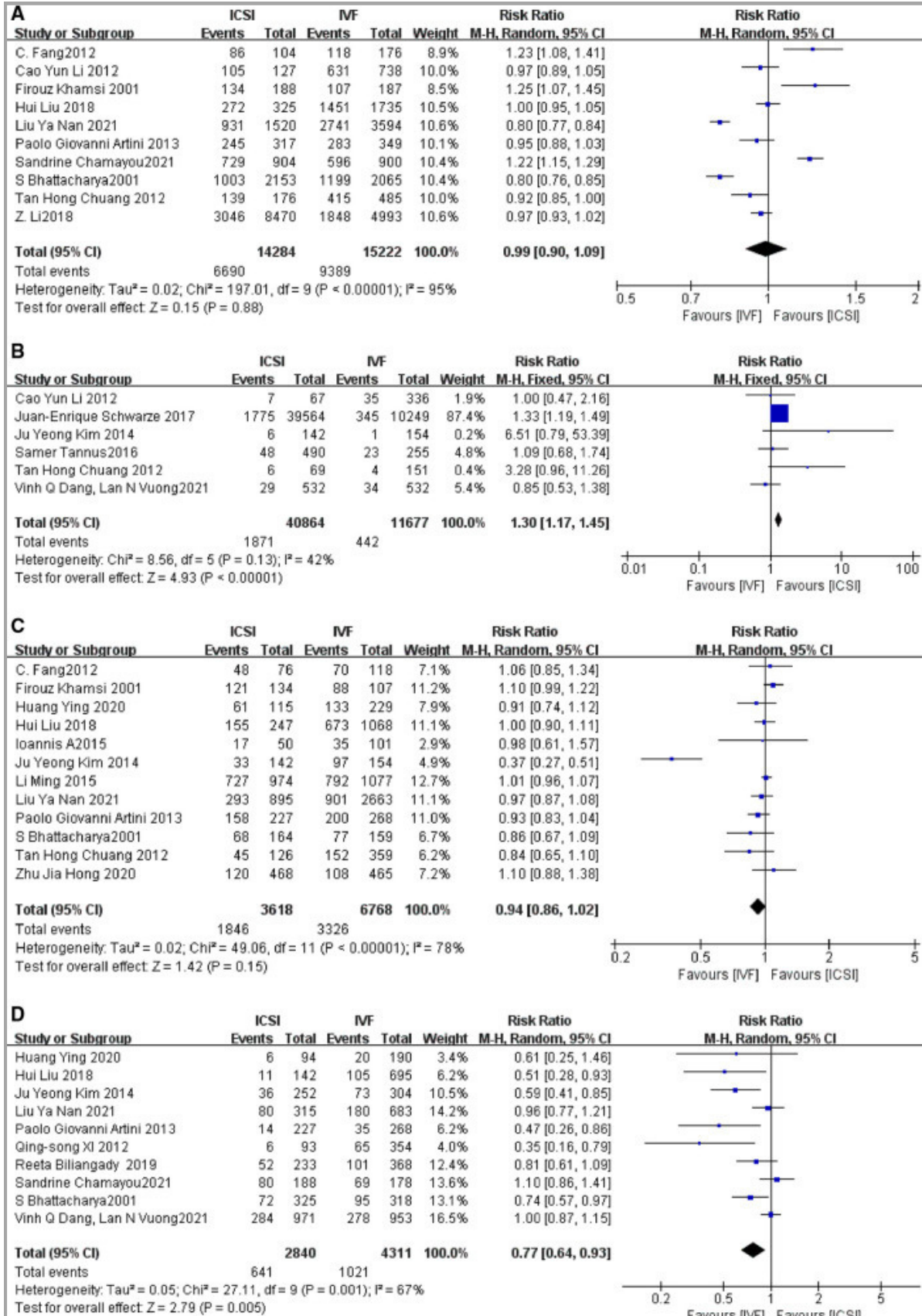
TARTIŞMA

Ana sonuçların özeti

Bu çalışmanın meta-analizinin sonuçlarında, dölleme oranı, toplam dölleme başarısızlık oranı, kaliteli embriyo oranı, taze embriyo implantasyonu klinik gebelik oranı, taze embriyo transferi canlı doğum oranı, düşük oranı, yenidoğan erken doğum oranı ve neonatal düşük doğum ağırlığı oranı ICSI ile tedavi edilenlerde IVF ile karşılaştırıldığında fark gözlenmemiştir. Ancak IVF'nin implantasyon oranı ICSI'den üstün olup, taze embriyo transferinin canlı doğum oranı alt grup analizinde, 35 yaş üstü tüp bebek yaptıranlarda canlı doğum oranından daha yüksek olduğu görülmüştür.

ICSI ile konvansiyonel IVF arasındaki tartış-

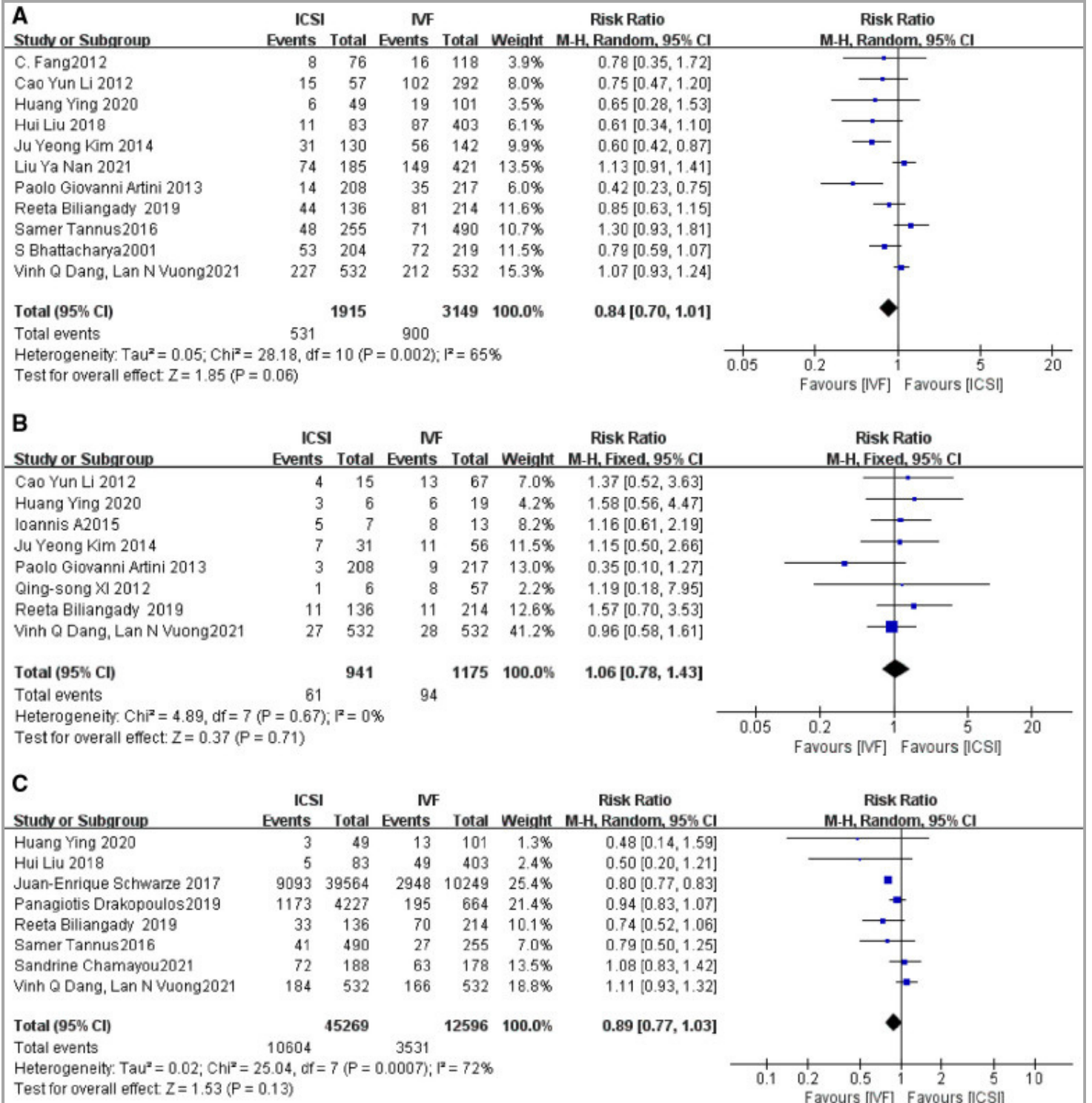
MAKALE ÖZETİ



Şekil 3:

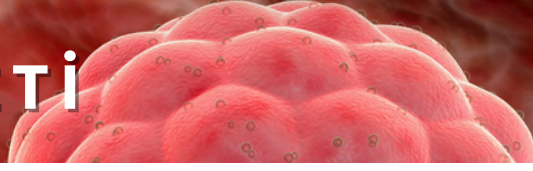
- A)** Fertilizasyon oranı
B) Toplam döllenme başarısızlığı oranı
C) Kalite embriyo oranı
D) İmplantasyon oranı

MAKALE ÖZETİ



Şekil 4: A) Klinik gebelik oranı
B) Düşük oranı
C) Taze embriyo transferinde canlı doğum oranı

MAKALE ÖZETİ



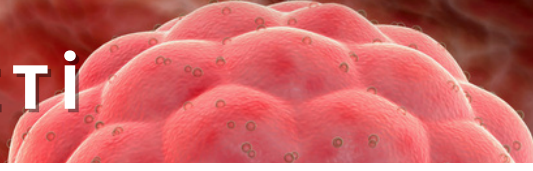
manın nedenleri şöyledir: ICSI'nin konvansiyonel IVF'ye göre avantajları; sperm seçimi açısından iyi morfolojik özelliklere sahip sperm seçimini kolaylaştırabilmesi ve operasyonda doğru bir şekilde zona pellusida'yı bypass edebilmesi ve döllenmiş yumurtaların döllenmesini arttırması, döllenme başarısızlık oranlarını önlemesi, potansiyel olarak kullanılabilir embriyoların kalitesini arttırmasıdır. Açıklanamayan infertilitesi ve zayıf yumurtalık yanıtı olan çiftler için ICSI ilk tercih olarak kabul edilir. Ancak ICSI'nin IVF'e üstünlüğü bulunamamıştır. Döllenme karmaşık, çok adımlı ve çok faktörlü bir süreçtir. Döllenme başarısızlığı, spermin zona pellusida bağlanması, gamet füzyonu, oosit aktivasyonu, sperm depolimerizasyonu gibi sürecin herhangi bir aşamasında ortaya çıkabilmektedir. IVF, doğal birleşmeye en yakın döllenme şeklidir.

Zayıf yumurtalık yanıtı durumunda, ICSI için daha olgun MII evresindeki oositlerin seçilmesi, zayıf yumurta kalitesine bağlı olarak döllenme oranını artırabilir; ancak ICSI'nin fertilizasyon oranı açısından IVF'den üstün olmamasının olası mekanizması, ICSI'nin oositte mekanik hasara neden olarak fertilizasyon başarısızlığına yol açmasıdır. Buna karşılık, oosit yumurtalık kompleksinin kültürde bozulmadan kaldığı, döllenmeden sonraki 16-18 saatte oosit olgunlaşmasını ölçen geleneksel IVF analizleri, daha fazla oositin olgunlaşmasına ve döllenmesine olası bulmaktadır. Bu çalışmanın meta analizinde ICSI yapılan yaşlı kadınlardan oluşan grupta fertilizasyon oranlarının iyileşmemesinin nedeni olarak, dahil edilen çalışmaların çoğunun retrospektif olması ve infertilitenin daha karmaşık nedenleri olan veya prognozu en kötü olan hastaların ICSI alması olabileceği düşünülmektedir. Birçok klinik çalışma, ICSI ile döllenme oranlarının IVF'ye göre daha yüksek olduğu sonucuna varmıştır; dolayısıyla döllenme oranlarının araştırılması sürekli klinik araştırma gerektirir. IVF'nin ICSI'ye göre daha yüksek implantasyon oranının, oosite zarar vermeyen spermin doğal seçimiyle de ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Klinik gebelik oranı, düşük oranı ve canlı doğum oranı üzerine yapılan çalışmalarda, ne IVF ne de ICSI'nin döllenmiş yumurtaların gelişim potansiyeli üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı ve düşük kaliteli oositlerin döllenmesine rağmen oositlerin içsel gelişim potansiyelinin embriyolojik gelişim potansiyelini belirlediği görülmüştür. Kötü kalite oositlerin ICSI ile normal döllenebilmelerine rağmen embriyoların yüksek kaliteli embriyolara ve canlı doğumlara doğru ilerleme sağlayamadıkları bilinmektedir. Bu nedenle ICSI klinik gebelik oranı, düşük oranı ve canlı doğum oranı açısından IVF' den üstün değildir. ICSI ve IVF'nin neonatal sonuçları benzerdir ve VQ'nun randomize kontrollü çalışmasında ICSI ve IVF alan kişi sayısı hem 532 iken hem de düşük neonatal kilo oranı ve erken doğum oranları benzer bulunmuştur, bu da ICSI'nin ve IVF'nin yenidoğanlar üzerinde daha az etkisi olduğunu göstermiştir. ICSI'nin güvenlik tartışması ile ilgili olarak, en-jekte edilen sperm keyfi olarak seçilmektedir, ICSI operasyonu zona pellusida bağlanmasını ve oosit füzyon adımlarını tamamen göz ardı etmekte ve optimal olmayan sperm, istenmeyen genetik özelliklerin aktarılmasına yol açarak genomik veya fenotipik anormalliklere yol açabilmektedir. Embriyologlar sperm fenotipik özellikleri hakkında öznel bir görüşe sahiptir ve spermin genetik kalitesini bilmezler ; bu da spermin genetik kalitesi düşük olunca veya sperm yüzeyine bakteri ve virüs gibi eksojen materyallerin yapışması ile enjeksiyon sırasında sperm ile birlikte oosit sitoplazmasına enjekte edilmesine ve anöploidi oluşma olasılığının artmasına neden olabilmektedir. Bu nedenle ICSI'nin güvenliğini araştırmak için daha fazla klinik araştırmaya ihtiyaç vardır.

ICSI, yetersiz yumurtalık rezervi (POR), azalmış yumurtalık rezervi (DOR) ve erkek faktörsüz infertilite durumlarında düşük oosit verimini yönetmek için bir strateji olarak önerilmiştir. Ya-

MAKALE ÖZETİ



zarlar tarafından 10 çalışma dahil edilmiş ancak IVF ve ICSI arasında fertilizasyon oranları ve klinik gebelik oranları gibi sonuçlarda tutarsızlıklar görülmüştür. Üç çalışma karşılaştırma için ART'nin altın standardı olan kümülatif canlı doğum oranını seçmiş; yalnızca bir çalışma IVF için ICSI'ye göre daha üstün sonuç göstermiş, birinde fark bulunamamış ve biri kümülatif canlı doğum oranının fertilizasyon yönteminden bağımsız olduğunu bulmuştur.

Bazı çalışmalar, endometriozisli hastalarda fertilizasyon oranlarının düşük olduğunu, çünkü ekstrakte edilen oositlerin in vitro olarak kolayca olgunlaşmayabileceğini, değişen morfolojiye ve düşük sitoplazmik mitokondriyal içeriğe sahip olabileceğini göstermiştir. Bu nedenle ICSI bu hastalarda önerilmektedir. Ancak çalışmalar aynı zamanda IVF ve ICSI kullanımı arasında sonuçlarda çok az fark olduğunu da ortaya koymuştur. Bazı araştırmalar, açıklanamayan infertilitesi olan kadınlarda tespit edilen anti-sperm antikorlarının oluşumu gibi otoimmün bozuklukların üreme çağındaki çiftleri de etkilediğini bulmuştur. Zona pellusida'ya sperm penetrasyonunu engelleyen ve tüp bebek başarısızlığına neden olan durumlarda ICSI'nin ASA'nın yarattığı sorunların üstesinden gelebileceği ortaya çıkarılmıştır. Diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında, Haas'ın randomize kontrollü çalışmasının sonucuna benzer şekilde bu çalışmanın meta-analizinin sonuçları; ICSI ve IVF arasında fertilizasyon oranları ve kaliteli embriyo oranları açısından anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir. Erkek dışı faktör infertilitesi olan yaşlı hastalarda gebelik oranlarını karşılaştıran bir meta-analiz, ICSI'nin 38 yaş üstü kadınlarda fertilizasyon oranları açısından IVF'den üstün olmadığını göstermiştir. Ting, ICSI ve IVF arasında; klinik gebelik oranları, implantasyon oranları ve canlı doğum oranları açısından hiçbir fark olmadığını belirtmiştir. Ancak bu meta-analizde, 35 yaşın üzerindeki erkek faktörlü infertil hastalarda im-

plantasyon oranı ve canlı doğum oranı açısından ICSI ve IVF arasında anlamlı farklılık gösterilmiştir. Kylie, erkek faktörü olmayan infertilitesi olan hastalarda IVF ile fertilizasyon oranlarının, klinik gebelik oranlarının ve canlı doğum oranlarının ICSI grubuna göre daha yüksek olduğu sonucuna varmıştır. ICSI ve IVF arasındaki farkları göstermek için daha fazla klinik araştırmaya ihtiyaç vardır.

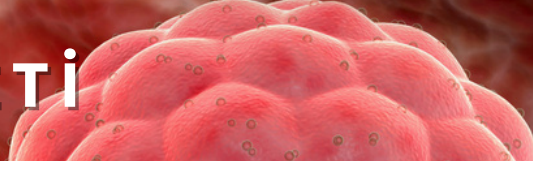
Bu çalışmanın sınırlamaları

ICSI ve IVF karşılaştırması için sadece taze embriyoların seçilmiş olması, dondurulmuş embriyoların sonuç göstergelerinin çalışılmamış olması, sonuç göstergelerinin hala eksik olması ve çalışma bulgularının iyileştirilmesi gerektiği bu çalışmanın sınırlılıklarıdır. Ayrıca bu çalışmaya daha az randomize kontrollü çalışma ve daha fazla retrospektif kohort çalışması dahil edilmiş olması ve bazı çalışmaların randomizasyon, gizleme ve körleme yöntemlerinin netleştirilmemiş olması daha fazla heterojenliğe yol açmıştır. Yanlılığın kaynağının dahil edilen literatürün eşit olmayan kalitesi de olabileceği düşünülmüştür. Bu nedenle çalışmaların sonuçlarını doğrulamak için çok sayıda randomize kontrollü çalışmaya hâlâ ihtiyaç vardır.

SONUÇ

Mevcut meta-analiz, erkek faktör olmayan infertilitesi olan hastalarda ICSI ile IVF'nin embriyoloji laboratuvar sonuçları, gebelik sonuçları ve neonatal sonuçları üzerine odaklanmış ve ICSI uygulamasının etkinliği ve güvenliği araştırılmıştır. ICSI tedavisi ile IVF karşılaştırıldığında fertilizasyon oranı, tam fertilizasyon başarısızlık oranı, iyi kalitede embriyo oranı, taze embriyo implantasyonu klinik gebelik oranı, düşük oranı, taze embriyo transferi canlı doğum oranı ve erken neonatal doğum oranı ve düşük neonatal ağırlık oranı farklı bulunmamıştır. Ancak IVF'nin implantasyon oranı ICSI'den daha iyi bulunmuş,

MAKALE ÖZETİ



taze embriyo transferinin canlı doğum oranının alt grup analizinde 35 yaş üstü kişilerde IVF'nin canlı doğum oranının daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu çalışmanın avantajları ise dahil edilen çalışmaların son 20 yıla ait olması, meta-analiz sonuçlarının güvenilirliğini sağlamak için geniş bir periyoda ve geniş toplam örneklem büyüklüğüne sahip olması ve erkek olmayan faktörlü hastalarda perinatal ve neonatal sonuçların klinik karşılaştırmalarının dahil edilmesi ve daha derinlemesine bir ICSI çalışması olmasıdır.

MAKALE ÖZETİ

Review

> Reprod Med Biol. 2023 Jul 11;22(1):e12524. doi: 10.1002/rmb2.12524.

eCollection 2023 Jan-Dec.

IVM of human immature oocytes for infertility treatment and fertility preservation

Ri-Cheng Chian ¹, Jian-Hua Li ², Jin-Ho Lim ³, Hiroaki Yoshida ⁴



Hazırlayan:

Uzm. Dr. Hilal Nişva LEVENT

İstanbul Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi

Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezi

İnfertilite Tedavisi ve Fertilitenin Korunması için İnsan İmmatür Oositlerin İn Vitro Maturasyonu

ÖZET

İn vitro matürasyon (IVM) tekniği ile binlerce sağlıklı bebek doğar, ancak başarı oranı elde edilen immatür oositlerin kaynağına göre farklılık gösterir. Bu makalede literatür temel alınarak immatür oositlerin IVM'sinin klinik uygulaması özetlenmiştir.

İmmatür oositlerin elde edilmesi ve kültür süreci ile birlikte çeşitli IVM protokolleri bulunmaktadır. İmmatür oositler kadınlardan hazırlık sürecinde foliküler stimülasyon hormonu (FSH), insan koryonik gonadotropini (hCG), FSH ve hCG'nin bir kombinasyonu kullanılarak ya da hiçbiri kullanılmadan elde edilir. IVM tekniği ile başarılı gebelik oranları elde edilen immatür oosit sayısı ile paralellik gösterir. İmmatür oositlerin IVM'si kültür koşullarıyla çok yakın ilişkilidir, ancak IVM ortamının iyileştirilmesiyle henüz belirgin ilerleme kaydedilememiştir. Bu yüzden IVM tekniğinin geliştirilmesi devam etmektedir.

Sonuç olarak IVM tekniği infertil kadınlarda ve doğurganlığın korunmasında yararlı bir tekniktir. İmmatür oositlerin IVM'si ile kombinlenen hafif stimülasyonlu IVF, standart IVF tedavisine iyi bir alternatiftir.

MAKALE ÖZETİ

1-GİRİŞ

Oosit matürasyonunun tanımı, sitoplazmik matürasyonla beraber mayotik bölünmenin metafaz-II (M-II) aşamasına ilerlemesidir(nükleer matürasyon). İn vivo ortamda LH artışı, germinal vezikül (GV) aşamasından M-II aşamasına kadar oosit matürasyonunu tetikler. İn vitro ortamda immatür oositler, antral foliküllerden toplanıp uygun kültür ortamında M-II aşamasına olgunlaştırılabilir. İnsan immatür oositlerin in vitro matürasyonu (IVM), ilk olarak 1930'larda denen ve gerçekleştirilen bir tekniktir. Bununla birlikte, insan immatür oositlerini kullanan IVM nin çığır açan çalışması 1960'larda gerçekleştirilmiş ve in vitro ortamda matür oositlerle insan için in vitro fertilizasyon (IVF) tekniği oluşturulmuştur.

Her ne kadar çalışmalar IVM tekniği ile binlerce sağlıklı bebek doğduğunu gösterse de başarı oranı elde edilen immatür oositlerin kaynağına bağlı olarak oldukça farklıdır. IVM uygulanması planlanan hasta seçimi önemlidir ve yalnızca antral folikül sayısı yüksek olanlar tedavi için uygun gruptur. Bu derlemenin amacı IVM tekniğinin klinik uygulamalarına ilişkin görüşleri paylaşmaktır.

2-İNSAN İMMATÜR OOSİTLERİN KAYNAĞI

İnsanlarda transkripsiyon, oosit gelişiminin son basamaklarında durur ve fertilizasyon ile gerçekleşen embriyonik genom aktivasyonu gelişimi devam ettirir. Oositler yalnızca depolandıkları mRNA ile erken embriyonik gelişiminde gerekli yeni proteinleri sentezleyebilir. Bu nedenle, matür ve haploid oosit oluşabilmesi için gelişim sırasında anneye ait mRNA'nın uygun şekilde depolanması kilit noktadır.

IVM özellikle polikistik over (PCO) veya polikistik over sendromu (PCOS) ile ilişkili infertilitesi olan kadınlar için etkilidir çünkü bu grup kadınların overlerinde daha fazla antral folikül

bulunur. Bu grup gonadotropin kullanımıyla over stimülasyonuna duyarlıdır ve normal over yapısı olan kadınlara kıyasla over hiperstimülasyon sendromu (OHSS) riski daha yüksektir. İmmatür oositler, FSH, hCG, FSH ve hCG'nin bir kombinasyonu kullanılarak ya da hiçbiri kullanılmadan elde edilebilir. IVM tekniği ile başarılı gebelik oranları aynı zamanda elde edilen immatür oosit sayısı ile da ilişkili görünmektedir.

2.1. Hazırlanmamış (non-primed) overlerden elde edilen immatür oositler

IVM'nin ilk denendiği hasta grubu PCO ve PCOS'lu kadınlar olmuştur. İmmatür oositler foliküler ve luteal fazda 2-10 mm çapındaki foliküllerden aspire edilmiştir. Elde edilen oositlerin tümü GV aşamasında ve matürasyon oranı nispeten düşük saptanmıştır; bu da başlangıçta IVM tekniğinin infertilite tedavisindeki başarısının düşük olduğunu düşündürmüştür. Devamında yapılan çalışmalar, mayotik kompetensin sadece folikül büyüklüğüne değil aynı zamanda menstrual döngünün evresine bağlı olduğunu bildirmiştir. Dolayısıyla oositlerin kalitesi ve matürasyon oranlarının luteal faz ya da foliküler fazdaki foliküllerden elde edilen immatür oositlerle karşılaştırıldığında farklı olduğunu göstermiştir.

Sonuç olarak foliküllerin boyutu ve fazı, içerdikleri immatür oositlerin kalitesi ve matürasyon potansiyeli açısından önemlidir. Bu da kadının yaşıyla doğrudan ilişkilidir. İn vivo matür oositlerin kalitesi belirli bir yaştan sonra (>35 yaş) düşer ve başarılı bir YÜT etkileyen önemli bir faktördür. IVM tekniği kullanılarak başarılı tedavi önündeki temel engel, yüksek kalitede immatür oosit elde etme sürecidir. Yüksek kaliteli immatür oositlerle doğru hasta grubuna IVM uygulandığında klinik sonuçlar, standart IVF tedavisi ile aynı olabilir.

2.2. Hazırlanmış (primed) overden elde edilen immatür oositler

İn vivo ortamda oositin mayotik bölünmesinin yeniden aktivasyonu, ovulasyon öncesi LH artışı

MAKALE ÖZETİ

ile gerçekleşir. LH piki nükleer matürasyonu GV' den M-II aşamasına ilerlemesini tetikler. Tüp bebek tedavisinde oosit mayozunun ilerlemesini sağlamak için kadınlara genellikle hCG ya da LHRH agonisti verilir. LH artışı olmadan büyük boyuttaki preovulatuvar foliküllerden toplanan oositlerin çoğunun immatür fazda (GV) olacaktır. Bir diğer IVM tekniği ise immatür oosit toplanmasından önce hastayı FSH ve/veya hCG ile tedaviye hazırlamaktır. Daha önce de belirtildiği gibi IVM teknolojisiyle başarılı gebelik oranı, elde edilen immatür oosit sayısı ile yakın ilişkilidir. FSH ile hazırlama, immatür oositlerin belirgin şekilde kalitesini ve matürasyon oranını artırır. Foliküler ya da luteal faz başlangıcında FSH hazırlığı ile daha fazla sayıda folikül gelişimi ve elde edilen immatür oositlerin in vitro ortamda matürasyonunu arttırdığı görülmüştür.

HCG hazırlığı ile ilgili yakın zamanda yapılan büyük ölçekli retrospektif çalışmalarda, hazırlık yapılmayan gruba göre oosit nükleer matürasyon oranı ve hızının artmış olduğu ancak klinik gebelik açısından anlamlı bir fark olmadığı; gruplar arasında düşük ve canlı doğum oranlarının benzer olduğu sonucuna varmışlardır. İmmatür oosit toplanmasından önce hCG hazırlığının IVM tedavisinin klinik sonuçlarında belirgin etkisi olmadığını gösterse de klinik sonuçların birçok faktörden etkilendiği bilindiğinden kilit nokta, hCG hazırlığının oosit matürasyon oranını ve hızını iyileştirerek gebelik oranının potansiyel olarak arttırabilmesidir.

Bir diğer görüş kombine FSH & hCG hazırlığı ile daha iyi bir sonucun elde edilebileceği ve tek başına FSH hazırlığı ya da tek başına hCG hazırlığının klinik sonuçlar üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı şeklindedir. Son zamanlarda IVM sikluslarında hastalara 3 gün FSH 100 IU/gün ve ardından hCG 10 000 IU verildiği, ilk transfer sonrası canlı doğum oranının %36,5 olduğu rapor edilmiştir. Sonuçta IVM'nin antral folikül sayısı yüksek olan hasta grubunda OHSS riskini de ortadan kaldırarak diğer IVF tedavilerine etkili bir alternatif olduğunu göstermiştir.

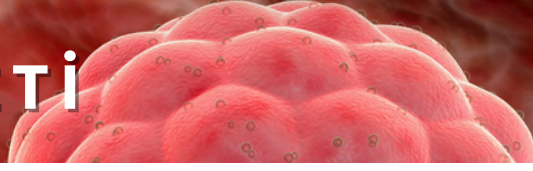
2.3. Over dokusundan veya obstetri & jinekoloji ameliyatları sırasında elde edilen immatür oositler

Başlangıçta insan IVM tekniği ameliyat sırasında overlerden çıkarılan dokulardan elde edilen immatür oositler kullanılarak geliştirilmiştir. Bu immatür oositlerden ilk IVM bebekleri doğmuştur. Siklusun farklı fazlarında elde edilen immatür oositlerin IVM sonrası gerçekleşen fertilizasyon ve embriyonik gelişimi olumsuz etkilemediği görülmüştür. Obstetrik ve jinekolojik cerrahi dokulardan elde edilen immatür oositler, genç kadınlarda doğurganlığın korunması olanağını sağlar.

Günümüzde vitrifikasyon tekniğiyle, oosit kriyoprezervasyonunun etkinliği canlılık ve gebelik oranları ile kanıtlamış olup, IVF tedavisi için taze oositlerle karşılaştırılabilecek canlı doğum oranları elde edilmektedir. Bununla birlikte immatür oositlerin IVM'den önce mi yoksa sonra mı dondurulması gerektiği önemli bir konudur. GV evresindeki oositlerin yapısı nedeniyle kriyoprezervasyonunun, MII evresindeki olgun oositlere kıyasla, dondurma işleminden kaynaklanan zararı azaltılabileceği öne sürülmüştür. Teorik olarak, GV evresindeki oositlerin kullanımı, poliploidi ve anöploidi riskini ortadan kaldırır çünkü kromatinler, profaz-I'in diploten evresinde diffüz yapıda olup iğ depolimerizasyonunu önleyen nükleer membran ile çevrelenmiştir. Ancak GV evresindeki oositlerin donma-çözme sonrası matürasyon oranı ve hızının önemli derecede azalması ve M-II aşamasında vitrifikasyon yapılan oositlerde canlılık oranında belirgin farklılık olmaması sebebiyle IVM'dan sonra kriyoprezervasyon tercih edilmelidir.

C/S operasyonu sırasında 95 kadına immatür oosit toplama işlemi uygulanarak sezaryen sırasında alınan oositlerin çoğunun in vitro matürasyon kapasitesine sahip olduğunu ve fertilizasyon devamında iyi kalitede blastokist aşamasına getirilebileceğini göstermiştir. Bu şekilde immatür oosit toplanması ve ardından IVM, sezaryen ile doğum yapan kadınlarda doğurganlığın

MAKALE ÖZETİ



korunması için iyi bir seçenek sağlayabilir. Aynı zamanda, IVM ve vitrifikasyonun takip ettiği prosedürle, ihtiyacı olan infertil kadınlara bağış için potansiyel bir oosit bankası kaynağı olabilir.

Over dokusunun kriyoprezervasyonu, prematür over yetmezliği (POF) riski taşıyan prepubertal dönem hastalar ve zaman kısıtlaması ya da kontrendikasyonlar nedeniyle tedavi alamayan kanser hastaları için doğurganlığın korunmasında tercih edilen yöntemdir. Ancak over dokusunun kriyoprezervasyonu ile yalnızca primordial ve primer foliküller dondurulur. İmmatür oosit toplanması ve ardından bu oositlerin IVM ardından vitrifikasyonunu, doğurganlığın korunması için daha iyi bir seçenek olabilir.

3-İNSAN İMMATÜR OOSİTLERİ İÇİN IVM MEDYUMLARI

Oosit in vitro maturasyonu kültür koşullarından derinden etkilenir. Bikarbonat ile tamponlanmış ve çeşitli serumlar (proteinler), vitaminler, antioksidanlar, gonadotropinler (FSH ve LH), insülin, büyüme faktörleri ve steroid içeren çeşitli kültür ortamları, immatür oosit IVM araştırmalarında ve klinik uygulamalarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Gonadotropinler, büyüme faktörleri, insülin ve kortizol gibi endojen ve eksojen sinyaller, immatür oositin mayozunu ve devamında folikülogenezi düzenler. IVM medyumlarının içeriklerini ve temel bileşenlerin fonksiyonlarını açıklayan birçok makale mevcuttur. Bu derlemede yaygın olarak kullanılan takviyelerden ziyade foliküler sıvı-mayoz aktive eden sterol (FF-MAS) ve diğer bazı faktörler üzerinde durulacaktır. FF-MAS'ın memeli foliküler sıvıda yüksek konsantrasyonlarda bulunması, mayozun kontrolünde rol oynadığını düşündürür. Yapılan çalışmalarda, kültür ortamına FF-MAS eklenmesiyle doz bağımlı olarak mayoz bölünmenin yeniden başlamasını tetiklediği saptanmıştır. Ayrıca IVM ortamına FF-MAS eklenmesinin oosit nükleer ve sitoplazmik matürasyon senkronizasyonunu arttırdığı da gösterilmiştir.

Bununla birlikte başka bir çalışmada, FF-MAS içeren IVM medyumun insan immatür oositlerinin in vitro matürasyonu ve embriyonik gelişim açısından sonuçlarını iyileştirmede, aynı zamanda elde edilen embriyolarda yüksek oranda kromozom anomalileri rapor edilmiştir. Sonuç itibarıyla IVM ortamına FF-MAS eklenmesi ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Birçok çalışma IVM ortamına eklenen melatonin, mitokondriyal fonksiyonu koruyarak insan immatür oositlerinin sağlıklı embriyo gelişimini destekleyebileceğini göstermektedir.

Yayınlarda oositlerin IVM'unda kullanılan farklı kültür ortamları ve takviyelerden etkilendiğini göstermesine rağmen, hangi içeriklerin in vitro oosit matürasyonu ve kalitesini arttırdığı hala belirsizdir. Ortak görüş; immatür oosit için optimal IVM medyumunun, matür oosit içeren foliküler sıvı içeriğine benzer olmasıdır.

4-IVM PROTOKOLLERİ

Yukarıda tartışıldığı gibi immatür oositlerin kaynağı ve kültür sistemi IVM tekniğinin en önemli özellikleridir. Hastaların daha iyi hazırlanması, oosit kültür sisteminin optimize edilmesi ve kabul edilebilir klinik sonuçlar elde etmek amacıyla IVM protokollerinde iyileştirmeler yapılmıştır. Elde edilen immatür oositlerin kaynağına ve kültür sürecine bağlı olarak şu şekilde gruplanabilir;

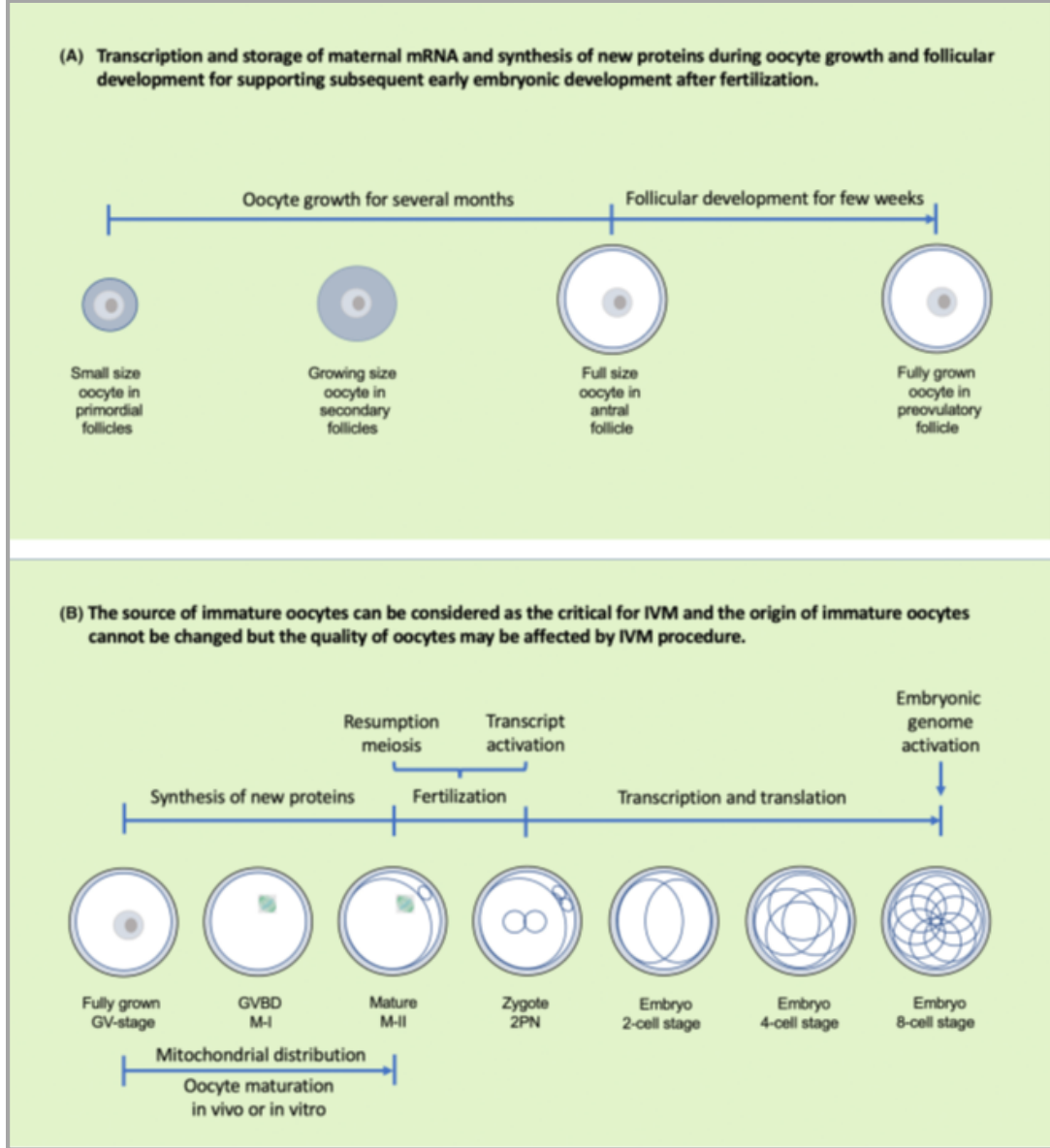
a) FSH ve/veya hCG protokolleri ile hazırlanmış veya hazırlanmamış IVM

b) Uzamış kültür protokolleri olan veya olmayan IVM.

4.1. FSH ve hCG hazırlığı protokolü olmadan IVM

Bu immatür oositler için klasik IVM protokölüdür. Bu tedavide kadınlara herhangi bir gonadotropin verilmemektedir. Bu protokol jinekolojik cerrahi ile elde edilen dokularda ve PKOS'lu kadınlarla denenmiştir. İmmatür oositlerin GV

MAKALE ÖZETİ



Şekil 1: İnsan oosit büyümesi ve matürasyonu

A) İnsan oosit büyümesi, foliküler gelişimin başladıktan sonra birkaç ay boyunca devam eder. Transkripsiyon oosit büyümesinin son evresinde durur ve oosit ileride erken embriyonik gelişim boyunca yeni proteinleri sentezlemek için yalnızca depolanan mRNA'yı kullanabilir. Bu nedenle oosit büyümesi sırasında anneye ait mRNA'nın uygun şekilde depolanması, olgun ve haploid oositler oluşturmak üzere nükleer matürasyonun kilit noktasıdır. **B)** Oosit büyümesi sırasında birçok mRNA depolanır ve mayoz bölünme tekrar başladığında yeni proteinler sentezlenir. Maternal mRNA'lar ve RNA bağlayıcı proteinler esas olarak oositlerde mitokondri etrafında biriktirilir ve oosit matürasyonu sırasında mitokondriyal dağılım değişebilir. Maternal transkripsiyon fertilizasyon ile aktive edilir ve translasyon erken embriyonik gelişim sırasında da meydana gelebilir. Ancak insan embriyonik genomu yalnızca 8 hücreli aşamada aktive olur. Bu nedenle immatür oositlerin kaynağı in vitro matürasyon için kritik öneme sahiptir.

MAKALE ÖZETİ

evresinden olgun M-II evresine gelmesi için en az 30 saat in vitro kültüre edilmelidir.

4.2. FSH hazırlığı protokolü ile IVM

Bu protokolde amaç, FSH stimülasyonu ile foliküllerin boyutunu artırarak daha fazla sayıda immatür oosit eldesi dolayısıyla in vitro matürasyon ve embriyonik gelişim oranını arttırmaktır. Ancak FSH hazırlığının dozu veya süresi konusunda fikir birliği yoktur. Birçok çalışmada, siklusun 2. veya 3. gününden başlayıp 3-6 gün boyunca günlük 150 IU FSH uygulamasının ardından siklusun 7.-10. günlerinde hCG uygulaması olmadan oosit toplanması şeklinde uygulanmıştır.

4.3. hCG hazırlığı protokolü ile IVM

IVM'de hCG hazırlığının ilk başarılı uygulaması 1999 yılında PCOS'lu kadınlardan oosit toplanmasından 36 saat önce 10 000 IU'luk tek doz ile gerçekleştirilmiştir. Bu grupta hCG hazırlığının immatür oosit toplamadan önce oosit matürasyonunun hızlandığı gösterilmiştir. hCG hazırlığı ile daha çok sayıda matür oosit ve embriyo gelişimi mümkündür. Her ne kadar PKOS'lu kadınlardan immatür oosit toplanmasından önce hCG hazırlanmasıyla ilgili bazı tartışmalar olsa da, hCG hazırlığının oosit matürasyon oranını ve hızını arttırarak daha iyi klinik sonuçlar elde edildiğine dair şüphe yoktur.

4.4. FSH ve hCG hazırlığı protokolü ile IVM

Yakın zamanda yapılan büyük retrospektif bir çalışmada, PKOS'lu 921 kadının IVM tedavisinde FSH hazırlığı ile tek doz hCG enjeksiyonu uygulanmış ve oosit matürasyon oranı %71 bulunmuştur. Bir yıl boyunca bir IVM siklusundan elde edilen kümülatif canlı doğum oranı %33,4 olarak rapor edilmiştir.

Başka bir çalışmada, 919 kadında FSH ve hCG hazırlığı ile IVM sikluslarıyla standart IVF kullanımını araştırmış ve ikisi arasında kümülatif canlı doğum oranının karşılaştırılabilir olduğunu göstermiştir (%39,3'e karşı %49,8).

4.5. Uzamış kültür protokolü olmadan IVM

Bu protokolde kaynağına bakılmaksızın elde edilen tüm immatür oositler OPU sonrası 24-48 saat boyunca in vitro ortamda uygun medyuma kültüre edilir. Son zamanlarda IVM işleminin embriyoların kalitesini etkilemediği ve in vivo matür oositlere göre embriyoların anöploidi oranını arttırmadığı rapor edilmiş olup, bu da embriyoların anöploidi oranının kadının yaşıyla korele olduğunu gösterir.

4.6. Uzamış kültür protokolü ile IVM

IVM'de elde edilen immatür oositlerin nükleer ve sitoplazmik matürasyonunun senkronize olmayabileceği düşüncesiyle uzamış kültür süresi ile yeni bir protokol önerilmiştir: bifazik IVM veya kapasitasyon-IVM (CAPA) olarak da adlandırılan bu protokol iki basamaktan oluşur: ilk basamakta IVM öncesi süreçte oositin mayotik ilerlemesini durdurmak, oosit-kümüls hücreleri iletişimini korumak ve oosit gelişim yeterliliğinin kazanılması hedeflenir. Bu amaçla oosit GV aşamasında iken 24 saat boyunca cAMP ve cGMP modülatörleri, c-tipi natriüretik peptid (CNP) ve 3-izobütil-1-metil-ksantin (IBMX) eklenen medyuma kültüre edilir. İkinci basamakta ise oositin mayotik yeniden başlamasını ve matürasyonu indüklenir.

PKOS'lu kadınlarda yapılan çalışmalarda standart IVM ile uzamış kültür protokolü karşılaştırıldığında oosit matürasyon oranı ve klinik gebelik oranında iyileşme, aynı zamanda oosit dejenerasyon oranında azalma görülmüştür. Ayrıca uzamış kültür protokolü ile doğan çocukların fiziksel ve zihinsel gelişimlerinde herhangi bir anormallik olmadığı bulunmuştur. Dezavantaj olarak uzamış kültür protokolünde immatür oositlerin toplamda 54 saat kültüre edilmesi gösterilebilir (inhibisyon için 24 saat, matürasyon için 30 saat).

5- IVM TEKNOLOJİSİNİN GELİŞTİRİLMESİ

Naturel siklus IVF tedavisinin başarı oranını

MAKALE ÖZETİ

arttırmanın in vivo matür ve immatür oosit birlikte toplanması ile mümkün olabileceği görülmektedir. Dominant folikülden matür oositler ve küçük foliküllerden immatür oositlerin tümü toplanarak, immatür oositler in vitro ortamda olgunlaştırılıp daha fazla sayıda embriyo elde edilince gebelik şansı büyük ölçüde arttırılabilir. Seçilmiş hasta gruplarında naturel siklus IVF tedavisi ile IVM kombinasyonu ile klinik gebelik oranı embriyo transferi başına yaklaşık %45-50'ye ulaşabilir.

Ayrıca yakın tarihli bir çalışma dominant folikülün varlığı veya ovulasyonunun, küçük foliküllerden alınan immatür oositlerin gelişim ve implantasyon kapasitesini önemli ölçüde etkilemediğini göstermiştir. Böylece, naturel siklus IVF tedavisiyle IVM tedavi kombinasyonunun, over stimülasyonu olmayan kadınlar için umut verici bir tedavi seçeneği olduğunu gösterir.

Hafif stimülasyon ya da naturel siklus IVF tedavisinin amacı, tedavi risklerini en aza indirerek daha güvenli ve hasta dostu protokoller geliştirmektir. Gebelik sonuçları açısından standart IVF kadar etkili aynı zamanda daha güvenli, daha iyi tolere edilen ve daha ucuz olduğundan, tüm klinik senaryolarda hafif stimülasyon ve naturel siklus IVF tedavisi akılda tutulmalıdır.

Klomifen Sitrat (CC)'ın düşük doz gonadotropinlerle birlikte kullanıldığı hafif stimülasyon iyi prognoza sahip hastalar için bir seçenek olarak düşünülebilir.

Modifiye naturel siklus veya hafif stimülasyon ile IVF'nin IVM tedavisiyle birleştirilmesi için bir protokol geliştirilmiştir (Şekil 2). Ön verilerimiz, modifiye naturel siklus IVF'nin veya hafif stimü-

lasyon ile IVF'nin IVM tedavi yaklaşımıyla birlikte etkinliğini ortaya koymuştur.

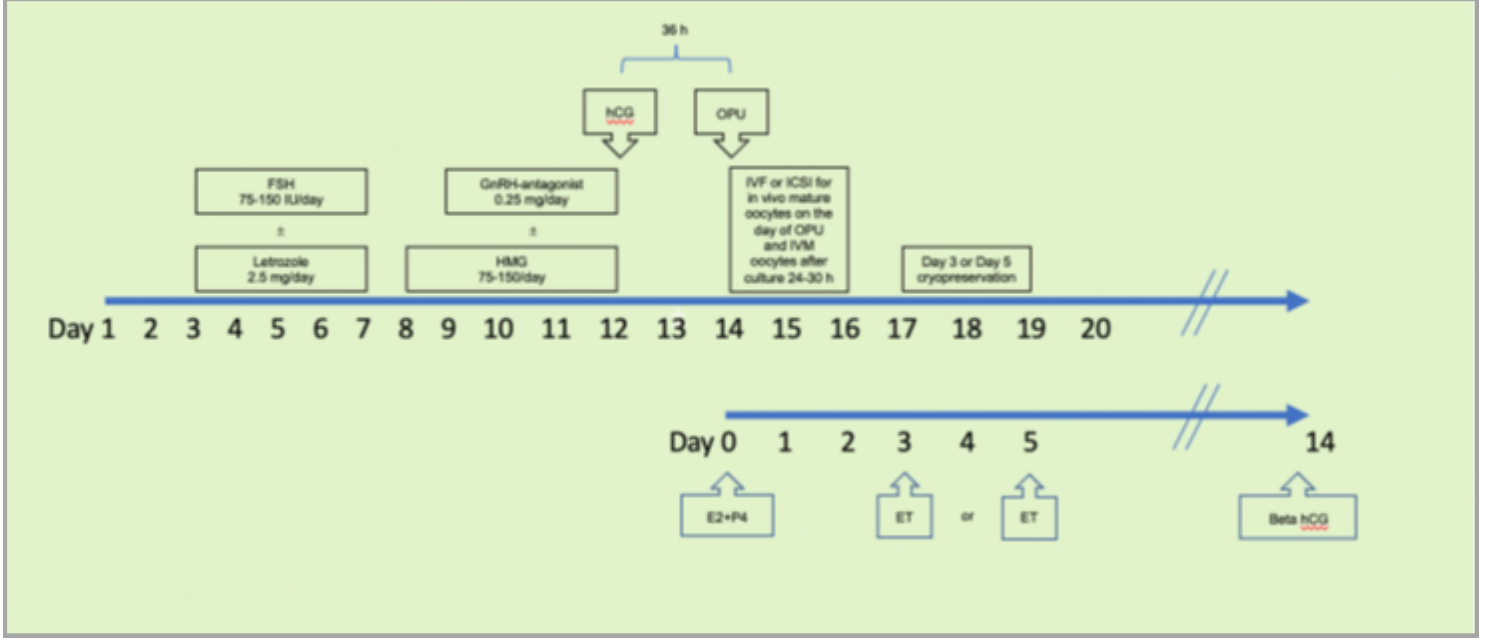
6-SONUÇ

IVM tekniği, infertil kadınlar ve doğurganlığın korunması için potansiyel olarak yararlı bir tekniktir. IVM; in vivo ortamda tamamen büyümüş ancak olgunlaşmamış oositlerin in vitro ortamda farklı aşamalarındaki matürasyon sürecini kapsar. İmmatür oositlerin kaynağı IVM için kritik öneme sahiptir. Foliküllerin boyutu ve evresinin yanı sıra, oositlerin kalitesi de kadının yaşıyla doğrudan ilişkilidir. Oosit matürasyonunun kilit noktası; gelişim sırasında anneye ait mRNA'nın uygun şekilde depolanmasıdır, böylece mayoz bölünme sonucu olgun ve haploid oosit elde edilebilir. Çünkü erken embriyonik gelişimi destekleyecek yeni proteinleri sentezlerken yalnızca depolanan mRNA'yı kullanabilir.

İmmatür oositler, FSH, hCG veya hem FSH hem de hCG kombinasyonu kullanılarak veya kullanılmadan hazırlık sonrasında kadınlardan elde edilebilir. IVM tekniği ile başarılı gebelik oranları elde edilen immatür oosit sayısı ile yakın ilişkili olup oositlerin kaynağı ve kültür süreci ile ilgili çeşitli IVM protokolleri önerilmiştir. Her ne kadar IVM kültür koşullarından derinden etkilenirse de, henüz belirgin bir iyileştirme yapılamamıştır.

İmmatür oositlerin IVM'si ile kombinlenen naturel siklus ya da hafif stimülasyonlu IVF protokolünün klinik uygulaması günümüzde gelişmeye devam etmektedir. Bu tedavi yaklaşımı başlangıç için optimal olduğundan, standart IVF sikluslarına uygulanabilir bir alternatif olarak kabul görmektedir.

MAKALE ÖZETİ



Şekil 2: Modifiye naturel siklus veya hafif stimölasyon ile IVF'nin IVM ile birlikte immatür oosit tedavi protokolü. **E2:**estradiol, **ET:** embriyo transferi, **ICSI:** intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu, **IVF:** in vitro fertilizasyon, **IVM:** in vitro matürasyon, **OPU:** oosit toplama, **P4:** progesteron.

HABERLER

1) TUBİD'in 2.Tüp Bebek ve İnfertilite Derneği kongresi 28 Eylül-1 Ekim tarihleri arasında Kıbrıs Elexus otelde gerçekleştirildi.



2) UTCD'nin 10. Üreme Tıbbi ve Cerrahisi Derneği kongresi 1-5 Kasım tarihleri arasında Antalya Nirvana Cosmopolitan Otel ve Kongre Merkezinde gerçekleştirildi.



3) TSRM'nin 11.Üreme Sağlığı ve İnfertilite kongresi 16-19 Kasım tarihleri arasında Antalya Sueno Hotels Deluxe Belek'de gerçekleştirildi.



HABERLER

4) Adana Şehir Hastanesi ÜYTE Merkezi 19 Eylül 2023 tarihinde iki kadın hastalıkları ve doğum uzmanı, biri doçent olmak üzere üç tıbbi histoloji ve embriyoloji uzmanı, iki biyolog, iki laboratuvar teknikeri, altı hemşire, dört sekreter ve bir yardımcı personeli ile bölge halkına hizmet vermeye başlamıştır.



5) Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi ÜYTE Merkezi 3 Kasım 2023 tarihinde açılmıştır. Bir kadın hastalıkları ve doğum uzmanı, iki tıbbi histoloji ve embriyoloji uzmanı, üç laboratuvar teknikeri, üç hemşire, iki sekreter ve iki tane yardımcı personel ile hizmet vermeye başlamıştır.



HABERLER

6) Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi ÜYTE Merkezi 20 Kasım 2023'de açılmış olup iki kadın hastalıkları ve doğum uzmanı, iki tıbbi histoloji ve embriyoloji uzmanı, iki biyolog, bir laboratuvar teknikeri ve dört hemşire ile bölge halkına hizmet vermeye başlamıştır.

