

## Fertilitenin Korunması

## Fertility Preservation

Nermin AKDEMİR 

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

## ÖZ

Fertilitenin korunması; Kemoterapi, radyoterapi, cerrahi gibi tıbbi müdahaleler, nononkolojik diğer nedenlerden dolayı, fertilitenin devamlılığını sağlayabilmek için, gonad hücreleri (oosit ya da sperm), dokularının (Over, Testis) gonadotoksisite maruziyetinden korunmasıdır. Güncel olarak fertilitenin korunması için en sık kullanılan metotlar; embriyo kriyoprezervasyonu, sperm ve oosit kriyoprezervasyonu, radyoterapi öncesi overin transpozisyonudur. Yumurtalık dokusu dondurma, GnRH analog kullanımı, Testiküler doku kriyoprezervasyonu ve izole Spermatogonyal kök hücre transplantasyonu, xenotransplantasyon ve invitro sperm matürasyonu üzerinde çalışmaların devam ettiği diğer metotlardır. Fertilite Koruyucu yaklaşımlarla ilgili hastaların yeterli düzeyde yönlendirilmesi, hasta ve hekimlerinin, toplumun konu hakkında bilgi ve farkındalığının artırılması, önemi giderek artan güncel bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Üremenin korunması, Overin Transpozisyonu, radyoterapi, over dokusunun dondurulması, Oosit dondurulması, GnRH, testis doku dondurulması ve saklanması, izole spermatogonyum hücre nakledilmesi

## ABSTRACT

Gonad cells (oocyte or spermatozoon) and tissues (ovary, testicle) are protected from gonadotoxic exposure to ensure the continuity of fertility due to medical interventions such as chemotherapy, radiotherapy, surgery, and the other non-oncological reasons. Depending on the progress of the cancer treatment, an increasing rate of patient survival has led to an increased importance of the fertility preservation concept. The currently used methods for fertility preservation are cryopreservation of the embryo, cryopreservation of the sperm and oocytes, ovarian transposition before radiotherapy, ovarian tissue freezing, GnRH analogue use, testicular tissue cryopreservation, and isolated spermatogonial stem cell transplantation, xenotransplantation, and some other methods of ongoing sperm maturation. Fertility patients and physicians are increasingly aware of the importance of protecting patients, increasing the knowledge and awareness of the society about the subject, and that this is an increasing contemporary problem.

**Keywords:** Fertility preservation, ovarian transposition, radiotherapy, ovarian tissue freezing, cryopreservation of oocytes, GnRH, testicular tissue cryopreservation, and isolated spermatogonial stem cell transplantation

## Giriş

Üremenin korunması, fertilitenin devamlılığını sağlayabilmek için; oosit ya da spermiler ile Over- ya da embriyonun saklanması ya da overlerin gonadotoksisite maruziyetinden korunmasıdır. Kadın ve erkeğin üreme kapasitesinde azalma riski yaratabilecek her durum, fertilitenin korunması için bir endikasyondur. Sosyal nedenlerle doğurganlığını erteleme isteği ve kanser üremenin korunması için yapılan hasta başvurularındaki en sık nedenlerdir (1).

2006'da, "Onkofertilite" terimi, kemoterapi, radyasyon veya cerrahinin bir sonucu olarak kısırlıkla yüz yüze gelebilecek kanserli kişiler için, üreme geleceği üzerine odaklanan yeni bir alt uzmanlık olarak tanımlandı. Onkofertilite hastaları pediatrik, ergen ve genç erişkin yaşam evrelerini içine almakta olup, hastalar 39 yaş ve altındadır (2-4).

Kanser tedavindeki gelişmelere bağlı olarak, hastaların sağkalım oranlarının gittikçe artması beraberinde üremenin korunması kavramının önemini artırmıştır. Kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi gibi tıbbi müdahalelerin yumurtalık rezervine olumsuz etkileri vardır ve prematür over yetmezliği ve infertiliteye neden olabilir. Bununla birlikte, sosyal, ekonomik veya teknik engellerden dolayı, tüm hastaların yalnızca bir kısmı fertilitenin korunma için konsültasyona sevk edilebilmektedir (5).

Doğurganlığın korunması kanser hastaları ile sınırlı değildir. Kansere benzer şekilde, kemoterapi veya radyoterapi ile tedavi edilen bazı otoimmün ve hematolojik sistemik hastalıklar da vardır (6). Fertilite koruyucu yaklaşımlarla ilgili hastaların yeterli düzeyde yönlendirilmesi, hasta ve hekimlerinin, toplumun konu hakkında bilgi ve farkındalığının artırılması, önemi giderek artan güncel bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Üreme Endokrinologları, Medikal ve Cerrahi Onkologlar,

**Cite this article as:** Akdemir N. Fertility Preservation. Bezmalem Science 2018; 6: 143-6.

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Nermin AKDEMİR, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye E-mail: drnerminakdemir@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received : 25.01.2017  
Kabul Tarihi / Accepted: 12.06.2017

©Telif Hakkı 2018 Bezmalem Vakıf Üniversitesi - Makale metnine www.bezmalemscience.org web sayfasından ulaşılabilir.  
©Copyright 2018 by Bezmalem Vakıf University - Available online at www.bezmalemscience.org

Ürologlar, Hematologlar, Genel Cerrahlar, Aile Hekimleri ve ilgili diğer branşların iletişim halinde olabileceği, multi-disipliner çalışan merkezlere ihtiyaç giderek artmaktadır. Bu derlemede üremeyi koruyucu tedavi yaklaşımları konusunda güncel bilginin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

### Fertilitenin Korunması İçin Uygulanan Güncel Tedaviler

Fertilitenin korunması için en sık kullanılan yöntem embriyo kriyoprezervasyonudur. Bunu oosit kriyoprezervasyonu, yumurtalık dokusu dondurma ve diğer yöntemler takip etmektedir.

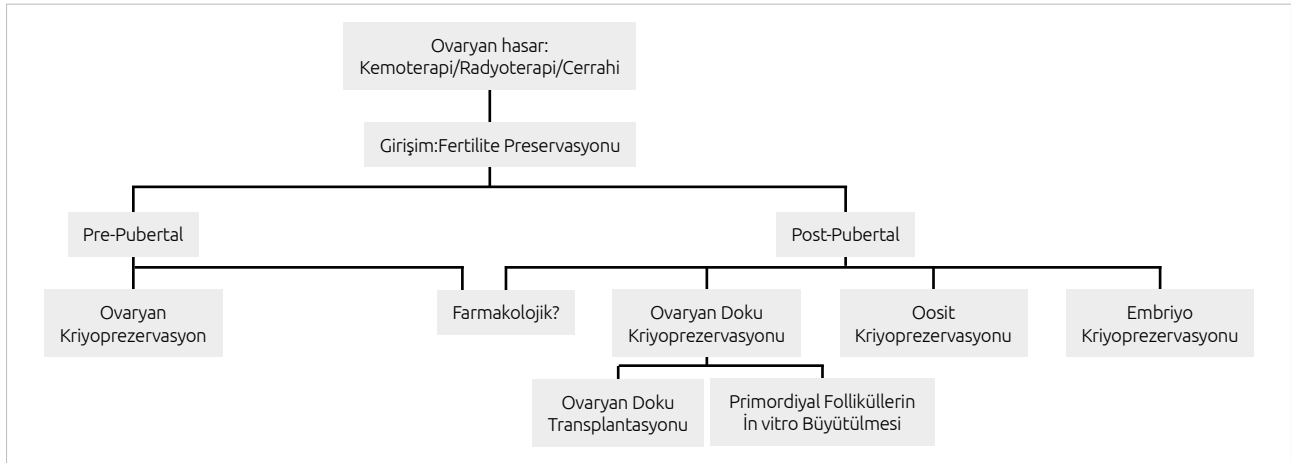
Fertilitenin korunması seçenekleri için basitleştirilmiş bir şema Şekil 1’de yer almaktadır (5).

### Embriyo Kriyoprezervasyonu (Dondurulması)

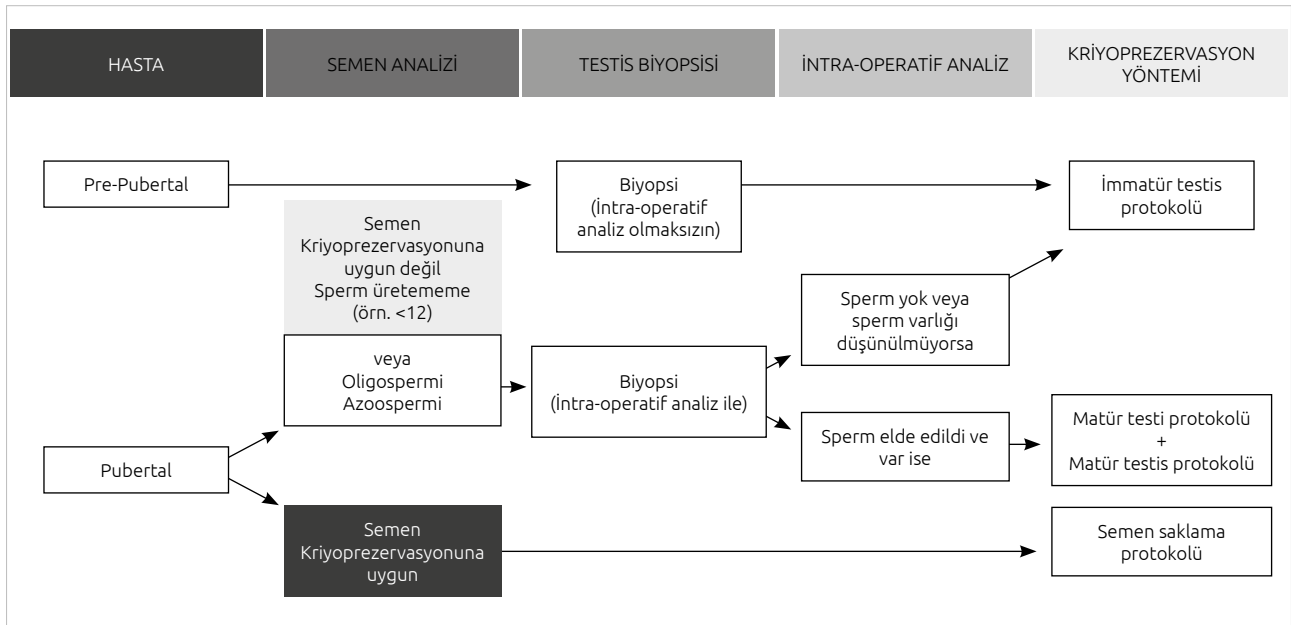
Fertilite koruyucu yaklaşımlar içinde günümüzde, başarı ve güvenilirliği ispatlanmış, en sık kullanılan metottur. Partner

veya donör sperme ihtiyaç duyulması çocuk ve adolesan popülasyonda bu yöntemin kullanımını kısıtlamaktadır (3, 5, 7).

Konvansiyonel yardımcı üreme teknikler (YÜT) uygulamalarında, menstrüasyonun ilk günlerinde başlatılan kontrollü ovaryan stimülasyon tedavisi için yaklaşık 2 haftalık bir zaman gereklidir. Üstelik başvuran kadınlar menstrual sikluslarının herhangi bir döneminde olabildiklerinden, bu süre 6 haftaya kadar uzayabilmekte ve bazı hastalar bu durum kanser tedavisinde gecikmeye neden olacağı endişesiyle fertilite prezervasyonundan vazgeçmektedir. Güncel literatürde ovarian stimülasyona menstrual siklusun herhangi bir döneminde güvenli ve etkin bir şekilde başlanabileceğine ait çalışmalar mevcuttur. Stimülasyon süresinin uzaması ve toplam gonadotropin dozunun fazla olmasına karşın, elde edilen oosit sayısı ve kalitesi açısından fark yoktur. Bu seçenek gonadotoksik tedavi alacak olan reproduktif dönemdeki tüm hastalarla tartışılmalıdır (7).



Şekil 1 . Kadınlarda fertilitenin korunması seçenekleri için basitleştirilmiş bir şema (5)



Şekil 2 . Erkeklerde fertiliten korunması için kullanılan güncel yöntemler (3)

### Oosit Kriyoprezervasyonu (Dondurulması)

Partner gerekliliği olmadığı için, evli olmayan ya da embriyo dondurmaya etik ve dini yönlerden uygun bulmayan hastalarda ilk seçenektir (8). Oosit dondurma işlemidaha önceden deneysel olarak kabul edilirken, 2013 yılında Amerikan Üreme Endokrinolojisi Derneği (ASRM) tarafından yayınlanan bülten ile artık deneysel değil, üremenin korunması endikasyonu olan hastalara rutin olarak sunulması gereken bir yöntem olarak kabul edilmiştir (9). Oosit dondurma için yavaş dondurma ya da vitrifikasyon yöntemi kullanılabilir de vitrifikasyon yönteminin başarısının daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar son yıllarda artmaktadır. Bu yöntemde, başarı oranını etkileyen en önemli faktör yumurta dondurulurken hastanın yaşı ve dondurulan oosit sayısı ve kalitesidir. Çözülen yumurta sayısı ve dondurma yöntemine göre her yaş için canlı doğum oranları farklıdır. Otuz yaşında, 6 tane çözülecek oositi olan bir kadının canlı doğum ihtimali %10,5 iken 40 yaşında, 6 oositi olan kadının canlı doğum ihtimali %5,4'tür (10).

### Over Dokusu Kriyoprezervasyonu (Dondurulması)

Over dokusunun dondurulup saklanması yöntemi özellikle puberte öncesi dönemde olan ya da radyoterapi veya kemoterapinin geciktirilmemesi gereken, seçili hastalarda seçenek olarak sunulmaktadır. Ayrıca over dokusu dondurmak teoride de çok fazla follikülü saklamak ve hormonal fonksiyonun da korunması için etkili bir yöntem gibi gözükmektedir (11).

Over dokusu kriyoprezervasyonu cerrahi işlem gerektirir. Kanser tedavisi öncesi laparoskopik veya laparotomi ile tek overin veya overin bir bölümünün alınarak, alınan dokudan kalınlığı 0,3-2 mm olacak şekilde kortikal şeritler hazırlanmasıdır. Bu küçük parçalar slow-freezing veya vitrifikasyon yöntemlerinden birisi ile dondurularak saklanır. Dokunun çözülmesi ve nakli yıllar sonra gerçekleştirilebilir (12). İnsanda yumurtalık dokusunun oto transplantasyonundan sonraki ilk canlı doğum 2004'te Donnez ve ark. (13) tarafından bildirilmiştir. 2011'de dünya genelinde 13 canlı doğumla Kriyoprezervasyonlu yumurtalık dokusunun 2013'te de 60 tekrar nakilden sonra 24 canlı doğumun gerçekleştiği bildirilmiştir (14, 15). Bu uygulamanın dondurulmuş dokuda bulunabilecek malign hücrelerin tekrar implante edilme ya da rekürrens neden olma gibi riskleri bulunabilir. Özellikle lösemi ve lenfoma gibi hematolojik kanserlerde overde malign hücre bulunma riski vardır. Transplantasyon sonrası iskemi gelişip, greftin fonksiyon görmemesi ihtimali de diğer bir risktir (16).

Güncel olarak over dokusu dondurma yöntemi deneysel bir yöntemdir. İki cerrahi girişim gerektiren zahmetli bir prosedürdür. Etkinlik, güvenilirlik ve sonuçları ile ilgili veriler yetersizdir, bu konuda daha çok çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır. Ancak seçili hasta gruplarında faydalı gibi görünmektedir. Prosedürün bu konuda deneyimli ekip tarafından gerçekleştirilmesi de başarıyı arttıran önemli etkenlerdendir.

### Overin Transpozisyonu

Pelvik maligniteleri olan ve pelvik ışınlama gerektiren hastalarda, radyasyonun gonadotoksik etkisinden overleri koru-

mak için, overlerin yerinin radyasyon alanından cerrahi olarak uzaklaştırılması işlemidir. İlk önce 1958'de laparotomi ile yapılan prosedür, günümüzde laparoskopik ve robotik teknikler kullanılarak da gerçekleştirilmektedir. İşlem radyoterapiden hemen önce yapılır (17). Pelvik radyasyon sonrası, yumurtalık DNA'sında ciddi hasar ve iyatrojenik over yetmezliği, erken menopoz, uzun süreli hormon replasman tedavisigereği ve infertilite gibi sorunlarla karşılaşmak mümkündür. Radyoterapi öncesi overin transpozisyonu yapılarak, over fonksiyonları %70 oranında korunabilmektedir (18).

### GnRH Analogları Kullanımı

Kemoterapi sırasında GnRH analoglarının kullanımı fertilitite korunması konusuna yönelik son stratejiler arasında yer almaktadır. Ancak bu yaklaşımın, kemoterapi hasarına karşı over dokusunu koruyup korumadığına dair yapılan randomize kontrollü çalışmalarda sonuçların uyumlu olmadığı, tartışmalı olduğu ve bu konuda daha çok araştırma yapılması gerektiği vurgulanmaktadır (19). Prevention of Early Menopause Study (POEMS) (20), çalışmasında, kemoterapi sırasında GnRH analoglarının kullanımının over yetmezliği insidansında azalma, gebelik oranlarında artış, hastalısız ve genel sağ kalımda belirgin bir artış olduğu belirtilmiş ancak etkisi net açıklanamamıştır (20). Prevention of Menopause Induced by Chemotherapy (PROMISE) (21) isimli randomize kontrollü çalışmada kemoterapi sırasında Triptorelin ve Goserelin kullanımının ovaryan yetmezlik gelişimini anlamlı şekilde azalttığı gözlenmiştir (21). POEMS çalışmasında sadece kemoterapi alan hastalarda ovaryan yetmezlik %22 hastada gelişirken kemoterapi ile birlikte GnRH agonisti alan grupta bu oran %8'e kadar istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşmüştür. PROMİSE çalışmasında ise bu oran benzer şekilde %8,9 ve %25,9 şeklindedir (21).

Bu konu ile ilgili yakın zamanda insan over dokusu üzerinde yapılan bir çalışmada, GnRH kendi reseptörlerine bağlandığı ancak anti-apoptotik mekanizmaları aktive etmediği ve over dokusunu siklofosamid ve cisplatin gibi gonadotoksik kemoterapi ajanlarına karşı korumadığı gösterilmiştir (3, 21, 22). Randomize kontrollü çalışmaların sonuçları çelişkili olduğu için, GnRH analoglarının kemoterapi ile birlikte kullanımıyla overlerin baskılanması güvenilirliği ile ilgili yeterli kanıt yoktur. Bu nedenle GnRH agonistleri deneysel bir fertilitite koruma metodu olarak kabul edilmekle birlikte, hastalarda kemoterapiye bağlı aşırı menstrüel kanama olmakta, bu nedenle diğer durumlar için koruyucu olarak uygulanması önerilmektedir (22).

### Erkek Hastalarda Sperm ve Testis Dokusunun Kriyoprezervasyonu

Testisler de kemoterapötik ajanlar ve radyoterapinin etkisi ile negatif etkilenebilmekte ve spermatogenez bozulmaktadır. Sperm kriyoprezervasyonu adölesan erkeklerde fertilitite koruma amaçlı ilk seçenektir. Kemoterapi, spermde DNA hasarını artıracığından tedavi öncesi işlem yapılmalıdır (3). Prepubertal dönemde; sperm elde edilmesinin mümkün olmadığı durumlarda uygulanabilen deneysel tedaviler; testiküleri

doku kriyoprezervasyonu ve izole spermatogonyal kök hücre transplantasyonu, xenotransplantasyon ve invitro sperm matürasyonudur. Puberte sonrası erkeklerde ise; sperm kriyoprezervasyonu, testiküler sperm ekstraksiyonu ve kriyoprezervasyonu: Perkütan epididimal sperm aspirasyonu, testiküler sperm aspirasyonu ve mikroepididimal sperm aspirasyonu ile cerrahi olarak sperm elde edilmesidir ve elde edilen örneğin dondurularak saklanmasıdır (3, 21, 22). Erkeklerde fertiliten korunması için kullanılan güncel yöntemler Şekil 2'de gösterilmiştir (3).

---

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Çıkar Çatışması:** Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazar bu çalışma için finansal destek almadığını beyan etmiştir.

---

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the author.

**Financial Disclosure:** The author declared that this study has received no financial support.

## Kaynaklar

1. TSRM Klavuzu-4. Üremenin korunması. Kasım 2015.
2. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, Mariotto AB, Kramer JL, Rowland JH, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 271-89. [CrossRef]
3. Picton HM, Wyns C, Anderson RA, Goossens E, Jahnukainen K, Kliesch S, et al; ESHRE Task force on fertility preservation in severe diseases. A European perspective on testicular tissue cryopreservation for fertility preservation in prepubertal and adolescent boys. *Hum Reprod* 2015; 30: 2463-75. [CrossRef]
4. Waimey KE, Duncan FE, Su HI, Smith K, Wallach H, Jona K, et al. Future directions in oncofertility and fertility preservation: A Report from the 2011 Oncofertility Consortium Conference. *J Adolesc Young Adult Oncol* 2013; 2: 25-30. [CrossRef]
5. Bedoschi G, Oktay K. Current approach to fertility preservation by embryo cryopreservation. *Fertil Steril* 2013; 99: 1496-502. [CrossRef]
6. Gidoni Y, Holzer H, Tulandi T, Tan SL. Fertility preservation in patients with non-oncological conditions. *Reprod Biomed Online* 2008; 16: 792-800. [CrossRef]
7. Boots CE, Meister M, Cooper AR, Hardi A, Jungheim ES. Ovarian stimulation in the luteal phase: systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet* 2016; 33: 971-80. [CrossRef]
8. Pfeifer S, Goldberg J, Lobo R, Thomas M, Pisarska M, Widra E, et al. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation in patients undergoing

- gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. *Fertil Steril* 2013; 100: 1214-23. [CrossRef]
9. Pfeifer S, Goldberg J, McClure R, Lobo R, Thomas M, Widra E, et al. Practice Committees of American Society for Reproductive Medicine. Society for Assisted Reproductive Technology. Mature oocyte cryopreservation: a guideline. *Fertil Steril* 2013; 99: 37-43. [CrossRef]
10. Cil AP, Bang H, Oktay K. Age-specific probability of live birth with oocyte cryopreservation: an individual patient data meta-analysis. *Fertil Steril* 2013; 100: 492-9. [CrossRef]
11. Dittrich R, Hackl J, Lotz L, Hoffmann I, Beckmann MW. Pregnancies and live births after 20 transplantations of cryopreserved ovarian tissue in a single center. *Fertil Steril* 2015; 103: 462-8. [CrossRef]
12. Meirou D, Roness H, Kristensen SG, Andersen CY. Optimizing outcomes from ovarian tissue cryopreservation and transplantation; activation versus preservation. *Hum Reprod* 2015; 30: 2453-6. [CrossRef]
13. Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, Jadoul P, Pirard C, Squifflet J, et al. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2004; 364: 1405-10. [CrossRef]
14. Donnez J, Dolmans MM, Pellicer A, Diaz-Garcia C, Sanchez Serrano M, Schmidt KT, et al. Restoration of ovarian activity and pregnancy after VOL. 103 NO. 2 / FEBRUARY 2015 467 Fertility and Sterility® transplantation of cryopreserved ovarian tissue: a review of 60 cases of reimplantation. *Fertil Steril* 2013; 99: 1503-13. [CrossRef]
15. Donnez J, Dolmans MM. Preservation of fertility in females with haematological malignancy. *Br J Haematol* 2011; 154: 175-84. [CrossRef]
16. Gracia CR, Sammel MD, Freeman E, Prewitt M, Carlson C, Ray A, et al. Impact of cancer therapies on ovarian reserve. *Fertil Steril* 2012; 97: 134-40. [CrossRef]
17. Gubbala K, Laios A, Gallos I, Pathiraja P, Haldar K, Ind T. Outcomes of ovarian transposition in gynaecological cancers; a systematic review and meta-analysis. *J Ovarian Res* 2014; 7: 69. [CrossRef]
18. Mossa B, Schimberni M, Di Benedetto L, Mossa S. Ovarian transposition in young women and fertility sparing. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19: 3418-25.
19. Turner NH, Partridge A, Sanna G, Di Leo A, Biganzoli L. Utility of gonadotropin-releasing hormone agonists for fertility preservation in young breast cancer patients: the benefit remains uncertain. *Ann Oncol* 2013; 24: 2224-35. [CrossRef]
20. Gerber B, Ortmann O. Prevention of Early Menopause Study (POEMS): is it possible to preserve ovarian function by gonadotropin releasing hormone analogs (GnRH)? *Arch Gynecol Obstet* 2014; 290: 1051-3.
21. Del Mastro L, Boni L, Michelotti A, Gamucci T, Olmeo N, Gori S, et al. Effect of the gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy-induced early menopause in premenopausal women with breast cancer: a randomized trial. *JAMA* 2011; 306: 269-76. [CrossRef]
22. Bildik G, Akin N, Senbabaoglu F, Sahin GN, Karahuseyinoglu S, Ince U, et al. GnRH agonist leuprolide acetate does not confer any protection against ovarian damage induced by chemotherapy and radiation in vitro. *Hum Reprod* 2015; 30: 2912-25.