



TJOD Bülten

AĞUSTOS 2025



www.tjod.org





Değerli meslektaşlarım,

Hepinizi sevgi ve saygı ile selamlıyorum. Bu ayki bültenimiz de yine kapsamlı olarak hazırlanarak sizlere iletiliyor. Emeklerinden dolayı Başta Erdal Sak hoca olmak üzere tüm yayın ekibine çok teşekkür ediyorum.

Geçtiğimiz ayda gerçekleşen en önemli iki olaydan birisi camiamızda büyük infial uyandıran bir meslektaşımızla ilgili davanın Bölge Adliye Mahkemesince reddidir. 2014 yılında bir meslektaşımızın yaptırdığı vaginal doğumda omuz distosisi sonucu oluşan plexus brachialis hasarı nedeniyle açılan bu davada yerel mahkeme tazminata hükmedip meslektaşımıza 7.527.000 tl ve yasal faizleri için ihtiyati tedbir kararı almıştı. Sosyal medyada ve meslektaşlarımız arasında büyük infial yaratan davada , TJOD olarak meslektaşımızın yanında yer alıp Etik Hukuk Kurulumuzca dava dosyası incelenip gerekli bilirkişi raporu ve hukuki destek verildi. 20/06/2022 tarihinde de dava istinafta reddedildi,.Bu zorlu süreçte tüm gayretleri ile meslektaşımızın yanında olan "Etik Hukuk Kurulumuza" çok teşekkür ediyorum.

Diğer konu ise Sağlık Bakanlığının son çıkardığı kanundur. Sağlıkla İlgili Bazı Kanunlarda ve 663 Sayılı Kanun Hükmünde Kararnamede değiştirilebilmesine Dair Kanun Teklifi, 21.07.2025 tarihinde TBMM Genel Kurulunda kabul edilerek yasalastırıldı. Kamuoyunda çok konuşulmayan bu kanun önemli maddeler içermektedir.

Bu kanunda bizleri ilgilendiren aşağıdaki maddeler öne çıkmıştır,

1. "Tababet ve Şuabatı San'atlarının Tarzı İcrasına Dair Kanunu'ndaki değişikliklerle, tabipler, dış tabipleri ve tıpta uzmanlık mevzuatına göre uzman olanlar, en fazla iki sağlık kurum ve kuruluşunda çalışabilecek. Tabipler, dış tabipleri ve tıpta uzmanlık mevzuatına göre uzman olanlar, Sosyal Güvenlik Kurumu ve kamu kurumları ile sözleşmesi olup olmamasına bakılmaksızın özel sağlık kurum ve kuruluşları ile vakıf üniversitelerinde Sosyal Sigortalar ve Genel Sağlık Sigortası Kanunu kapsamında sigortalı olarak çalışacak."

Bu maddeye göre devamlı dava edilen ve sosyal medyada iptal ettirildiği belirtilen eski yönetmeliklerin bir hükmü kalmamıştır. Hekimler artık kanun hükmü ile en fazla iki sağlık kurum ve kuruluşunda çalışabileceklerdir. Bu madde bir yandan özel hastanelerde sigortasız çalışmayı önlerken öte yandan serbest çalışmayı açık olarak kısıtlamaktadır.

2. "Özel sağlık kurum ve kuruluşları ile vakıf üniversitelerinde çalışan tabipler, dış tabipleri ve tıpta uzmanlık mevzuatına göre uzman olanlar, bu hükmün yürürlüğe girdiği tarihten önce verilen çalışma izinleri için 1 Haziran 2026'ya kadar yeni çalışma izni başvurusunda bulunacak. Bu tarihe kadar başvuruda bulunmayanların çalışma izinleri iptal edilecek."

Bu madde ile muayenehane ruhsatlarının bir yıl içerisinde yenilenmesi öngörülmektedir. Bunun koşulları belirlenmemekle birlikte, muayenehanelerin planlama kapsamına alınacağı, tıpkı hastane ve tıp merkezleri ruhsatları gibi fiyatlandırılabilmesi duyumlarımız vardır. Bu konuda sağlık komisyonu ve tedavi hizmetleri genel müdürlüğü ile görüşmelerimiz mevcuttur. Kanun sonrası çıkacak yönetmeliğin hekimlerin serbest çalışma haklarını daha da kısıtlamayacağını ummak istiyoruz.

Prof. Dr. İsmail Mete İtil
TJOD YK Başkanı



Değerli Meslektaşlarım,

Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneğimizin, Ağustos 2025 bülteninde tekrar sizlerle birlikte olmaktan dolayı mutluyum. Yaz sıcaklarının kendisini gösterdiği bu günlerde tüm meslektaşlarımıza kolaylıklar diliyorum.

Bu sayıda Bolu Düzce Şubemize konuk olduk .Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı ve TJOD Bolu Düzce Şube Başkanı Prof. Dr. M. Ata Topçuoğlu hocamızla söyleşi yaparak hem kendisini hem Ana Bilim Dalını tanıdık.Bu sayımızda Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı Dr.Öğr.Üyesi İhsan Şafak hocamız "Menopoz: Güncel Yaklaşımlar ve Klinik Perspektifler"başlıklı bilgilendirici derlemeye bültenimizde yer verdik. Yine Koç Üniversitesi Hastanesi Tüp Bebek ve Üreme Sağlığı Merkezi'nden Prof.Dr.Yiğit Çakıroğlu hocamız "Yardımla Üreme Tekniklerinde Prematür Over Yetersizliğine Yaklaşım" başlıklı derlemeyi heyecanla okuyacağınızı düşünmekteyim. Bültenimizin bu sayısında, genç bir uzman gözünden köşesinde Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nden Op. Dr. İbrahim Halil Adak tarafından hazırlanan "Genç bir uzman olarak periferde çalışmak" başlıklı yazısını özellikle genç meslektaşlarımızın ilgiyle okuyacaklarını düşünüyorum.

Motivasyonumuzu siz değerli meslektaşlarımızdan almaktayız. Bu süreçte tüm meslektaşlarımıza çalışmalarında kolaylıklar diliyorum. Sonraki sayılarda görüşmek dileğiyle...

Prof. Dr. M. Erdal SAK
TJOD Bülten Editörü
TJOD YK Üyesi



BAŞKAN

PROF. DR.
İSMAİL METE İTİL



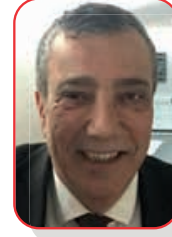
2. BAŞKAN

PROF. DR.
S. CANSUN DEMİR



GENEL SEKRETER

OP. DR.
VOLKAN KURTARAN



SAYMAN

PROF. DR.
SELÇUK SÖYLEMEZ



OP. DR.
SAMET BAYRAK



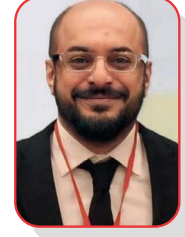
PROF. DR.
MELİKE DOĞANAY



PROF. DR.
POLAT DURSUN



PROF. DR.
TALİP GÜL



PROF. DR.
BURAK KARADAĞ



PROF. DR.
M. ERDAL SAK



PROF. DR.
FATİH ŞENDAĞ



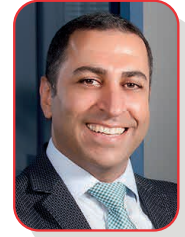
PROF. DR.
M. BÜLENT TIRAŞ



PROF. DR.
ÖZGÜR YENİEL



PROF. DR.
ERCAN YILMAZ



PROF. DR.
GAZİ YILDIRIM

BU SAYIDA

1. Abant İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Ata Topçuoğlu hocamız ile söyleşi
2. Derleme, Menopoz: Güncel Yaklaşımlar ve Klinik Perspektifler, Dr. Öğr. Üyesi İhsan Şafak
3. Derleme, Yardımla üreme tekniklerinde prematür over yetersizliğine yaklaşım, Prof. Dr. Yiğit Çakıroğlu
4. Genç Bir Uzman Gözünden, Op. Dr. İbrahim Halil ADAK



EDİTÖR

PROF. DR. **MUHAMMET ERDAL SAK**

HARRAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM A.D., ŞANLIURFA



EDİTÖR YARDIMCISI

PROF. DR. **AHMET YİĞİT ÇAKIROĞLU**

KOÇ ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ,
İSTANBUL



EDİTÖR YARDIMCISI

PROF. DR. **ERCAN YILMAZ**

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ, KADIN HASTALIKLARI VE
DOĞUM A.D., MALATYA



EDİTÖR YARDIMCISI

PROF. DR. **ELİF AĞAÇAYAK**

DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ, KADIN HASTALIKLARI VE
DOĞUM A.D., DİYARBAKIR



EDİTÖR YARDIMCISI

DOÇ. DR. **TALİP KARAÇOR**

SAKARYA ÜNİVERSİTESİ EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ



EDİTÖR YARDIMCISI

PROF. DR. **MERT ULAŞ BARUT**

HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ, KADIN HASTALIKLARI VE
DOĞUM A.D., ŞANLIURFA



EDİTÖR YARDIMCISI

DOÇ. DR. **NURULLAH PEKER**

DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ, KADIN HASTALIKLARI VE
DOĞUM A.D., DİYARBAKIR

Ağustos ayı bültenimizde TJOD misafir şubemiz Düzce TJOD oldu. Şube başkanımız ve aynı zamanda Abant İzzet Baysal eğitim ve araştırma hastanesi kadın hastalıkları ve anabilim dalı bölüm başkanı Prof. Dr. Ata Topçuoğlu hocamız ile söyleşi yaptık.



1.Hocam sizi tanıyabiliyormuyuz; 1971 yılında İstanbul'da doğdum. İlk, orta ve lise eğitimini takiben 1993 yılında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. Bir buçuk yıl kadar pratisyen hekim olarak çalıştıktan sonra uzmanlık eğitimini Viyana Üniversitesi Tıp fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında 2000 yılında tamamladım. 2002 yılında yeni kurulmakta olan Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesinde kurucu öğretim üyelerinden biri olarak göreve başladım. 2010 yılında doçent ve 2015 yılında profesör kadrosuna atandım. Aynı fakültede anabilim dalı başkanı, eğitim ve idari sorumlu olarak görev yapmaya devam etmekteyim. 100' ün üstünde yerli ve yabancı yayın ile akademik camiaya katkı sağladım ve iyi düzeyde almanca ve ingilizce bilmekteyim. Evli ve iki çocuk babasıyım.

2.Hocam bir kadın doğum uzmanı , bir cerrah, bir idareci olarak sorumluluklarınızı yerine getirirken zamanınızı nasıl kullanıyorsunuz, nasıl yetişiyorsunuz? Genç meslektaşlarımıza medikal paramedikal önerileriniz neler olur

Heralde bu soruya verebileceğim en çabuk cevap öz disiplin ve cerrahi bir branşta çalışmanın yararları diyebilirim. Ayrıca annem ve babam da bu camianın eski hocalarından olması beni hep bir disiplin ve planlı hareket etme konusunda örnek olmuşlardır. Öte taraftan kısmen küçük bir şehirde yaşamının kolaylığı kuşkusuz ekstra yardımcı olmaktadır. Stresli ve her zaman işinizin eve kadar geldiği bir meslek grubunda çalışıyoruz; bu yüzden paramedikal uğraşlar mutlakagünlükhayatımızdayeralmalıdır diye düşünüyorum. Cerrahpaşa'da okurken eski hocalarımızın doğa aktiviteleri, fotoğraf, müzik, resim gibi gönüllerinin olması benim hep ilgimi çekmişti. Bende hayatıma mutlaka bir sanatsal veya doğa aktiviteleri ile dokunmaya çalışıyorum. Ayrıca iyi bir gezgin olduğumu da söyleyebilirim. Çocuklarımı da bu

yönde çok yönlü olarak yaşamaya alıştırmaya çalışıyorum. Mesleki olarakta kendimizi yenileyebileceğimiz avantajlı bir iş kolunda çalışmaktayız. Başta derneğimizin organize ettiği ve her zaman yoğun katılımı geçen kongrelerimiz dışında bölgesel toplantı panel ve kurslar bilgilerimizi tazeleme imkanı sunmaktadır ve bu yüzden kliniğimizdeki genç meslektaşlarımızı bu tür mesleki faaliyetlere katılmalarını her daim desteklemekteyiz.

3. Bölümünüzle ilgili bilgi verebilirmisiniz

Fakültemiz ve kliniğimiz 2002 yılından beri hizmet vermektedir. Bu süreç zarfında onlarca araştırma görevlimiz uzman olmaya hak kazanmış, hatta içlerinden biri aynı zamanda eski öğrencimiz şuan yardımcı doktor öğretim üyesi olarak bizimle beraber çalışmaktadır. Temmuz ayı itibarıyla 4 öğretim üyesi ile eğitim ve öğretime katkı sağlarken hastalarımızla da ilgilenmekteyiz. Kadromuz bir profesör bir doçent ve iki doktor öğretim üyesinden oluşmaktadır. İlk günden beri laparoskopik cerrahiler başta olmak üzere jinekolojik tüm işlemler kliniğimizde yapılmaktadır. 2025 yılı itibarı ile toplam 8 araştırma görevlimize eğitim vermekteyiz ve aynı zamanda öğrencilerimizle de yakinen ilgilenmeye çalışıyoruz. Mesleki toplantılarımız dışında en az ayda bir paramedikal toplantılar organize etmeye çalışarak klinik içindeki sevgi saygı ve beraber çalışma kültürünü yaşatmaktayız. Ayrıca Bolu-Düzce tjod bölge başkanayım. Burada dernek faaliyetleri ile ilgili çalışmalara klinik olarak destek vermekteyiz. İnşallah yakın zamanda da bir bölge toplantısı da organize etmeyi planlamaktayız.

4.Hocam mesleğimizin geleceği ile ilgili düşünceleriniz ve beklentileriniz nelerdir

Mesleğimiz her daim en çok tercih edilen ve arzulanan meslek olmaya devam edecektir kanaatindeyim ancak branşımız eski günlerini aramaktadır. Kadın doğum hekimliği ailem için farklı bir anlam taşıdığı için benim için herkesten daha büyük bir idealdi. Aynı zamanda o yıllarda hekimliğin en çok tercih edilen branşlarından biriydi dolayısıyla tercih edenler için en çok arzulanan idealdi. Günümüzde ise artan malpraktis davaları, yorucu ve yıpratıcı özellikleri dezavantaj oluşturmakta ve ne yazık ki en az tercih edilen branşlardan biri olarak sıralamaya girmektedir. Öte taraftan hastalarımızın Hayat boyu hem dahili hem cerrahi tedavilerinin tarafımızdan yapılması bir değil iki hatta daha fazla canla bir arada ilgilenmek ya da infertilitedeki beklentilere pozitif verilen bir cevap her zaman sınırsız bir mutluluğu bize yaşatmaktadır. 30 yılı aşan mesleki hayatımı düşündüğümde kuşkusuz

bugün de aynı mesleği seçeceğimi söyleyebilirim. Gençlere verebileceğim en önemli öğüt yarın bu cümleleri kurabileceğiniz bir branşı seçmenizi önermek olacaktır .



Menopoz: Güncel Yaklaşımlar ve Klinik Perspektifler

Dr. Öğr. Üyesi İhsan Şafak



Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum A.B.D.

Giriş

Menopoz, kadın yaşam döngüsünde doğurganlık fonksiyonlarının sona erdiği, biyolojik olarak önemli bir dönüm noktasıdır. Ortalama menopoz yaşı 51 olup, bu dönem öncesi ve sonrası hem sistemik hem de ürogenital birçok değişikliği beraberinde getirir. Menopoz yönetimi, bireyselleştirilmiş tedavi ve semptom kontrolü ile multidisipliner bir yaklaşım gerektirir.

Tanım ve Fizyopatoloji

Menopoz, ardışık 12 ay boyunca menstrüel kanamanın olmaması ve bu durumun başka bir patolojiye bağlanmaması ile tanımlanır. Yumurtalık rezervinin tükenmesiyle birlikte östrojen ve inhibin düzeyleri azalır, FSH ve LH düzeyleri yükselir. Anti-Müllerian hormon (AMH) düzeyi ve antral folikül sayısı düşer. Bu değişiklikler sistemik etkiler oluşturur (1).

Klinik Bulgular

Vazomotor Semptomlar

Sıcak basması ve gece terlemeleri, menopozun en sık görülen semptomlarıdır. Termoregülatuar merkezin daralması nedeniyle oluşur. Genellikle menopozdan önce başlar, 5 yıla kadar sürebilir(1).

Genitouriner Sendrom

Östrojen eksikliğine bağlı vajinal ve üriner epitelyal inceltme nedeniyle vajinal kuruluk, dispareni, sık idrara çıkma, urge inkontinans ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları gelişir(1,3).

Psikolojik ve Somatik Belirtiler

Uyku bozuklukları, anksiyete, depresyon, konsantrasyon güçlüğü, çarpıntı, eklem ağrısı ve kilo artışı menopoz sürecine eşlik edebilir(1).

Uzun Vadeli Sağlık Riskleri

Osteoporoz

Östrojenin kemik üzerindeki inhibitör etkisinin kaybı ile kemik mineral yoğunluğunda azalma olur. Kırık riski artar(1,2).

Kardiyovasküler Hastalık

Menopoz sonrası dönemde LDL düzeyi artar, HDL azalır. Östrojenin koruyucu etkisi ortadan kalkar ve aterosklerotik süreç hızlanır (1,2).

Malignte Riski

Hormon replasman tedavisinin (HRT) tipine göre meme ve endometrium kanseri riski minimal düzeyde etkilenebilir(1,2).

Tanı ve Değerlendirme

Tanı genellikle kliniklidir. Gerekli durumlarda FSH (>40 IU/L), estradiol (<20 pg/mL), AMH (<0.2 ng/mL) ölçümleri ve transvajinal ultrason ile antral folikül sayısı değerlendirilebilir(1,3).

Tedavi Seçenekleri

Hormon Replasman Tedavisi ve Tarihçesi (HRT)

Yakın geçmişte hormon replasman tedavisi gözlemsel çalışmalara dayanan medikal yararları için menopozdaki kadınlara verildi. Osteoporozun önlenmesi, kardiyovasküler risklerin önlenmesi, inme ve demans gibi rahatsızlıkları önlediği düşünülüyordu. Son zamanlarda bu durum prospektif randomize kör çalışmalar gözlemsel nitelikteki çalışmaların yerini almayabildi. Menopozal semptomların azalması için östrojen uygulaması 1960 lı ve 1970 li yıllarda önem kazandı. 1970 yıllarda her yıl ortalama 30 milyon kutu östrojen dünya genelinde reçete edildi. Menopozdaki kadınların yarısı 5 yıl süreyle hormon replasman tedavisi aldı. 1975 yıllarda yapılan bir dizi çalışmalarda ise östrojen ve endometrium kanseri arasında ilişki ortaya konuldu. Östrojen alanlar ile almayanlar arasında endometrium kanseri arasında 4,5 kat fark olduğu gösterildi. 1980'li yıllarda ise endometrium kanseri riskini azaltmak için progestinler rejime eklendi. O dönemde yapılan birçok çalışmada ise kemik kaybını önlediği gösterilmiştir. Ayrıca kemik mineral yoğunluğunu koruyarak, vulvovajinal atrofiyi önleyerek vazomotor semptomları da azaltarak menopoz da güçlü bir etkinliği olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Yine o dönemde yapılan 121.964 kadında yapılan büyük ölçekli çalışmada, kalp sağlığı açısından postmenopozal östrojen alanlarla almayanlar karşılaştırıldığında kombine

hormon tedavisi alan grupta kardiyovasküler ve osteoporoz açısından koruma sağladığı gösterilmiştir(4,5,6).

Östrojen (± progesteron) kombinasyonu en etkili tedavidir. Prematür menopoz, şiddetli vazomotor semptomlar, genito ürener menapoz sendromu(GSM) ve osteoporoz önlenmesinde kullanılır. Tedaviye mümkünse 60 yaş altı ve menopozdan sonraki ilk 10 yıl içinde başlanmalıdır(5,6).

Yıllar boyu yapılan çalışmalar neticesinde günümüzde menopoz için kullanılan hormon replasman tedavisinin riskleri ve yararları hakkında daha fazla bilgiye sahibiz. Birçok derleme ve çalışmaların sonucunda ileri yaş menopozlu kadında hormonal terapi kullanımına bağlı meme kanseri, venöz tromboembolizm, koroner kalp hastalıklarında ve kolestistitte artış olduğu izlenmiştir. Ancak bu risk artışı meme kanseri açısından uzun süreli kullanımda o da yaklaşık 5 yıldan daha uzun süre kullanımı sonucunda risk artışı olduğu gösterilmiştir. Over kanseri açısından da 10 yıl ve üzeri kullanımı varlığında risk artışının belirgin olduğu gösterilmiştir (5,6,7).

Uzun dönem yarar açısından ise birçok yararı olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Bunlar kemik mineral yoğunluğunda artış, kırık oranı ve kolorektal kanser oranında azalmadır.

Cohrane veri tabanı derlemesinde plasebo ve hormonal terapiyi kıyaslayan 2007 yılı boyunca 41.904 kadını içeren 19 adet çift kör çalışmanın sonuçlarına göre, hormon replasman tedavisi cilt altı yolla, transdermal yolla, oral yolla progestinli ya da progestinsiz östrojen içermektedir. Sağlıklı kadınlarda sürekli birleştirilmiş hormonal terapinin venöz tromboemboliyi, koroner durumları 1 yıldan daha süre kullanımında, inmeleri 3 yıldan daha fazla kullanımında, meme kanser riskini ve safra kesesi hastalıklarını artırdığı gösterilmiştir. Ancak uzun süreli östrojen kullanımında bu riskler aynı şekilde artarken meme kanseri riskinde önemli derece de bir artış gösterilmemiştir. Bu aynı veri tabanı incelemesinde Farquar ve ekibinin bir çalışmasında 50-59 yaş aralığında sağlıklı 2839 hormonal terapi alan bir alt grup ve 1637 östrojen alan kadını aynı boyutlardaki plasebo grubu ile kıyaslandığında bildirilen en önemli risk artışı ise venöz tromboemboli risk artışı olduğu bildirilmiştir (8,9).

Son zamanlarda vurgulandığı gibi hormonal terapinin fayda zarar açısından iyi değerlendirilmesi ve bireysel semptomların durumuna göre planlanmalıdır. Doz tip ve uygulama gereksinimi iyi değerlendirilmelidir. Literatürde hormonal terapi aşağıda belirttiğim endikasyonlarda verilmesi önerilmiş olup ayrıca 6-12 ay sonrasında mevcut durumu ve doz açısından tekrar tedaviye devam edip edilmeyeceği tekrardan değerlendirilmelidir. Hormonal tedavi en kısa süreyle ve en düşük dozda verilmesi önerilmektedir. Özellikle uterusu olan kadınlarda

endometrium kanser riskini azaltmak için progestin kombinasyonları ile kullanımı önerilmektedir. bu progestin ile kombinasyonda sürekli ve siklik olarak iki şekilde verilebilmektedir. Kontinü tedavide progestin östradiol ile birlikte verilmekte ve amenore gelişebilmektedir. Siklik kullanımında ise östrojen sürekli verilirken 10 gün progestin preparata eklenir. Vazomotor semptomlar için en etkili tedavi östrojen tedavisidir ve FDA tarafından onaylanmıştır. Semptomatik kadınlarda yaşam kalitesini düzeltmektedir. Birçok randomize kontrollü çalışmada anlamlı ve faydalı olduğu gösterilmiştir. Östrojenler için oral, parenteral, topikal ve transdermal formları ile benzer etkiler elde edilmektedir. Dozu ve uygulaması kişiden kişiye değişmekle birlikte önerilen sürekli östrojen içeren preparatların kullanımındır. Kişinin yaşına ek hastalık durumuna göre kombine preparatlarda hastaya verilebilmektedir(10,11,12,13).

Endikasyonlar:

- Orta-ağır vazomotor semptomlar
- Genitouriner semptomlar
- Prematür over yetmezliği
- Osteoporozun önlenmesi (ikincil endikasyon)

Formülasyonlar:

- Sistemik östrojen (oral, transdermal, jel)
- Östrojen + progesteron (rahmi olanlarda endometrial hiperplazi riskine karşı)
- Tibolon: sentetik steroid, hem östrojenik hem progestojenik etkili

Lokal Östrojen Uygulamaları

Genitoüriner sendromun (GSM) tedavisinde vajinal kremler, tabletler veya vajinal halkalar gibi lokal östrojen preparatları sıklıkla tercih edilmektedir. Bu formların sistemik emilimi minimal düzeydedir, bu nedenle sistemik HRT'ye alternatif olarak güvenli kabul edilir(14)

Non-Hormonal Alternatifler

Hormonal tedaviye uygun olmayan veya tercih etmeyen kadınlar için non-hormonal farmakolojik seçenekler mevcuttur:

- SSRI/SNRI grubu antidepresanlar (paroksetin, venlafaksin), vazomotor semptomların kontrolünde kullanılabilir.
- Gabapentin, özellikle gece semptomları için etkilidir.

Tedavi Yöntemi	Endikasyon	Etkililik ve Açıklama	Yan Etkiler / Notlar
Vajinal Östrojen (Lokal)	GSM semptomları	Lokal etkisi yüksek, sistemik etkisi düşüktür; vajinal atrofi ve kurulukta etkili	Genellikle iyi tolere edilir
Vajinal DHEA	GSM semptomları	Nemlendirme ve Disparoni karşı etkili	Nadiren arı saç, baş ağrısı gibi yan etkiler görülebilir
Ospemifene (Oral SERM)	Disparoni	Oral yolla kullanılır; Disparoni ve vajinal atrofiye fayda sağlar	Sıcak basma gibi sistemik yan etkiler yapabilir
Nemlendiriciler / Lubrikanlar	Hafif-orta dereceli GSM	Başlangıç tedavisi için önerilir; reçetesiz (OTC) ve güvenlidir	Yan etkisi yok
Lazer / Enerji Cihazları	Deneyisel	Kanıt düzeyi yetersiz; henüz araştırma aşamasında	Klinik kullanımı önerilmemektedir

• Fezolinetant, 2023 yılında FDA onayı almış bir nörokinin 3 reseptör (NK3R) antagonistidir.

• Elinzanetant ise hem NK1 hem de NK3 antagonistidir ve ileri faz klinik çalışmalardadır (15,16).

Genitouriner Tedaviler

GSM tedavisinde hormonal olmayan lokal yaklaşımlar da etkili olabilir:

• Vajinal nemlendiriciler ve lubrikanlar semptomatik rahatlama sağlar.

• Ospemifene, oral yolla kullanılan bir seçici östrojen reseptör modülatörüdür (SERM) ve vulvovajinal atrofi tedavisinde endikedir.

• Prasterone (vajinal DHEA), lokal etkili bir steroid alaj olup östrojen ve androjen reseptörleri üzerinden etki gösterir (17-18)

•

Tamamlayıcı Yaklaşımlar

Bitkisel ürünlerin etkinliği sınırlı olmakla birlikte bazı hastalar tarafından tercih edilmektedir. Egzersiz, yoga ve akupunktur gibi tamamlayıcı uygulamalar, genel yaşam kalitesine katkıda bulunabilir. Ancak bunların etkinliği büyük oranda placebo etkisine bağlı olabilir ve klinik kılavuzlarda sınırlı yer almaktadır (18).

Takip ve Hasta Yönetimi

Menopoz tedavisi gören kadınlarda izlem büyük önem taşır:

- Yıllık meme muayenesi ve mamografi önerilir.
- Sistemik HRT kullanan kadınlarda endometrial kalınlık takibi yapılmalıdır.
- Kemik sağlığı açısından DEXA ile kemik mineral yoğunluğu ölçümü düzenli olarak yapılmalıdır.
- Tedavi mutlaka bireyselleştirilmeli, potansiyel risk-fayda oranı değerlendirilerek hasta ile birlikte karar verilmelidir (19)

Özel Durumlar

Prematür Over Yetmezliği

40 yaş altında gelişen menopozda HRT, fizyolojik menopoz yaşına kadar önerilir.

Cerrahi Menopoz

Overektomi sonrası ani östrojen yoksunluğu nedeniyle daha yoğun tedavi gerekebilir.

Tablo 1. Menopozda Genitouriner Menopoz Sendromu (GSM) ve Diğer Semptomların Tedavisinde Kullanılan Başlıca Yöntemler

Menopozda Biyoeşdeğer Hormon Tedavisi (BHRT): Güncel Yaklaşım

Menopoz, kadınların yaşamında östrojen ve progesteron düzeylerinin fizyolojik olarak azaldığı bir geçiş dönemidir. Bu dönemde sıcak basmaları, gece terlemeleri, vajinal kuruluk, uyku bozuklukları ve osteoporoz gibi çeşitli semptomlar ortaya çıkabilir. Hormon replasman tedavisi (HRT), bu semptomların giderilmesinde en etkili tedavi yöntemidir. Son yıllarda öne çıkan bir alternatif ise biyoeşdeğer hormon tedavisi (BHRT) olmuştur (13).

BHRT, vücutta doğal olarak bulunan östrojen, progesteron ve bazen testosteron ile yapısal olarak birebir aynı olan hormonların kullanıldığı bir tedavi yaklaşımıdır, BHRT'nin tanımı, uygulama şekilleri, etkinliği, riskleri ve güncel kılavuzlardaki yeri ele alınmıştır (20).

Biyoeşdeğer Hormonların Tanımı ve Türleri

“Biyoeşdeğer” terimi, bir hormon molekülünün insan vücudunda sentezlenen hormonla aynı kimyasal ve moleküler yapıya sahip olmasını ifade eder. En yaygın kullanılan BHRT ajanları:

- 17βEstradiol (östrojen)
- Mikronize progesteron
- Gerekli durumlarda testosteron (off-label)

Bu hormonlar, FDA onaylı standart farmasötik preparatlarla veya reçeteye dayalı olarak hazırlanan “compound” (eczane karışımı) formüllerle uygulanabilir. Ancak bu iki form arasında kalite, içerik güvencesi ve bilimsel veri açısından önemli farklılıklar mevcuttur(21).

Uygulama Şekilleri

FDA tarafından onaylanmış biyoeşdeğer hormon preparatları şu şekillerde sunulmaktadır:

- Transdermal estradiol: Patch, jel, spre (örneğin: Vivelle, Climara)
- Oral mikronize progesteron (örneğin: Prometrium)
- Vajinal estradiol: Tablet, krem veya halka (lokal kullanım için)

Transdermal formlar, oral formlara kıyasla hepatik ilk geçişi bypass ettikleri için venöz tromboembolizm ve safra kesesi hastalığı riski daha düşüktür. Daha sık önerilmektedir(22).

Compounded (Hazır Olmayan) BHRT Ürünleri

“Compounded BHRT”, ticari formülasyon yerine, hastaya özel olarak eczanelerde hazırlanan hormon karışımlarını ifade eder. Bu ürünler genellikle:

- FDA onayı taşımamaktadır
- İçerik, dozaj ve salım profili değişkendir
- Etkinlik ve güvenliklerine ilişkin randomize kontrollü veri yoktur
- Kontaminasyon ve dozlama hatası riski taşırlar

Bu nedenlerle, Endocrine Society ve ACOG, compounded BHRT ürünlerinin rutin klinik kullanımını önermemektedir(23).

Endikasyonlar ve Etkinlik

BHRT'nin kullanım endikasyonları, klasik sistemik HRT ile aynıdır:

- Vasomotor semptomlar (sıcak basması, gece terlemesi)
- Genitoüriner sendrom (vajinal kuruluk, irritasyon, disporeuni)
- Uyku ve ruh hali bozuklukları
- Osteoporozun önlenmesi ve tedavisi

Bu konu üzerinde yapılan çalışmalar incelendiğinde, transdermal estradiol ve mikronize progesteron kombinasyonunun vasomotor semptomlar üzerinde anlamlı etkili olduğunu, yaşam kalitesini artırdığını ve kemik sağlığını koruduğunu bildirmektedir(24).

Riskler ve Kontrendikasyonlar

BHRT de dahil olmak üzere her tür sistemik HRT, belirli riskleri beraberinde getirir:

Olası riskler:

- Venöz tromboembolizm (VTE)
- İnme
- Safra kesesi hastalıkları
- Meme kanseri (uzun süreli kombine kullanımda artış)

Transdermal östrojen, oral östrojenle karşılaştırıldığında VTE ve inme riskinde anlamlı azalma sağlar(25).

Mutlak kontrendikasyonlar:

- Aktif veya öyküde meme ya da endometrium kanseri
- Geçirilmiş VTE, inme
- Aktif karaciğer hastalığı
- Sebebi açıklanamayan vajinal kanama

Uygun Hasta ve Zamanlama

BHRT'nin en fazla fayda sağladığı dönem, menopozun ilk yıllarıdır. Bu görüş, “kritik pencere hipotezi” olarak da bilinmektedir.

- <60 yaş ve
- Menopoz sonrası <10 yıl içinde tedaviye başlanması önerilir.

Bu koşullarda, BHRT'nin kardiyovasküler güvenlik profili daha elverişli olup yaşam kalitesi iyileşmektedir. Geç başlanan tedavilerde ise olası riskler artış gösterebilir (26,27).

İzlem ve Tedavi Süresi

Tedavi süresi bireyselleştirilmelidir, ancak genel olarak:

- 3-5 yıl arasında kullanım önerilir
- Uzatılacaksa, risk-fayda oranı dikkatle değerlendirilmelidir

İzlem parametreleri:

- Yıllık mamografi
- Endometrial kalınlık takibi (vajinal ultrason)
- DEXA ile kemik yoğunluğu ölçümü
- Kardiyovasküler risk değerlendirmesi

BHRT kesilirken, dozu kademeli azaltmak semptom nüksünü azaltabilir.

Uluslararası Kılavuz Görüşleri

Kuruluş	BHRT Hakkındaki Görüş
UpToDate	FDA-onaylı biyoeşdeğer hormonlar önerilir, compounded BHRT kullanılmamalıdır.
NAMS (2022)	Uygun hastada BHRT, HRT kadar etkilidir.
Endocrine Society	Compounded ürünler güvenlik açısından önerilmez.
ACOG	Yeterli klinik veri olmadığı sürece kişisel karışımlar kullanılmamalıdır.

Sonuç

Biyoeşdeğer hormon tedavisi, menopoş semptomlarının etkin kontrolünde güvenilir bir seçenektir. FDA-onaylı ürünler, transdermal östrojen ve mikronize progesteron kombinasyonu ile hem etkinlik hem de güvenlik açısından güçlü kanıtlara sahiptir. Compounded BHRT ürünlerinin rutin kullanımı ise dozlama, saflık ve biyoyararlanım belirsizlikleri nedeniyle önerilmemektedir.

Tedavi kararı, hasta yaşı, semptom düzeyi, komorbid durumlar ve bireysel risk profiline göre verilmelidir.

Düzenli izlem ve bilinçli hasta eğitimi ile BHRT, modern jinekolojide etkin bir menopoş yönetim aracı olabilir(28).

Kaynakça

1. Hoffman, B. L., Schorge, J. O., Bradshaw, K. D., et al. (2020). Menopause. In Williams Gynecology (4th ed., pp. 604–628). McGraw-Hill.
2. North American Menopause Society. (2022). The 2022 hormone therapy position statement. *Menopause*, 29(7), 767–794. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000002028>
3. Portman, D. J., & Gass, M. L. (2014). Genitourinary syndrome of menopause: New terminology. *Menopause*, 21(10), 1063–1068. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000329>
4. Manson, J. E., Chlebowski, R. T., Stefanick, M. L., et al. (2013). Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*, 310(13), 1353–1368. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.278040>
5. Gallagher, J. C. (2007). Effect of early menopause on bone mineral density and fractures. *Menopause*, 14(3 Pt 2), 567–571.
6. Pinkerton, J. V., Stovall, D. W., & Kightlinger, R. S. (2009). Advances in the treatment of menopausal symptoms. *Women's Health*, 5(4), 361–384. <https://doi.org/10.2217/WHE.09.27>
7. North American Menopause Society. (2022). *Menopause practice: A clinician's guide* (6th ed.).
8. Farquhar, C., Marjoribanks, J., Lethaby, A., Suckling, J., & Lamberts, Q. (2009). Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2), CD004143. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004143.pub3>
9. Marjoribanks, J., Farquhar, C., Roberts, H., & Lethaby, A. (2017). Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1), CD004143. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004143.pub5>
10. Freeman, E. W., Sherif, K. (2007). Menopause and hormone replacement therapy. *BMJ*, 334(7596), 736–741. <https://doi.org/10.1136/bmj.39169.418416.BE>
11. Rossouw, J. E., Anderson, G. L., Prentice, R. L., LaCroix, A. Z., Kooperberg, C., Stefanick, M. L., ... & Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. (2002). Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 288(3), 321–333. <https://doi.org/10.1001/jama.288.3.321>
12. Stuenkel, C. A., Davis, S. R., Gompel, A., Lumsden, M. A., Murad, M. H., Pinkerton, J. V., & Santen, R. J. (2015). Treatment of symptoms of the menopause: An Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100(11), 3975–4011. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2236>
13. The North American Menopause Society (NAMS). (2022). The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*, 29(7), 767–794. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000002028>
14. Fraser, G. L., Lederman, S., Waldbaum, A., Kroll, R., & Beresford, T. (2023). Fezolinetant, a neurokinin 3 receptor antagonist, for moderate-to-severe vasomotor symptoms: A phase 3 RCT. *The Lancet*, 401(10388), 1230–1239. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00475-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00475-7)
15. Prague, J. K., Roberts, R. E., Comminos, A. N., et al. (2023). Neurokinin receptor antagonists for menopausal flushing: A review. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 108(2), 333–343. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac640>
16. Labrie, F., Archer, D. F., Koltun, W., Vachon, A., Young, D., & Frenette, L. (2016). Efficacy of intravaginal DHEA (prasterone) for vulvovaginal atrophy. *Menopause*, 23(3), 243–250. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000536>
17. Portman, D. J., & Gass, M. L. (2014). Genitourinary syndrome of menopause: New terminology for vulvovaginal atrophy. *Menopause*, 21(10), 1063–1068. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000329>
18. Chen, F. P., Chien, M. H., & Chan, C. C. (2013). The effectiveness of exercise in relieving menopausal symptoms: A systematic review. *Menopause*, 20(1), 51–60. <https://doi.org/10.1097/GME.0b013e31826ce3d4>
19. Stuenkel, C. A., et al. (2015). Treatment of symptoms of the menopause: An Endocrine Society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100(11), 3975–4011. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2236>
20. Santoro, N., Epperson, C. N., & Mathews, S. B. (2015). Menopausal symptoms and their management. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 44(3), 497–515. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2015.05.001>
21. Endocrine Society. (2016). Compounded bioidentical hormone therapy position statement. <https://www.endocrine.org>
22. Stuenkel, C. A., et al. (2015). Treatment of symptoms of the menopause: An Endocrine Society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100(11), 3975–4011. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2236>
23. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). (2012). Compounded bioidentical menopausal hormone therapy. Committee Opinion No. 532.

24. UpToDate. (2024). Bioidentical hormones for menopausal symptoms. Retrieved from <https://www.uptodate.com>
25. Rossouw, J. E., et al. (2002). Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. JAMA, 288(3), 321-333. <https://doi.org/10.1001/jama.288.3.321>
26. Santen, R. J., et al. (2010). Postmenopausal hormone therapy: An Endocrine Society scientific statement. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 95(7 Suppl 1), s1-s66. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2509>
27. Manson, J. E., et al. (2013). Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality. JAMA, 310(13), 1353-1368. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.278040>
28. NAMS. (2017). Management of symptomatic menopause. Menopause, 24(7), 728-753. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000921>

YARDIMLA ÜREME TEKNİKLERİNDE PREMATÜR OVER YETERSİZLİĞİNE YAKLAŞIM



Prof. Dr. Yiğit ÇAKIROĞLU
Koç Üniversitesi Hastanesi
Tüp Bebek ve Üreme Sağlığı Merkezi

Yumurtalık rezervinde zaman içerisinde ortaya çıkan azalma (Azalmış over rezervi-AOR), foliküler kohortta yer alan oositlerin miktar ve kalitesindeki düşüşle ilişkili, fizyolojik olarak gerçekleşen bir süreçtir (1). Folikül sayısındaki yaşa bağlı fizyolojik düşüşün doğurganlık üzerine kritik etkileri vardır ve çiftlerin fertilité tedavisine başvurularında giderek daha yaygın bir neden olarak karşımıza çıkmaktadır. AOR'nin farklı bir varyantı olarak karşımıza çıkan prematür over yetersizliği (POY), üreme çağındaki kadınların yaklaşık %3.5'ni, 30 yaş altında %0.1'ni ve 40 yaş altındaki kadınların ise yaklaşık %1'ini etkiler (2, 3). Başlıca klinik belirtileri arasında menstrüel siklus bozuklukları (amenore veya oligomenore), artmış hipofiz gonadotropin seviyeleri, azalmış östrojen seviyeleri ve diğer perimenopozal değişiklikler ve özellikle fertilitéde azalma yer alır (4).

POY mekanizması yetersiz primordiyal foliküler rezerv, hızlanmış foliküler atrezi, dominat folikül seçiminde değişiklikler, foliküler maturasyon bozuklukları ile açıklanabilir. POY tanısı alan kadınlar, sağlıklı kadınlara kıyasla psikolojik bozukluklar, kardiyovasküler hastalıklar, osteoporoz, otoimmün hastalıklar, bilişsel işlev bozukluğu, ürogenital sistem enfeksiyonları riskinde artışa sahiptir. Ek olarak, infertilité POY hastaları için önemli tıbbi ve psikolojik etkileri olan bir durumdur (5).

TANIM

Prematür over yetersizliği, yumurtalık fonksiyonunun kadının yaşına göre normal aralığın ötesinde belirgin olarak azaldığı bir durumdur. Klinik bulgular primer (%15)

ya da sekonder amenore (%85) olarak prezente olabilir (6). Adet döngüsündeki düzensizlikler, ultrasonografik olarak rezervde azalma ya da hormon profilindeki değişikliklerden sonra ortaya çıkabilir. Bu sebeple adet düzensizliği mevcut hastalarda ultrasonografik olarak belirgin azalmış folikül sayısı ya da yüksek folikül stimüle edici hormon (FSH) düzeyleri saptanabilir.

TANI

Prematür over yetersizliği tanısı, adet düzensizliği ile birlikte over fonksiyonlarının bozulduğunun gösterilmesi ile konulur (7). Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği'nin (ESHRE) POY kılavuz geliştirme grubunun önergesinde yer alan tanım, 40 yaş altında, 4-6 ay süre ile amenore ya da oligomenore sürecine artmış gonadotropin seviyeleri (FSH>25 IU/L) ve düşük serum estradiol düzey varlığı şeklinde yapılmıştır (8). Bu durum henüz menarş başlamadan primer amenore şeklinde prezente olabileceği gibi, daha öncesinde düzenli adet gören bir kadında sekonder amenore ile de kendisini gösterebilir. FSH ölçümü menstrüel siklusun herhangi bir gününe spesifik değildir ve şüphe halinde 4-6 hafta ara ile tekrar edilebilir. Anti-mülleryan hormon (AMH) ölçümü için tanısız doğruluk henüz netleşmediği için primer tanı aracı olarak kullanılması günümüzde henüz önerilmemektedir. Tutarsız FSH düzeyleri belirlenmesi halinde klinik ile korele olacak şekilde AMH düzeylerine başvurulabileceği kılavuzda belirtilmektedir.

PREMATÜR OVARYEN YETERSİZLİK NEDENLERİ

Prematür over yetersizliği'nin etiyolojisi ve patogenezi kesin olarak bilinmemektedir. Olguların bir kısmında iatrojenik POY ile karşılaşılırken, büyük kısmında açıklanamayan POY ortaya çıkar. Her olguda kesin neden belirlenemeyebilir ve olguların yaklaşık %4-31'inde ailesel POY saptanabilir (9). Bu sebepten dolayı POY tanılı hastalarda aile öyküsü dikkatli değerlendirilmeli ve ailenin diğer bireyleri için detaylı genetik danışma verilmelidir. İatrojenik Nedenler

Prematür over yetersizliğine neden olabilecek iatrojenik nedenler arasında endometriotik kist, torsiyon gibi nedenlerle over cerrahisi (ooferektomi) ya da onkolojik nedenlerle radyoterapi- kemoterapi sayılabilir. Bilateral overlerin korunduğu histerektomi olgularında da menopozal sürecin daha erkene çekildiği bildirilmiştir (10). Proflaktik ya da diğer endikasyonlarla salpenjektomi

yapılan olgularda over rezervinin azalması ya da iatrojenik POY gelişim riskinin olmadığına dair veriler son yıllarda ağırlık kazanmıştır (11).

Çevresel Nedenler

Diet, egzersiz, stres gibi çevresel faktörler over rezervinde azalma ile ilişkili olsa da, doğal menapoz süreciyle çevresel faktörler arasındaki ilişki %3 oranında menapozal yaşta değişikliğe yol açmaktadır (12). Lin ve ark.'nın 2025 yılında yayınladıkları sistematik derleme ve meta-analizde anormal adet döngüsü, kimyasal saç boyaları, kimyasal maruziyeti, Tip A kişilik, stres, uyku bozuklukları, nikotin kullanımı, kabakulak öyküsünün POY gelişiminde belirgin rolü olduğunu göstermişlerdir (13). Bunun yanı sıra, egzersiz ve sebze ağırlıklı diyetin koruyucu rolü olduğu savunulmuştur.

Otoimmünite

Troid bozuklukları (Hashimoto troiditi, Graves Hastalığı), otoimmün ooforit, Addison hastalığı immün mekanizmalarla POY oluşumuna yol açabilecek patolojiler arasında yer alır. Otoimmün nedenlerin POY olgularının %30'nu oluşturabileceği bildirilmiştir (14). Diğer otoimmün nedenler arasında Tip1 diabetes, myastenia gravis, sistemik lupus eritematozus ve tip 1-2 poliglandüler poliendokrinopati sayılabilir (15). Otoimmün patolojilerde hangi hastalarda POY gelişeceğine dair net bir öngörü aracı mevcut değildir.

Kromozomal Nedenler

Etkilenmiş kadınlarda ailesel POY varlığı %30'lara kadar artan oranlarda bildirilmiştir (16). Kromozomal nedenler POY'nin %15 kadarını oluşturmaktadır ve en sık nedenler arasında Turner Sendromu, mozaik Turner ve X kromozom yapısal düzenlemeleri yer alır (17).

Monozomi X (45, X0) olan hastalar çoğunlukla primer amenore ve Turner sendromu belirtileri gösterir, ancak 46, XX olan mozaik vakaları POY'un tipik seyrini gösterir ve 45,X0 oranı azaldıkça amenore başlangıç yaşı daha ileri yaşlarda ortaya çıkar. Primer amenore ile spontan gebelik gelişen birkaç monozomi X vakası bildirilmiştir (18). Robertsonian translokasyonu 1/1000 oranında meydana gelir ve düşük prevalansının artmasıyla ilişkili olduğu bilinir, ancak over fonksiyonunun korunduğu düşünülür.

Trizomi X (47,XXX) yaklaşık 1/1000 kadında görülen anöploididir. Vakaların %10'u mozaiktir (45,X/47,XXX, 45,X/46,XX/47,XXX). X kromozomunun hem kısa hem de uzun kolu, over fonksiyonunda yer alan önemli genleri içeriyor gibi görünmektedir ve X kromozomunun kısa kolunun silinmesi, overyan yetmezlik ile sonuçlanmaktadır. Klinik olarak bu kadınlar epikantal kıvrımlar, hipertelorizm, üst üste binen parmaklar, pes planus, pektus ekskavatum ve bazı durumlarda hipotoni ile karakterizedir (19).

POY, somatik kromozomal defekt olan galaktozemili kadınlarda sık görülür. Vücuttaki galaktozu glukozu çeviren enzim olan galaktoz 1 fosfat üridil transferaz geninin

(GALT) mutasyonuna bağlı olarak galaktoz ve metabolitleri hücrelerde birikerek hücre fonksiyonunu bozar. Klasik galaktozemi tablosu özellikle mental retardasyon, karaciğer ve böbrek yetmezliği başta olmak üzere birçok organın fonksiyon bozukluğuyla ortaya çıkar (20). Galaktoz ve bunun toksik etkili metabolitleri ayrıca overlerde de birikerek erken ovarian yetmezliğe neden olmaktadır. Ayrıca direkt mutasyona bağlı folikülogenezdeki fonksiyonel bozulmayla ilişkili de ovaryen kapasitede azalma söz konusu olduğu düşünülmektedir.

Genetik

Prematür over yetersizliği etyolojisinde yaklaşık yüzden fazla gen tanımlanmıştır (21). POY'un tanımlanmış en sık monogenik nedeni FMR1 gen premutasyonudur. Ailesel POY vakalarının yaklaşık %21'i X kromozomunun uzun kolunun (Xq27.3) terminal ucuna yakın bir bölgede bulunan FMR1 geninde dinamik trinükleotidlerin (CGG) tekrarlayan dizilimlerinin mutasyonunu içerirler. Normal FMR1 geni yaklaşık 30 tekrar içerir. İki yüzden fazla sayıda CGG tekrarı ile karakterize geniş mutasyon formu, mental retardasyon ve otizmin en sık bilinen genetik nedeni olan Fajil X sendromu ile sonuçlanır. Elli beş-iki yüz arası tekrar ile karakterize mutasyonu taşıyan kadınların yaklaşık %15'inde POY saptanır (22). Nükleotid tekrar sayısının 55-200 arasında olduğu premutasyon taşıyıcılarının, bu sayının artışıyla tam mutasyona dönüşme riski mevcuttur. FMR1 geninde premutasyon prevalansı ailesel POY olgularında yaklaşık %14, sporadik vakalarda %2'dir (23). FMR1 premutasyonu taşıyan kadınların menstrüel siklus ve foliküler faz süresi daha kısa, FSH seviyeleri daha yüksek ve inhibin düzeyleri daha düşüktür. Menopoz yaşı ortalamadan 5 yıl daha kısadır (24). POY tanılı FMR1 mutasyonu taşıyan kadınların yaklaşık %5-10'u tanı sonrası spontan gebe kalabilir (25). FMR2 geni Xq28'de bulunur ve FMR1'e benzer mekanizmalar ile hastalık oluşturur. FMR1 gen premutasyonu, izole POY olgularının tanısında araştırılması gereken tek gen olarak yer almaktadır.

BMP15 geni folikülogenezde görev alır ve mutasyonu POY'a yakınlık oluşturur (26). Folikülogenezde rol oynadığı bilinen genler (NR5A1, NOBOX, FIGLA ve FOXL2), folikül büyüme faktörleri (inhibin A, GDF9 ve BMP15) veya ovaryen steroid oluşumunda (FSHR, FSH, LHR ve LH) rol oynayan genler de POY etiolojisinde rol oynar (27-29). POY'un hastalık seyri, şu anda çoğunlukla bilinmeyen nedensel genler, mutasyon türleri veya muhtemelen mutasyona uğramış genlerin kombinasyonları arasında önemli ölçüde farklılık gösterir.

Anne, kız kardeş, teyze, kuzen veya büyükanne gibi başka bir aile üyesi POY' dan etkilenirse 45 yaşından önce menopoz başlangıcı dört-dokuz kat daha sıktır. Ayrıca, anne veya kız kardeş etkilenirse veya aynı ailede aynı anda etkilenen iki akraba kadın varsa POY riski daha yüksektir (30).

SEMPATOMLAR

Oligomenore ve/veya amenore, idiyopatik POY'u olan kadınların yaklaşık %25'inde aralıklı olarak over aktivitesinin yeniden başlaması gözlemlenebilir (31). Bu nedenle vazomotor semptomların veya vajinal kuruluk olmaması, menstrüel siklus düzensizliği ile başvuran bir kadında POY tanısını dışlamaz.

Vazomotor semptomlar; yüksek serum gonadotropinleri ve düşük serum estradiol konsantrasyonları sıcak basması, vajinal kuruluk ve gece terlemesi gibi hipoöstrojenemi semptomları ile karakterizedir.

Nöro-psikolojik Semptomlar; östrojen eksikliği santral sinir sistemi üzerindeki etkilerine bağlı olarak nörotransmitterlerin (norepinefrin, dopamin ve serotonin), nöropeptidlerin (opioidler) ve nörosteroid konsantrasyonlarında değişikliğe neden olur. Duygusal dalgalanmalar, sinirlilik ve uyku bozuklukları gibi psikolojik ve duygusal belirtiler mevcut olabilir. POY tanısı kadın için duygusal olarak travmatiktir çünkü bir aile kurma ile ilgili yaşam planları, umutları ve hayalleri bozulmuştur. Depresyon ve anksiyete bozuklukları gelişebilir (32). Veriler, depresyonun sıklıkla menstrüel düzensizliğin başlangıcından sonra ortaya çıktığını, ancak sıklıkla POY tanısından önce geliştiğini göstermektedir. Uygun tedavi edilmez ise Alzheimer ve demans riski artmaktadır.

Urogenital Semptomlar; androjen eksikliği cinsel aktiviteyi, enerjiyi ve ruh halini etkileyebilir. POY tanısı alan kadınlarda, vajinal kuruluk, dispareni, libidoda azalma ve tekrarlayan ürogenital enfeksiyonlar gibi menopoz belirtileri ve semptomları görülür.

Kardiyovasküler Hastalık; östrojen eksikliğine bağlı yüksek serum trigliserid seviyeleri, ateroskleroz ve endotel disfonksiyonunu hızlandırır (33). Endojen östrojen kaybına bağlı daha yüksek kardiyovasküler mortalite riski vardır. Turner sendromu olan hastalarda, aort anevrizması da dahil kardiyovasküler hastalık riskleri bulunmaktadır.

Endokrin Bozukluklar; androjenlerin göreceli artışı, östrojen eksikliğine bağlı olarak azalan LDL reseptör aktivitesi nedeniyle insülin duyarlılığında azalmaya neden olabilir (34). Anagnostis ve ark tarafından yapılan meta-analizde. POY' lu kadınların normal menopozlu kadınlara kıyasla tip 2 DM geliştirme riskinin daha yüksek olduğunu bildirmiştir (35). POY'lu kadınlar, özellikle pozitif aile öyküsü veya obezite gibi diğer risk faktörleri bir arada

bulunduğunda, tip 2 DM geliştirme açısından yüksek risk altındadır.

TANISAL TESTLER

Prematür over yetersizliği şüpheli hastalarda detaylı anamnez ve pelvik muayene- görüntüleme yapıldıktan sonra serum FSH ölçümü, tanı amaçlı olmamakla birlikte nadiren desteklemek amacıyla serum AMH ölçümü, 21-hidroksilaz oto-antikor düzeyi, serum troid stimüle edici hormon (TSH), karyotip tayini ve FMR1 gen premütasyonu tanısall amaçlı önerilen testler arasında yer almaktadır (8). Pelvik ultrasonografi ile overlerin değerlendirilmesi ilk görüntüleme yöntemi olarak başvurulması gerekirken, over boyutlarının oldukça küçük olduğu olgularda pelvik magnetik rezonans (MR) görüntüleme de tercih edilebilir.

YÖNETİM

Hasta eğitimi, bilgilendirilmesi ve en önemlisi hasta desteği POY'lu kadınların yönetiminde temel stratejiyi oluşturmaktadır. Hasta isteği ve beklentilerine yönelik olarak hipoöstrojeneminin düzeltilmesi (Hormon replasman tedavisi-HRT) ve fertilité isteği olan çiftlerde fertilitéye yönelik değerlendirme ve olası stratejilerin belirlenmesi önem arz eder.

İNFERTİLİTE TEDAVİSİ

Prematür over yetersizliği, infertil çiftlerde detaylı değerlendirilmeyi gerektiren önemli bir klinik durumdur. POY hastalarında foliküler faz kısalığından, foliküler büyüme ve ovulasyonu her zaman luteal faz takip etmez ve bu nedenle, endometriyum embriyo implantasyonu için hazır olmayabilir. Bu durum spontan gebelik oranlarının daha düşük olmasını açıklayabilir. Spontan gebelikler POY'lu kadınlarda oldukça nadirdir ve %2.2-14.2 oranında bildirilmiştir ve bu da aralıklı yumurtalık aktivitesinin aktive olabileceğini düşündürmektedir (36). Bidet ve ark. idiyopatik POY olgularının dahil edildiği çalışmalarında sırası ile %24 ve %29.6'sında menstrüel siklusların yeniden başlaması ve/veya FSH düzeylerinin normal seviyelere gerilemesi ile gösterilen over fonksiyonunda spontan remisyon saptarken, spontan gebelik oranını ise sırası ile %4.4 ve %6.8 olarak bildirmişlerdir (37, 38). Tanı esnasında rölatif düşük FSH düzeyleri, nikotin kullanımının olmaması ve haftalık 1.5 saatin üzerinde egzersiz, over fonksiyonlarının geri dönebilmesi için olumlu prognostik faktörler arasında yer alabileceği belirtilmiştir (38). Östrojen replasmanı yapılan POY hastalarında yapılan gözlemsel çalışmalarda ise gebelik oranı %4.8 bulunmuştur (25). Bachelot ve ark. 4 yıllık izlem ile 507 idiyopatik POY tanılı kadınlara verilen HRT sonrası gebelik oranını %3.6 ve ovaryen fonksiyonunun geri dönmesini %23 olarak saptamışlardır (39).

ABD Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından yapılan ileriye dönük araştırmalar, fizyolojik bir HRT rejiminin (ardışık östradiol ve mikronize progesteron dahil) folikül fonksiyonunu iyileştirebileceğini ve yumurtlamayı kolaylaştırabileceğini ve dolayısıyla doğurganlığı artırabileceğini öne sürmüştür (40). Ovulasyon takibi, intrauterin inseminasyon ve gonadotropin ile folikül stimülasyonu gibi farklı stratejiler sunulabilir, ancak bu olgularda folikül gelişmeme riskinin yüksek olabileceği çiftlerle uygulama öncesi detaylı bir şekilde paylaşılmalıdır.

Ovulasyon indüksiyonu ile tedavi sonrası gebelik oranı %6.3 saptanırken, gonadotropin salgılayan hormon agonisti (GnRH-a) ile hipofizer süpresyon yapılan kontrollü çalışmalarda gebelik oranlarında fark belirlenmemiştir (41). Chen ve ark. 44 idiyopatik POY tanılı olguya HRT tedavisi sonrası ovulasyon indüksiyonu ile %6.8 gebelik oranı bildirmişlerdir (42).

POY' un altında yatan fizyopatoloji hala belirsiz olsa da dolaşımdaki FSH konsantrasyonlarını düşürmenin eksojen östrojenlerle birlikte, baskılanmış gonadotropin reseptörlerinin rejenere olmasına ve farmakolojik stimülasyona yanıt verebilirliğini yeniden kazanmasına fırsat tanıyabilir. Aynı negatif geri bildirim yoluyla LH> daki bir düşüşün, prematür luteinizasyonu önleyerek oosit kalitesini iyileştirebileceği de olası mekanizmalar arasında yer alabilir. Bu hipotezden yola çıkan Tartagni ve ark., FSH düzeyleri belirli aralıklara geldikten sonra stimülasyona başlamanın daha etkili olduğu düşüncesi ile, gonadotropin tedavisinden 2 hafta önce ve sırasında etinilestradiol (EE) veya plasebo ile tedavi edilen POY tanılı 50 kadını içeren randomize bir çalışma gerçekleştirmişler (43). EE ile tedavi edilen 25 kadından sekizinde ovulasyon saptamışlar ve dördünde gebelik bildirmişler. Plasebo grubundaki 25 kadından hiçbirinde ovülasyon gözlenmemiş. EE tedavisi sırasında FSH düzeyleri <15 mIU/ml olan kadınlarda ovulasyon meydana gelmiş.

Ishizuka ve ark., over stimülasyonu ile birlikte veya tek başına HRT uygulanan POY hastalarında gebelik oranlarını karşılaştırmışlardır (44). 429 hastaya 6891 siklus ile ovulasyon indüksiyonu uygulanmış, hastaların %48.5'nde foliküler büyüme, IVF grubunda %5.8 canlı doğum ve intrauterin inseminasyon grubunda %1.3 canlı doğum rapor etmişler. Yalnızca HRT alan grupta %5.4 oranında foliküler büyüme gözlemlenirken, gebelik bildirilmemiş. Aynı çalışmada yaşı <35 olan ve tüp bebek tedavisi öncesi amenore süresi 4 yıldan az olan hastalarda gebelik oranının aynı gruptaki diğer POY hastalarına göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir.

Jiao ve ark., 955 POY hastasını değerlendirmiş, primer amenore grubunun %30' unda, sekonder amenore grubunun %11'nde genetik etiyoloji saptamışlar (45). Çalışmalarında, gebelik oranı genetik grupta %7.2, otoimmün grupta %21.1, iyatrojenik grupta %34.8 ve

idiyopatik grupta %19.5 olması nedeniyle, en düşük gebelik beklentisinin genetik anormallikleri olan POY' lu hastalarda olduğunu ifade etmişlerdir (45).

Kromozomal etyolojilere bağlı POY gelişen kadınlarda yapılan çalışmalarda ise, Grin ve ark., anormal karyotipli 49 POY hastasına IVF uygulamışlar, olguların %57'nde foliküler büyüme, %47'nde oosit toplama aşamasına ulaşma ve %6.1'nde fertilizasyon bildirirken, %70.7 canlı doğum oranları rapor etmişler (46). Mozaik turner sendromlu hastalarda daha uzun amenore aralıkları ve daha düşük foliküler büyüme oranı izlenmiştir.

ADJUVAN UYGULAMALAR

Dehidroepiandrostenedion (DHEA), over ve adrenal bez tarafından sentezlenir ve insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) aracılığıyla gonadotropinin folikül gelişimi üzerindeki etkisini artırır (47). DHEA kullanımının over rezerv belirteçlerini ve over stimülasyonuna over yanıtını artırabileceği düşünülebilir fakat DHEA takviyesinin over rezervinde veya tüp bebek tedavisi öncesi gebelik oranlarında fark yarattığı gözlemlenmemiştir (48). Günümüzde, POY hastaları için DHEA takviyesi hakkında daha güvenilir bir sonuca ulaşmak için randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Benzer şekilde, IVF tedavisinden önce testosteron uygulaması, zayıf over yanıtı kadınlarda oosit sayısı ve gebelik oranlarını iyileştirdiği yönünde çalışmaların aksine POY' da testosteron takviyesi ile ilgili veriler sınırlıdır (49).

İN-VİTRO AKTİVASYON

POY tanısı alan kadınlarda aşırı düşük over rezervi her zaman over foliküler havuzda foliküllerin tamamen yokluğu ile ilişkili değildir. Dormant haldeki primordial folikül havuzunu aktive etmek için yeni bir yaklaşım olan İn Vitro Aktivasyon (İVA) ileri sürülmüştür (50). İVA ile, mekanik sinyal ve biyokimyasal faktörlerin bir kombinasyonunu kullanarak dormant haldeki primordial foliküllerin aktive edilebileceği ileri sürülmüştür. Over korteksinin mekanik olarak bozulması veya overin parçalanması, Hippo sinyal yolağını bozabilir ve folikül büyümesini uyarabilir. Over biyopsisi veya lokal over hasarının POY' lu kadınlarda benzer bir olumlu etki gösterebileceği hipotezinden yola çıkarak, Kawamura ve arkadaşları, Hippo yolağının bozulması ve Akt aktivasyonu gerçekleştirmiştir (50). Öncelikle, POY' lu kadınların overlerini cerrahi olarak parsiyel çıkarmışlar ve elde ettikleri over kortikal şeritlerini kriyoprezervasyon ile sabitlemişler. Ardından, over şeritlerini parçalayarak Hippo sinyalizasyonunu bozmuşlar, Akt sinyalizasyonunu

in vitro uyarılmışlar ve parçaları overlere tekrar transplante etmişler. Bu yaklaşımın uygulandığı 27 kadını kapsayan çalışmalarında, in vitro fertilizasyon (IVF) ve embriyo transferinden sonra canlı doğum bildirmişlerdir. Aynı gruptan yapılan bir takip çalışmasında, POY'lu 37 kadından 9'unda otogreftlerde folikül büyümesi elde edilmiş, 6'sına oosit toplama işlemi uygulanmış ve 4'ü embriyo transferi aşamasına ulaşarak iki olguda canlı doğum bildirilmiş (%5.4)(51).

İNTRAOVARYEN PİHTILAŞMA HÜCRELERİNDEN ZENGİN PLAZMA ENJEKSİYONU

Son yıllarda tıbbin birçok alanında kullanılan Trombositten Zengin Plazma (PRP), periferik olarak toplanan kanın santrifüj edilmesinden sonra elde edilen plazmada bulunan yüksek konsantrasyonda trombositlerden oluşur (52). Trombositler 800'den fazla protein molekülü, sitokin, hormon ve kemotaktik madde taşır (53). Trombositlerin aktivasyonu, hücre çoğalmasını, büyümesini ve farklılaşmasını uyaran çeşitli biyolojik olarak aktif proteinlerin salınmasını sağlar (54). Aktifleştirilmiş trombositler tarafından salınan biyolojik olarak aktif mediatörler arasında trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), transforming büyüme faktörü- β (TGF- β), fibroblast büyüme faktörü (FGF), epidermal büyüme faktörü (EGF), insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve hepatosit büyüme faktörü (HGF) bulunur (55). PRP hızlandırılmış anjiyogenez ve anabolizma, inflamasyon kontrolü, hücre göçü, farklılaşma ve çoğalmayı sağlar (56). Otolog trombositler, doku iyileşmesi ve rejenerasyonu için bir protein kaynağı olarak kullanılmış ve izole edilmiş insan primordial ve primer foliküllerinin preantral evreye gelişimini desteklediği öne sürülmüştür (57).

İntraovaryen olarak uygulanan otolog PRP'nin, POY tanısı almış kadınlarda over rezerv parametrelerini, overlerin stimülasyona verdiği yanıtı iyileştirip iyileştirmedini ve canlı doğum üzerine etkilerini araştırdık. İntraovaryen PRP enjeksiyonu toplam 311 kadına uygulandı. Çalışmaya dahil olan ve embriyo transfer aşamasına ulaşan toplam 57 kadında 13 gebelik (transfer başına %22.8, toplamda %4) elde edilmiştir. Bu çalışma sonucunda toplam 25 kadında (%8.0) canlı doğum/devam eden implantasyon (spontan ya da IVF sonrası) bildirilmiştir (58).

KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU

POY hastalarında kemik iliği kaynaklı kök hücreler parakrin, ovaryen anjiyogenezinin düzenlenmesi, anti-fibrozis, anti-inflamatuvar, immun regulasyon, anti-apoptoz, mitokondriyal transfer, otofaji düzenlemesi dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar ile over rezerv fonksiyonunu iyileştirebileceği ileri sürülmüştür (2). Kemik iliği kaynaklı kök hücre transplantasyonu, düşük immünojenisitetleri, kolay bulunabilirlikleri ve geniş kaynakları nedeniyle POY tedavisi için iyi bir seçenek olabilir. Mezenkimal kök hücrelerin,

foliküllerin büyümesini ve gelişimini, vasküler oluşumu ve immünomodülatör etkileri olabileceği ileri sürülmüştür (59). Deneysel tedavi yöntemleri DOR'lu kadınlarda da kullanılmıştır. Herraiz ve arkadaşları, zayıf over yanıtı hastalarda ovaryen otolog kök hücre transplantasyonunun (ASCOT) over rezervi üzerindeki etkilerini araştırmışlar (60). Bu çalışmada, kemik iliğinden izole edilen kök hücreler (BMDSC), granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) uygulaması ile periferik kana mobilize edilmiş ve daha sonra aferez ile toplanmıştır. Hücreler, intra-arteriyel bir kateter ile over arterine verilmiştir. Toplam 17 kadına işlem uygulanmış ve bunun sonucunda antral folikül ve oosit sayılarında artış bildirilirken, üç olguda spontan olmak üzere toplam beş gebelik elde edilmiş. Araştırmacılar, ASCOT tekniğinin komplike bir prosedür olsa da, kemik iliğinden veya kandan izole edilen hücrelerin azalmış over rezervi tanılı kadınlarda folikül gelişimi üzerinde potansiyel etkileri olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

İNTRAOVARYEN EKSOZOM UYGULAMASI

Eksozom, hücreler tarafından salgılanan ve hücre iletişimi ve göçü, anjiyogenez ve tümör hücrelerinin büyümesi ile ilgili çeşitli proteinler, mRNA ve mikroRNA'lar içeren, 40-100 nm çapında bir keseciktir (61). Yang M ve ark. kemik iliği kaynaklı kök hücreden türetilen eksozom miR-144-5p aracılı PTEN inhibisyonunun, kemoterapinin neden olduğu POY' da granuloza hücre apoptozunu azaltmaya ve over rezervini artırmaya elverişli olan PI3K / AKT sinyal aktivasyonunu arttırdığını bildirmiştir (61). Mezenkimal kök hücrelerden türetilen eksozomların, anjiyogenezi indükleyerek, oksidatif stresi inhibe ederek, hücre apoptozunu baskılayarak POY' da over fonksiyonunu iyileştirebileceği ileri sürülmüştür. Fakat yine de bazı sınırlamalar söz konusudur; ilk olarak, eksozom izolasyonu için standartlaştırılmış bir yöntem yoktur. Ayrıca vücuda uygulanan eksozomlar hızlı bir şekilde denatüre olabilir. Son olarak, tek başına eksozom uygulamasının kök hücre uygulamasına karşı etkinliği ya da üstünlüğüne dair net veriler mevcut değildir (62).

BİYOMATERYALLER

Biyomateryaller, hücre etkileşimlerini destekleme, hücre stabilizasyonu ve biyolojik olarak parçalanabilirlik özellikleri nedeniyle rejeneratif tıp dahil olmak üzere farklı uygulamalarda son yıllarda gündeme gelmiştir (63). Su ve ark. kollajen yapı iskelesi ile otolog kemik iliği kaynaklı kök hücre naklinin, mezenkimal kök hücrelerin overe tutulmasını arttırdığını ve sıçanda oluşturulan POY

modelinde over fonksiyonunun uzun süreli restorasyonuna katkıda bulunduğunu bildirmiştir (64). Ayrıca, Mao ve ark., kemik iliği kaynaklı kök hücrelerin bir mikroakışkan cihaz kullanılarak programlanabilir mikrokapsülleme içine biyomateryal kapsüllenmesinin, donör reddini kısmen azaltılabileceğini ve intravenöz enjeksiyondan sonra in vivo tutunmayı etkili bir şekilde artırabileceğini belirlemişlerdir (65).

FERTİLİTE PREZERVASYONU

Doğurganlığın korunması, gelecekte kullanılmak üzere oositlerin, embriyoların veya over dokusunun dondurulmasıyla gerçekleştirilebilir. POY olgularında sınırlı over folikül havuzu, yeterli olgun oositlerin dondurulmasını zorlaştırır. Kanser tedavisi veya ooferektomi sonrası POY olması beklenen prepubertal olgularda over dokusunun prezervasyonu önerilmelidir.

Over doku prezervasyonu, over stimülasyonu ve IVF seçeneğinin mümkün olmadığı prepubertal kızlarda fertilitiyi korumanın tek yöntemidir. Ovaryen kortikal dokunun kriyoprezervasyonu teorik olarak bir seferde binlerce over folikülü korumanın etkili bir yoludur. Bu teknik esas olarak prepubertal kadınlar ve over stimülasyonu ve oosit alımı için kanser tedavisini öteleyemeyen olgular için önerilmiştir. Beş büyük Avrupa merkezinden oluşan bir ağ tarafından nakil yapılan 111 hastada, gebelik oranı %29 ve canlı doğum oranı %23 olarak bildirilmiştir (66). Benzer şekilde başka bir raporda gebelik ve canlı doğum oranları sırasıyla %33 ve %25 olarak bildirilmiştir (67). Over fonksiyonunun genellikle nakil sonrası 60-240 gün arasında tekrar başladığı ve 7 yıla kadar sürdüğü gözlemlenmiştir (68). Over transplantasyonunu takiben nispeten düşük bir foliküler sağ kalım oranı olduğu için, 40 yaşından büyük kadınlardan alınan over dokusunun dondurularak saklanması konusunda detaylı bilgilendirme yapılması gerekir. 40 yaşından genç hastalarda, teorik olarak dondurularak saklanan over dokusu miktarı, yaşa bağlı azalan foliküler rezerv riski ile orantılı olmalıdır. Mevcut kanıtlara göre, kemoterapi rejiminin tam ovaryen yetmezliğine yol açma olasılığı yüksek olmadığı sürece, her iki overin dondurularak saklanması için alınması şu anda önerilen bir yaklaşım değildir. Kanser tedavisi sonrası POY hastalarında genel bir artış ve ardından etkilenen hastaların uzun süreli hayatta kalma oranlarında bir artış olmuştur. Kemoterapi, radyasyon tedavisi veya cerrahinin neden olduğu iyatrojenik POY'a karşı koruma öncelik taşıır. Kanser tedavisi gören genç kadınlarda radyoterapi ve fertilitiyi koruyucu cerrahi sırasında over transpozisyonu düşünülebilir.

SONUÇ

Preematür over yetersizliği son yıllarda daha sık karşılaştığımız bir durum olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu olgularda tanıdan önce riskli grubun belirlenerek, yetersizlik henüz ortaya çıkmadan önlem alınması

esas amaç olmalıdır. Bu sebeple detaylı aile öyküsü, semptomların hızla değerlendirilmesi ve hasta desteği son derece önemlidir. Fertilitiyi istediği olan çiftlerde foliküllerin belirlenmesi halinde IVF bir seçenek olabilirken, olguların büyük kısmında folikül izlenmemesi IVF'e başlama aşamasında sorun oluşturabilir. Overleri uyarmaya yönelik deneysel uygulamalar güncel olmakla birlikte, uzun dönem etkilerini ve olası risklerini gözlemlemekte fayda olacaktır.

KAYNAKLAR

- 1- Seli E. Ovarian Aging. Semin Reprod Med. 2015 Nov;33(6):375-6. doi: 10.1055/s-0035-1567817. Epub 2015 Nov 13. PMID: 26565386.
- 2- Huang Y, Zhu M, Liu Z, Hu R, Li F, Song Y, Geng Y, Ma W, Song K, Zhang M. Bone marrow mesenchymal stem cells in premature ovarian failure: Mechanisms and prospects. Front Immunol. 2022 Oct 27;13:997808. doi: 10.3389/fimmu.2022.997808.
- 3- Nelson LM. Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. N Engl J Med. 2009; 360:606-14. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp0808697>. PMID:19196677.
- 4- Xiang J, Jiang T, Zhang W, Xie W, Tang X, Zhang J. Human Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cells Enhanced HK-2 Cell Autophagy through MicroRNA-145 by Inhibiting the PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathway. Exp Cell Res.2019; 378: 198-205.
- 5- Wesevich V, Kellen AN, Pal L. Recent advances in understanding primary ovarian insufficiency. F1000Res. 2020 Sep 7;9:F1000 Faculty Rev-1101. doi: 10.12688/f1000research.26423.1. PMID: 32934798; PMCID: PMC7477642.
- 6- Touraine P, Chabbert-Buffet N, Plu-Bureau G, Duranteau L, Sinclair AH, Tucker EJ. Premature ovarian insufficiency. Nat Rev Dis Primers. 2024 Sep 12;10(1):63. doi: 10.1038/s41572-024-00547-5. PMID: 39266563.
- 7- Menapoz öncesi ve sonrası, Bölüm 4; 31-45. Editör:Oya Gökmen, Hipokrat Kitapevi, 2023.
- 8- Panay N, Anderson RA, Bennie A, Cedars M, Davies M, Ee C, Gravholt CH, Kalantaridou S, Kallen A, Kim KQ, Misrahi M, Mousa A, Nappi RE, Rocca WA, Ruan X, Teede H, Vermeulen N, Vogt E, Vincent AJ; ESHRE, ASRM, CREWHIRL, and IMS Guideline Group on POI. Evidence-based guideline: premature ovarian insufficiency. Hum Reprod Open. 2024 Dec 9;2024(4):hoae065. doi: 10.1093/hropen/hoae065. PMID: 39660328; PMCID: PMC11631070.
- 9- Ishizuka B. Current Understanding of the Etiology, Symptomatology, and Treatment Options in Premature Ovarian Insufficiency (POI). Front Endocrinol (Lausanne).

- 2021 Feb 25;12:626924. doi: 10.3389/fendo.2021.626924. PMID: 33716979; PMCID: PMC7949002.
- 10– Huang Y, Wu M, Wu C, Zhu Q, Wu T, Zhu X, Wu M, Wang S. Effect of hysterectomy on ovarian function: a systematic review and meta-analysis. *J Ovarian Res.* 2023 Feb 9;16(1):35. doi: 10.1186/s13048-023-01117-1. PMID: 36759829; PMCID: PMC9912518.
- 11– Luo J, Shi Y, Liu D, Yang D, Wu J, Cao L, Geng L, Hou Z, Lin H, Zhang Q, Jiang X, Qian W, Yu Z, Xia X. The effect of salpingectomy on the ovarian reserve and ovarian response in ectopic pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019 Nov;98(47):e17901. doi: 10.1097/MD.00000000000017901. PMID: 31764787; PMCID: PMC6882622.
- 12– van Noord PA, Dubas JS, Dorland M, Boersma H, te Velde E. Age at natural menopause in a population-based screening cohort: the role of menarche, fecundity, and lifestyle factors. *Fertil Steril.* 1997 Jul;68(1):95-102. doi: 10.1016/s0015-0282(97)81482-3. PMID: 9207591.
- 13– Lin S, Chen S, Zhang Q. Factors influencing premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol.* 2025 Dec;45(1):2469331. doi: 10.1080/01443615.2025.2469331. Epub 2025 Feb 27. PMID: 40013478.
- 14– La Marca A, Brozzetti A, Sighinolfi G, Marzotti S, Volpe A, Falorni A. Primary ovarian insufficiency: autoimmune causes. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2010 Aug;22(4):277-82. doi: 10.1097/GCO.0b013e32833b6c70. PMID: 20543691.
- 15– Szeliga A, Calik-Ksepka A, Maciejewska-Jeske M, Grymowicz M, Smolarczyk K, Kostrzak A, Smolarczyk R, Rudnicka E, Meczekalski B. Autoimmune Diseases in Patients with Premature Ovarian Insufficiency-Our Current State of Knowledge. *Int J Mol Sci.* 2021 Mar 5;22(5):2594. doi: 10.3390/ijms22052594. PMID: 33807517; PMCID: PMC7961833.
- 16– van Kasteren YM, Hundscheid RD, Smits AP, Cremers FP, van Zonneveld P, Braat DD. Familial idiopathic premature ovarian failure: an overrated and underestimated genetic disease? *Hum Reprod.* 1999 Oct;14(10):2455-9. doi: 10.1093/humrep/14.10.2455. PMID: 10527968.
- 17– Janse F, Knauff EA, Niermeijer MF, Eijkemans MJ, Laven JS, Lambalk CB, Fauser BC, Goverde AJ; Dutch Premature Ovarian Failure Consortium. Similar phenotype characteristics comparing familial and sporadic premature ovarian failure. *Menopause.* 2010 Jul;17(4):758-65. doi: 10.1097/gme.0b013e3281cf8521. PMID: 20395876.
- 18– Bernard V, Donadille B, Zenaty D, Courtillet C, Salenave S, Brac de la Perrière A, Albarel F, Fèvre A, Kerlan V, Brue T, Delemer B, Borson-Chazot F, Carel JC, Chanson P, Léger J, Touraine P, Christin-Maitre S; CMERC Center for Rare Disease. Spontaneous fertility and pregnancy outcomes amongst 480 women with Turner syndrome. *Hum Reprod.* 2016 Apr;31(4):782-8. doi: 10.1093/humrep/dew012. Epub 2016 Feb 13. PMID: 26874361.
- 19– Bidet M, Bachelot A, Bissauge E, Golmard JL, Gricourt S, Dulon J, Coussieu C, Badachi Y, Touraine P. Resumption of ovarian function and pregnancies in 358 patients with premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Dec;96(12):3864-72. doi: 10.1210/jc.2011-1038. Epub 2011 Oct 12. PMID: 21994953.
- 20– Welt CK. Primary ovarian insufficiency: a more accurate term for premature ovarian failure. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008 Apr;68(4):499-509. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.03073.x. Epub 2007 Oct 29. PMID: 17970776.
- 21– Qin Y, Jiao X, Simpson JL, Chen ZJ. Genetics of primary ovarian insufficiency: new developments and opportunities. *Hum Reprod Update.* 2015 Nov-Dec;21(6):787-808. doi: 10.1093/humupd/dmv036. Epub 2015 Aug 4. PMID: 26243799; PMCID: PMC4594617.
- 22– ACOG Committee Opinion No. 469: Carrier screening for fragile X syndrome. *Obstet Gynecol.* 2010 Oct;116(4):1008-1010. doi: 10.1097/AOG.0b013e3281fae884. PMID: 20859177.
- 23– Sherman SL. Premature ovarian failure in the fragile X syndrome. *Am J Med Genet.* 2000 Fall;97(3):189-94. doi: 10.1002/1096-8628(200023)97:3<189::AID-AJMG1036>3.0.CO;2-J. PMID: 11449487.
- 24– Sullivan AK, Marcus M, Epstein MP, Allen EG, Anido AE, Paquin JJ, Yadav-Shah M, Sherman SL. Association of FMR1 repeat size with ovarian dysfunction. *Hum Reprod.* 2005 Feb;20(2):402-12. doi: 10.1093/humrep/deh635. Epub 2004 Dec 17. PMID: 15608041.
- 25– van Kasteren YM, Schoemaker J. Premature ovarian failure: a systematic review on therapeutic interventions to restore ovarian function and achieve pregnancy. *Hum Reprod Update.* 1999 Sep-Oct;5(5):483-92. doi: 10.1093/humupd/5.5.483. PMID: 10582785.
- 26– Otsuka F, McTavish KJ, Shimasaki S. Integral role of GDF-9 and BMP-15 in ovarian function. *Mol Reprod Dev.* 2011 Jan;78(1):9-21. doi: 10.1002/mrd.21265. Epub 2011 Jan 11. PMID: 21226076; PMCID: PMC3051839.
- 27– Simpson JL. Genetic and phenotypic heterogeneity in ovarian failure: overview of selected candidate genes. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1135:146-54. doi: 10.1196/annals.1429.019. PMID: 18574220.
- 28– Vujovic S. Aetiology of premature ovarian failure. *Menopause Int.* 2009 Jun;15(2):72-5. doi: 10.1258/mi.2009.009020. PMID: 19465673.
- 29– Chapman C, Cree L, Shelling AN. The genetics of premature ovarian failure: current perspectives. *Int J Womens Health.* 2015 Sep 23;7:799-810. doi: 10.2147/

IJWH.S64024. PMID: 26445561; PMCID: PMC4590549.

30— Janse F, Knauff EA, Niermeijer MF, Eijkemans MJ, Laven JS, Lambalk CB, Fauser BC, Goverde AJ; Dutch Premature Ovarian Failure Consortium. Similar phenotype characteristics comparing familial and sporadic premature ovarian failure. *Menopause*. 2010 Jul;17(4):758-65. doi: 10.1097/gme.0b013e3181cf8521. PMID: 20395876.

31— Lambrinoudaki I, Paschou SA, Lumsden MA, Faubion S, Makrakis E, Kalantaridou S, Panay N. Premature ovarian insufficiency: a toolkit for the primary care physician. *Climacteric*. 2021 Oct;24(5):425-437. doi: 10.1080/13697137.2020.1859246. Epub 2021 Jan 12. PMID: 33434082.

32— Taylor H PL, Sell E. *Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 9.th ed. Taylor H PL, Sell E, editor: Lippincott Williams & Wilkins; 2020.

33— Kalantaridou SN, Naka KK, Bechlioulis A, Makrigiannakis A, Michalis L, Chrousos GP. Premature ovarian failure, endothelial dysfunction and estrogen-progestogen replacement. *Trends Endocrinol Metab*. 2006 Apr;17(3):101-9. doi: 10.1016/j.tem.2006.02.003. Epub 2006 Mar 3. PMID: 16515863.

34— Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, Ahlskog JE, Grossardt BR, de Andrade M, Melton LJ 3rd. Increased risk of parkinsonism in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology*. 2008 Jan 15;70(3):200-9. doi: 10.1212/01.wnl.0000280573.30975.6a. Epub 2007 Aug 29. PMID: 17761549.

35— Anagnostis P, Christou K, Artzouchaltzi AM, Gkekas NK, Kosmidou N, Siolos P, Paschou SA, Potoupnis M, Kenanidis E, Tsiroidis E, Lambrinoudaki I, Stevenson JC, Goulis DG. Early menopause and premature ovarian insufficiency are associated with increased risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2019 Jan 1;180(1):41-50. doi: 10.1530/EJE-18-0602. PMID: 30400047.

36— Fraison E, Crawford G, Casper G, Harris V, Ledger W. Pregnancy following diagnosis of premature ovarian insufficiency: a systematic review. *Reprod Biomed Online*. 2019 Sep;39(3):467-476. doi: 10.1016/j.rbmo.2019.04.019. Epub 2019 Apr 30. PMID: 31279714.

37— Bidet M, Bachelot A, Bissauge E, Golmard JL, Gricourt S, Dulon J, Coussieu C, Badachi Y, Touraine P. Resumption of ovarian function and pregnancies in 358 patients with premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Dec;96(12):3864-72. doi: 10.1210/jc.2011-1038. Epub 2011 Oct 12. PMID: 21994953.

38— Du J, Wang X, Wei M, Huang Q, Bi Y, Huang W, Yuan L, Yang Y. The probability and possible influence factors of intermittent ovarian function recovery in patients with premature ovarian insufficiency. *Reprod Biomed Online*. 2022 Dec;45(6):1275-1283. doi: 10.1016/j.rbmo.2022.07.001. Epub 2022 Jul 16. PMID: 36151013.

39— Bachelot A, Nicolas C, Bidet M, Dulon J, Leban M, Golmard JL, Polak M, Touraine P. Long-term outcome of

ovarian function in women with intermittent premature ovarian insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017 Feb;86(2):223-228. doi: 10.1111/cen.13105. Epub 2016 Jun 14. PMID: 27177971.

40— Piedade KC, Spencer H, Persani L, Nelson LM. Optimizing Fertility in Primary Ovarian Insufficiency: Case Report and Literature Review. *Front Genet*. 2021 Jun 23;12:676262. doi: 10.3389/fgene.2021.676262. PMID: 34249096; PMCID: PMC8261244.

41— van Kasteren YM, Hoek A, Schoemaker J. Ovulation induction in premature ovarian failure: a placebo-controlled randomized trial combining pituitary suppression with gonadotropin stimulation. *Fertil Steril*. 1995 Aug;64(2):273-8. doi: 10.1016/s0015-0282(16)57722-x. PMID: 7615102.

42— Chen X, Chen SL, Ye DS, Liu YD, He YX, Tian XL, Xu LJ, Tao T. Retrospective analysis of reproductive outcomes in women with primary ovarian insufficiency showing intermittent follicular development. *Reprod Biomed Online*. 2016 Apr;32(4):427-33. doi: 10.1016/j.rbmo.2015.12.011. Epub 2016 Jan 14. PMID: 26825246.

43— Tartagni M, Cicinelli E, De Pergola G, De Salvia MA, Lavopa C, Loverro G. Effects of pretreatment with estrogens on ovarian stimulation with gonadotropins in women with premature ovarian failure: a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril*. 2007 Apr;87(4):858-61. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.08.086. Epub 2007 Jan 29. PMID: 17261285.

44— Ishizuka B, Furuya M, Kimura M, Kamioka E, Kawamura K. Live Birth Rate in Patients With Premature Ovarian Insufficiency During Long-Term Follow-Up Under Hormone Replacement With or Without Ovarian Stimulation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Dec 17;12:795724. doi: 10.3389/fendo.2021.795724. PMID: 34975766; PMCID: PMC8719621.

45— Jiao X, Meng T, Zhai Y, Zhao L, Luo W, Liu P, Qin Y. Ovarian Reserve Markers in Premature Ovarian Insufficiency: Within Different Clinical Stages and Different Etiologies. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Mar 18;12:601752. doi: 10.3389/fendo.2021.601752. PMID: 33815272; PMCID: PMC8015703.

46— Grin L, Ishizuka B, Onimaru A, Furuya M, Kawamura K. Impact of abnormal karyotype on reproductive outcome in premature ovarian insufficiency. *Reprod Med Biol*. 2022 Jun 15;21(1):e12471. doi: 10.1002/rmb2.12471. PMID: 35755970; PMCID: PMC9199886.

47— Wong QHY, Yeung TWY, Yung SSF, Ko JKY, Li HWR, Ng EHY. The effect of 12-month dehydroepiandrosterone supplementation on the menstrual pattern, ovarian

reserve markers, and safety profile in women with premature ovarian insufficiency. *J Assist Reprod Genet.* 2018 May;35(5):857-862. doi: 10.1007/s10815-018-1152-2. Epub 2018 Mar 9. PMID: 29520734; PMCID: PMC5984890.

48– Ben-Nagi J, Panay N. Premature ovarian insufficiency: how to improve reproductive outcome? *Climacteric.* 2014 Jun;17(3):242-6. doi: 10.3109/13697137.2013.860115. Epub 2013 Dec 16. PMID: 24341612.

49– Hoang QH, Ho HS, Do HT, Nguyen TV, Nguyen HP, Le MT. Therapeutic effect of prolonged testosterone pretreatment in women with poor ovarian response: A randomized control trial. *Reprod Med Biol.* 2021 Mar 27;20(3):305-312. doi: 10.1002/rmb2.12383. PMID: 34262398; PMCID: PMC8254170.

50– Kawamura K, Cheng Y, Suzuki N, Deguchi M, Sato Y, Takae S, Ho CH, Kawamura N, Tamura M, Hashimoto S, Sugishita Y, Morimoto Y, Hosoi Y, et al. Hippo signaling disruption and akt stimulation of ovarian follicles for infertility treatment. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013; 110:17474-79. <https://doi.org/10.1073/pnas.1312830110> PMID:24082083

51– Suzuki N, Yoshioka N, Takae S, Sugishita Y, Tamura M, Hashimoto S, Morimoto Y, Kawamura K. Successful fertility preservation following ovarian tissue vitrification in patients with primary ovarian insufficiency. *Hum Reprod.* 2015 Mar;30(3):608-15. doi: 10.1093/humrep/deu353. Epub 2015 Jan 6. PMID: 25567618.

52– Pietrzak WS, Eppley BL. Platelet rich plasma: biology and new technology. *J Craniofac Surg.* 2005; 16:1043-54. <https://doi.org/10.1097/01.scs.0000186454.07097.bf> PMID:16327552

53– Dhurat R, Sukesh M. Principles and methods of preparation of platelet-rich plasma: a review and author's perspective. *J Cutan Aesthet Surg.* 2014;7:189-97. <https://doi.org/10.4103/0974-2077.150734> PMID:25722595

54– Sundman EA, Cole BJ, Karas V, Della Valle C, Tetreault MW, Mohammed HO, Fortier LA. The antiinflammatory and matrix restorative mechanisms of platelet-rich plasma in osteoarthritis. *Am J Sports Med.* 2014; 42:35-41. <https://doi.org/10.1177/0363546513507766> PMID:24192391

55– Nikolidakis D, Jansen JA. The biology of platelet-rich plasma and its application in oral surgery: literature review. *Tissue Eng Part B Rev.* 2008; 14:249-58. <https://doi.org/10.1089/ten.teb.2008.0062> PMID:18601587

56– Choi BH, Zhu SJ, Kim BY, Huh JY, Lee SH, Jung JH. Effect of platelet-rich plasma (PRP) concentration on the viability and proliferation of alveolar bone cells: an in vitro study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2005; 34:420-24. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2004.10.018> PMID:16053853

57– Hosseini L, Shirazi A, Naderi MM, Shams-Esfandabadi N, Borjian Boroujeni S, Sarvari A, Sadeghnia S, Behzadi B, Akhondi MM. Platelet-rich plasma promotes the development of isolated human primordial and

primary follicles to the preantral stage. *Reprod Biomed Online.* 2017; 35:343-50. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.04.007> PMID:28756131

58– Cakiroglu Y, Saltik A, Yuceturk A, Karaosmanoglu O, Kopuk SY, Scott RT, Tiras B, Seli E. Effects of intraovarian injection of autologous platelet rich plasma on ovarian reserve and IVF outcome parameters in women with primary ovarian insufficiency. *Aging (Albany NY).* 2020 Jun 5;12(11):10211-10222. doi: 10.18632/aging.103403. Epub 2020 Jun 5. PMID: 32507764; PMCID: PMC7346073.

59– Wang J, Liu W, Yu D, Yang Z, Li S, Sun X. Research Progress on the Treatment of Premature Ovarian Failure Using Mesenchymal Stem Cells: A Literature Review. *Front Cell Dev Biol.* 2021 Dec 13;9:749822. doi: 10.3389/fcell.2021.749822. PMID: 34966738; PMCID: PMC8710809.

60– Herraiz S, Romeu M, Buigues A, Martínez S, Díaz-García C, Gómez-Seguí I, Martínez J, Pellicer N, Pellicer A. Autologous stem cell ovarian transplantation to increase reproductive potential in patients who are poor responders. *Fertil Steril.* 2018; 110:496-505.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.04.025> PMID:29960701

61– Yang M, Lin L, Sha C, Li T, Zhao D, Wei H, Chen Q, Liu Y, Chen X, Xu W, Li Y, Zhu X. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomal miR-144-5p improves rat ovarian function after chemotherapy-induced ovarian failure by targeting PTEN. *Lab Invest.* 2020 Mar;100(3):342-352. doi: 10.1038/s41374-019-0321-y. Epub 2019 Sep 19. PMID: 31537899.

62– Watanabe Y, Tsuchiya A, Terai S. The development of mesenchymal stem cell therapy in the present, and the perspective of cell-free therapy in the future. *Clin Mol Hepatol.* 2021 Jan;27(1):70-80. doi: 10.3350/cmh.2020.0194. Epub 2020 Dec 3. PMID: 33317249; PMCID: PMC7820202.

63– Wu M, Guo Y, Wei S, Xue L, Tang W, Chen D, Xiong J, Huang Y, Fu F, Wu C, Chen Y, Zhou S, Zhang J, Li Y, Wang W, Dai J, Wang S. Biomaterials and advanced technologies for the evaluation and treatment of ovarian aging. *J Nanobiotechnology.* 2022 Aug 11;20(1):374. doi: 10.1186/s12951-022-01566-8. PMID: 35953871; PMCID: PMC9367160.

64– Su J, Ding L, Cheng J, Yang J, Li X, Yan G, Sun H, Dai J, Hu Y. Transplantation of adipose-derived stem cells combined with collagen scaffolds restores ovarian function in a rat model of premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod.* 2016 May;31(5):1075-86. doi: 10.1093/humrep/dew041. Epub 2016 Mar 9. PMID: 26965432.

65– Mao AS, Özkale B, Shah NJ, Vining KH, Descombes

- T, Zhang L, Tringides CM, Wong SW, Shin JW, Scadden DT, Weitz DA, Mooney DJ. Programmable microencapsulation for enhanced mesenchymal stem cell persistence and immunomodulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019 Jul 30;116(31):15392-15397. doi: 10.1073/pnas.1819415116. Epub 2019 Jul 16. PMID: 31311862; PMCID: PMC6681761.
- 66– Van der Ven H, Liebenthron J, Beckmann M, Toth B, Korell M, Krüssel J, Frambach T, Kupka M, Hohl MK, Winkler-Crepaz K, Seitz S, Dogan A, Griesinger G, Häberlin F, Henes M, Schwab R, Sütterlin M, von Wolff M, Dittrich R; FertiPROTEKT network. Ninety-five orthotopic transplantations in 74 women of ovarian tissue after cytotoxic treatment in a fertility preservation network: tissue activity, pregnancy and delivery rates. *Hum Reprod*. 2016 Sep;31(9):2031-41. doi: 10.1093/humrep/dew165. Epub 2016 Jul 4. PMID: 27378768.
- 67– Demeestere I, Simon P, Dedeken L, Moffa F, Tsépélidis S, Brachet C, Delbaere A, Devreker F, Ferster A. Live birth after autograft of ovarian tissue cryopreserved during childhood. *Hum Reprod*. 2015 Sep;30(9):2107-9. doi: 10.1093/humrep/dev128. Epub 2015 Jun 9. PMID: 26062556.
- 68– McLaren JF, Bates GW. Fertility preservation in women of reproductive age with cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Dec;207(6):455-62. doi: 10.1016/j.ajog.2012.08.013. Epub 2012 Aug 10. PMID: 22959764.

Op. Dr. İbrahim Halil ADAK
Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi



içtenliğimle şükran ve minnet duygularımı sunarım.

Kadına yönelik şiddetin sona erdiği, sağlık çalışanlarının güven içinde mesleklerini icra edebildiği, doğuma eşlik eden her anın saygıyla taçlandığı bir geleceği birlikte inşa edeceğimize inanıyorum.

Saygılarımla...

Saygıdeğer hocalarım ve kıymetli meslektaşlarım,

Ülkemizin farklı coğrafyalarında fedakârca görev yapan tüm sağlık çalışanlarına selam ve saygılarımı sunarak sözlerime başlamak isterim. Uzmanlık yolculuğuma Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalından mezun olarak başladım. Tıp eğitimi sürecinde özellikle kadın sağlığı alanına olan ilgim giderek artarken, bu alanda derinleşmek ve fayda sunmak en büyük hedefim haline geldi.

Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanlığı, yalnızca bir branş tercihi değil, aynı zamanda büyük bir sorumluluğu ve özveriyi barındıran bir yaşam biçimi. Uzmanlık eğitimimi zorlu ama öğretici yıllarla tamamladım ve her geçen gün, bu mesleğin ne denli kıymetli olduğunu bir kez daha hissediyorum. Kadına, anneye, hayata dokunan bir alanın içinde olmak, hem onur verici hem de vicdani anlamda doyurucu bir sorumluluk.

Görev yaptığım Şanlıurfa Eğitim Araştırma Hastanesinde, kadın sağlığına dair birçok karmaşık ve riskli vakayla karşılaşılıyor; ekip arkadaşlarımla birlikte bilgi birikimimizi en üst düzeyde kullanarak hastalarımıza umut olmayı amaçlıyoruz. Doğumların en yoğun olduğu bölgelerden birinde çalışmak, teorik bilgimizi sahaya aktarmamız açısından bizlere büyük tecrübe kazandırıyor.

Gerek akademik gerekse klinik anlamda gelişimimize katkı sağlayan, Bugün sahip olduğum mesleki bakış açısını kazanmamda rehberlik eden, bana ilham veren, desteğini esirgemeyen başta bölüm başkanımız Prof. Dr. M. Erdal SAK, Prof. Dr. Adnan İNCEBİYİK, Prof. Dr. Neşe GÜL HİLALİ, Prof. Dr. Hacer UYANIKOĞLU, Prof. Dr. Sibel SAK ve Prof. Dr. Mert Ulaş BARUT hocalarıma ve emeği geçen tüm üst kıdemlilerime şükranlarımı sunarım.

İş hayatımda bazı zamanlar çok sıkışıp zorlandığım ve bir şekilde üstesinden geldiğim zor vakaların sonunda aklıma Prof. Dr. M. Erdal SAK hocamızın bizi motive etmek için söylediği sözü hatırlarım; «Ol mâhîler ki deryâ içredir, deryâyı bilmezler.» Gerçekten de öyle büyük bir denizde öğrenmişiz ki yüzmeyi bugün çoğu zorlu vakadan alnımızın akı ile çıkabiliyoruz. Emeği geçen hocalarıma tüm

