

BÖLÜM 3

ADÖLESANLARDA VE ÇOCUKLARDA FERTİLİTE PREZERVASYONU

Sebile GÜLER ÇEKİÇ¹
Can BENLİOĞLU²

GİRİŞ

14 yaşına kadar olan çocuklarda en sık görülen kanser türleri lösemiler (akut lenfositik lösemi), sinir sistemi tümörleri (%21), yumuşak doku sarkomları (nöroblastoma ve rabdomyosarkom), böbrek (Wilms) tümörleri (%5), ve Hodgkin olmayan lenfoma (%4) olup; tüm çocukluk çağı kanserleri (doğum-14 yaş) için genel 5 yıllık göreceli sağkalım oranı, yeni ve iyileştirilmiş tedaviler sayesinde son 30 yılda %58'den %83'e önemli ölçüde iyileşmiştir (1). Literatüre bakıldığında hayatta kalma oranındaki en önemli artış, Hodgkin dışı lenfomada (%43'ten %88'e, fark %45) gözlemlenmiş, bunu da akut miyeloid lösemi (%41) ve akut lenfositik lösemisinin (%31) izlediği görülmekte olup Hodgkin lenfomanın tüm pediatrik kanserler arasında en yüksek 5 yıllık sağ kalım oranına sahip olduğu gösterilmiştir (%98) (2). Bu iyileştirilmiş hayatta kalma, çocukluk kanserinden yetişkin kurtulanlar olarak adlandırılan belirli bir popülasyona yol açmış ve hayatta kalanlarda, daha önce sitotoksik kemoterapi rejimlerine ve radyasyona maruz kalma nedeniyle metabolik/endokrin sorunlardan bilişsel kusurlara kadar değişen çok çeşitli olumsuz sağlık koşulları görülebilmektedir (3). Dahası over yetmezliği ve diğer kötü reproduktif veya obstetrik sonuçlar, kanser tedavisinin diğer uzun vadeli sekelleri olarak karşımıza çıkmakta olup sitotoksik kemoterapi rejimleri ve radyoterapi, oositlerde ve overdeki somatik hücrelerde genomik hasar ve apoptozu indükleyerek folikül rezervinin erken tükenmesine ve over yetmezliğine neden olabilmektedir (3). Kanser tedavisi sonrası son organ hasarı dışı üreme sisteminde over ile sınırlı kalmamaktadır. Uterus ve pelvik yapılar da pelvik, spinal ve tüm vücut ışınlaması (*total body irradiation*) (TBI) sırasında etkilenmektedir.

¹ Uzm. Dr., Koç Üniversitesi Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., sebileguler@gmail.com

² Uzm. Dr., Koç Üniversitesi Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., cbenlioglu@kuh.ku.edu.tr

Kanserlerin yanı sıra, miyelodisplazi, aplastik anemi, talasemi ve sistemik lupus eritematozus gibi bazı kanser öncesi ve malign olmayan hastalıkları olan pediatrik yaş grubundaki hastaların, birincil hastalıklarının tedavisi için TBI ile veya TBI olmadan yüksek doz gonadotoksik kemoterapi rejimlerinin uygulanması gerekebilmektedir. Bu nedenle, gonadal fonksiyonun ve fertilitenin korunması, pediatrik ve yetişkin kanser hastaları için kritik bir yaşam kalitesi sorunu haline gelmiştir. Tüm bu gelişmeler ışığında, farklı onkoloji ve üreme tıbbi toplulukları tarafından kanserden kurtulan veya kanser tanısı alan pediatrik yaş grubunda doğurganlığı koruma stratejilerine ilişkin klinik kılavuzlar yayınlanmıştır (4, 5).

Bu bölümde, çocukluk döneminde tanı almış ve sonrasında planlanan olası bir kemoterapi ve radyasyon tedavisinin üreme organları üzerindeki etkileri ve bu hastaların fertilitenin korunmasına yönelik yaklaşımların anlatılması amaçlanmıştır.

2. ÜREME SİSTEMİNDE OLUŞABİLECEK POTANSİYEL HASAR MEKANİZMALARININ PATOFİZYOLOJİSİ

2.1. Kemoterapi

Kadın üreme sisteminde kemoterapi ilaçlarına en duyarlı organ overlerdir. Buna karşılık, uterus fonksiyonu kemoterapi ajanları tarafından tehlikeye atılmamaktadır. Kemoterapi ajanları arasında alkilleyici kategoridekiler over üzerinde en zararlı etkiye sahiptir. Bu ajanlar genel olarak uyuyan (*dormant*) primordial ve büyüyen foliküllerin somatik hücrelerinde ve oositlerde genomik hasara neden olarak büyük folikül kaybına neden olurlar (6). Ortaya çıkan veriler, kemoterapi ilaçlarının over üzerindeki potansiyel zararlı etkilerine başka mekanizmaların da katkıda bulunduğunu göstermektedir.

Bu mekanizmalardan biri vasküler hasar olup kemoterapi ilaçlarının insan overinin kortikal ve medüller kısımlarındaki kan damarlarına zarar verdiğini, bunun sonucunda ise obliterasyon, fibrozis ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ekspresyonunda ve mikrovasküler yoğunlukta azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (7). Bu patolojik değişiklikler, folikül kaybını daha da derinleştirip over yaşlanmasını hızlandırabilir.

İkinci mekanizma ise tükenme (*burn-out*) fenomeni olarak adlandırılmakta olup teoride siklofosamid maruziyetinin fosfatidilinositol 3-kinaz sinyal yolunu aktive ettiği ve bunun da primordial foliküllerin erken aktivasyonuna ve dolayısıyla “tükenmişliğe” (veya folikül havuzunun erken tükenmesine) neden olduğu varsayılmıştır (8). Kemoterapi ilaçlarının farklı folikül kaybı mekanizmalarını indükleyebileceği, fare overlerinde üçüncü bir olası mekanizma olarak bahsedil-

mektedir. Örneğin; sispaltine maruz kalma oosit spesifik hasara neden olurken, doksorubisin tercihen ikincil foliküllerin mitotik granüloza hücrelerinde hasara neden olmaktadır. Araştırmacılar tükenme teorisini desteklemek adına foliküllerin her iki ilaca da maruz kaldıktan sonra kaybolduğunu gözlemlemiş ve bu vakalarda apoptoz belirteci olan TUNNEL ile boyandıktan sonra sadece birkaçının pozitif olduğu görülmüştür. Bu da kemoterapiye maruz kaldıktan sonra primordial folikül sayılarındaki azalmanın ilaçların doğrudan toksik etkisinden ziyade büyümenin hızlanmasından kaynaklandığını düşündürmektedir.

Bunlarla birlikte, lösemi ve diğer çocukluk çağı kanserleri için sitotoksik ilaçlarla tedavi edilen genç kızların yer aldığı otopsi serilerinde kemoterapötiklerin üreme organları üzerindeki etkisine bakılmış ve overde hiçbir gelişme olmaması veya folikül büyümesinde duraklama, küçük boyutlu foliküllerin atrezisi ve antral foliküllerin boyutunda ve sayısında belirgin bir azalma gibi bulgular yer almaktadır (9). Tüm bu bilgiler, kemoterapinin neden olduğu gonadotoksisite ve over yetmezliğinin altında yatan birden fazla farklı patogenetik mekanizma olabileceğini düşündürmektedir.

2.2. Radyoterapi

Partikül radyasyonu için baskın hasar mekanizması hücre genomu üzerindeki doğrudan sitotoksik radyasyon etkisidir. Genomik hasar, esas olarak DNA'da çift iplik kopmaları olarak meydana gelmekte ve hayati homeostatik fonksiyonların geri döndürülemez kaybına ve hücrenin nihai ölümüne yol açmaktadır. Radyasyonun hücredeki su gibi diğer maddelerle etkileşiminden kaynaklanan dolaylı sitotoksik etkileri de vardır. Örneğin, hücresel su radyolizi, hücrenin DNA'sındaki ve organellerindeki hasarı daha da artıran serbest radikallerin oluşumuna yol açar. Bu mekanizma özellikle x-ışınları gibi iyonlaştırıcı radyasyon için geçerlidir. Aktif mitotik hücreler, DNA realizasyonunun da aktif olması nedeniyle genellikle radyasyonun sitotoksik etkilerine karşı daha savunmasızken, düşük metabolik ve mitotik bölünme oranları ve hipoksik hücrelere sahip olanlar buna daha dirençlidir. Oosit, bu ilkenin dikkate değer bir istisnasıdır. Hücre döngüsü, insan oositindeki ilk mayotik bölünmenin profaz-I'inin diploten aşamasında durdurulsa da radyasyona karşı son derece hassastır. İnsan oositlerinin %50'sini yok etmek için gerekli radyasyon dozu olan öldürücü doz (*lethal dose*, LD50) ~2 Gray'dir (Gy) (10). Ancak günümüzdeki literatüre göre böyle bir interfaz çekirdeğinin radyasyona karşı neden bu kadar hassas olduğu belli değildir. Geçmişte oositin, iyonlaştırıcı radyasyon ve/veya kimyasallar tarafından DNA'sında neden olunan değişiklikleri önleyecek enzimatik onarım kapasitesine sahip olmadığına inanılmaktaydı. Bununla birlikte, fare ve kobay overlerinde yapılan hayvan çalış-

malarından ortaya çıkan kanıtlar, memeli oositlerinin radyasyonun neden olduğu DNA hasarını tamir edebildiğini ve foliküllerin radyosensitivitesinin folikülün gelişim aşamasına bağlı olarak farklılık gösterdiğini göstermektedir (11). Diğer memeli türleri gibi insan oositinin de birkaç DNA onarım genini taşıdığına dair kanıtlar var olmakla birlikte bunların insan oositinde radyasyona bağlı genomik hasarı onarmadaki rolleri hala belirsizdir.

Over hasarı, pelvik veya alt karın, lumbosakral, spinal ve tüm vücut ışınlaması sırasında doğrudan radyasyona maruz kalma ile oluşmaktadır (2). Ayrıca, saçılan radyasyon, radyasyon alanı içinde olmasalar bile önemli over hasarına neden olabilmektedir. Artan radyasyon dozları ile over hasarı ve erken over yetmezliği riski artmakla birlikte tek bir doz, fraksiyone dozlardan daha zararlı olabilmektedir (10).

Radyasyonun kadın üreme sistemi üzerindeki zararlı etkisi over ile sınırlı kalmamaktadır. Overlerin yanı sıra uterus da radyasyon maruz kalmakta olup endometrium, miyometriyum ve vasküler yapılarda radyasyona bağlı hasar, bu yapıların işlevlerini önemli ölçüde tehlikeye atabilmekte ve potansiyel olarak infertilite, düşük, ölü doğum, fetal büyüme kısıtlılığı, preeklampsi ve erken doğum gibi olumsuz sonuçlara dair risk artışına yol açabilmektedir (2). Radyasyona maruziyet sonrası uterus disfonksiyonunun gelişmesinde birçok farklı patofizyolojik mekanizma rol oynamaktadır. Birincisi, radyasyon uterusun myometrial ve endometrial tabakalarının vasküler yapılarında hasar, skleroz ve obliterasyonlara neden olarak uterus kan akışının azalmasına neden olmaktadır. Eğer gebelik oluşursa, bu potansiyel olarak plasenta yatağındaki sitotrofoblast invazyonunu bozacak ve hatalı plasantasyon, azalmış fetal-plasental kan akımı ve fetal büyüme kısıtlılığı ile sonuçlanacaktır (2).

Endometriumda radyasyona bağlı hasar da normal desidualizasyonu önleyebilmekte ve gebelik elde edilirse plasenta akreata gibi plasenta invazyon bozukluklarına yol açabilmektedir (12). İkincisi, radyasyona bağlı miyometriyal hasardan uterus elastikiyetinde azalma ve buna bağlı genişleme hacminde azalma sonucu erken doğuma neden olabilmektedir (12). Son olarak ise, progenitör bazal hücre tabakasının tahribatı ile endometriumun glandüler ve stromal bileşenlerinde radyasyona bağlı hasar, endometrial atrofiyi indükleyerek ve implantasyonu engelleyerek infertiliteye neden olabilmektedir (13). Çocukluk çağı kanserlerinden kurtulanların, kardeşlerine göre (radyasyona maruz kaldıktan sonra over fonksiyonunu korumalarına rağmen) klinik infertiliteden muzdarip olma ve hamilelik elde etmek için daha uzun süreye sahip olma olasılıkları daha yüksektir (göreceli risk [RR] 1.48 [%95 GA 1.23-1.78]; $p < 0.0001$) (14).

3. ÇOCUKLUK ÇAĞI VE ADÖLESAN YAŞ GRUBUNDA FERTİLİTE

PREZERVASYONU ÖNERİLEBİLECEK HASTA GRUPLARI

3.1. Malign sebepler

2021 yılında PanCareLife konsorsiyumu ve Uluslararası Çocukluk Çağı Kanserlerinin Geç Etkileri Rehberlerinin Uyumu (IGHG) grubunun hazırladığı ortak derlemede çocuk, adolesan ve genç erişkin (25 yaş altı) (*children, adolescent and young adults, CAYA*) kanser hastaları için kanıta dayalı tıp perspektifinde fertilitenin korunması ile ilgili öneriler yayınlanmış olup aşağıda detaylandırılmıştır (15) (Şekil-1).

	Çocuk, adolesan ve genç erişkin (25 yaş ve altı) yaş grubu (CAYA) kadın kanser hastaları (Tüm CAYA kanser hastalarına, hastanın ailesine gelecek için olası infertilite riski ile ilgili bilgilendirilme yapılmalıdır-güçlü tavsiye)							
	Infertilite açısından riskli grup						Risksiz grup	
	Yüksek doz alkile ajan, RT veya HSCT		Düşük doz alkile ajan veya kraniyal RT		Unilateral ooforektomi		Diğer tedaviler	
	Postpubertal	Prepubertal	Postpubertal	Prepubertal	Postpubertal	Prepubertal	Postpubertal	Prepubertal
Fertilite prezervasyonu (FP) önerileri							**	**
FP hakkında bilgi vermek, aile planlaması önerileri							**	**
Oosit veya embriyo prezervasyonu	***		*		*		*	
Over dokusu kriyoprezervasyonu								
Ooforopeksi (RT öncesi)								
Hormon supresyonu (alkile edici tedavi ajanları tedavisi sırasında)								

Şekil 1. PanCareLife konsorsiyumu ve Uluslararası Çocukluk Çağı Kanserlerinin Geç Etkileri Rehberlerinin Uyumu (IGHG) grubunun ortaklığı ile hazırlanmış kanıta dayalı fertilitte prezervasyonu önerileri gösterilmektedir.

* Sadece kanserin yüksek rekürrens seyrettiği durumlarda orta düzeyde önerilmesi geçerlidir.
 ** Sadece talep edilirse orta düzeyde önerilmesi geçerlidir.
 *** Kanser prognozundan gecikme ile tehlikeye atılmadığı durumlarda güçlü öneri geçerlidir.

Mulder RL, Font-Gonzalez A, Hudson MM, et al. Fertility preservation for female patients with childhood, adolescent, and young adult cancer: recommendations from the PanCareLife Consortium and the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol.* 2021;22(2):e45-e56. doi:10.1016/S1470-2045(20)30594-5* dan uyarlanmıştır.

Şekil 1. PanCareLife konsorsiyumu ve Uluslararası Çocukluk Çağı Kanserlerinin Geç Etkileri Rehberlerinin Uyumu (IGHG) grubunun ortaklığı ile hazırlanmış kanıta dayalı fertilitte prezervasyonu önerileri gösterilmektedir.

Şekil-1' de öneriler genel olarak özetlenmiş olup, planlanan kemo/radyoterapiye spesifik ajanlar bu alt-bölümde tek tek değerlendirilecektir. CAYA kanserinden kurtulanlarda alkilleyici ajanların doza bağımlı bir şekilde erken over yetmezliği ile ilişkili olduğuna dair yüksek kaliteli kanıtlar saptanmıştır. Alkilleyici ajanları ilaçlar bazında değerlendirirken ise, artan dozlarda prokarbazin (yüksek kalitede kanıt) ve siklofosfamid (orta kalitede kanıt) ile erken over yetmezliği riskinde artış kaydedilmiştir. Ek olarak, busulfan ile tedaviden sonra erken over yetmezliği

riskinde artış belirlenmiş, ancak doz-yanıt ilişkisi belirsiz olarak saptanmıştır (düşük kalitede kanıt). Artan siklofosamid, busulfan ve lomustin dozlarından sonra gebelik veya canlı doğum olasılığının azaldığına dair ise ancak düşük kalitede kanıt bulunmuştur. İfosamid (düşük kalitede kanıt), prokarbazin (orta kalitede kanıt) veya klormetin (düşük kalitede kanıt) gebelik ve canlı doğum olasılığı ile ilişkisi için anlamlı bir etki tanımlanamamıştır. Antimetabolitler, platin bileşikleri, antrasiklinler, bevacizumab, yüksek doz etoposid ve yeni ajanlar (yani monoklonal antikorlar veya tirozin-kinaz inhibitörleri) sonrasında erken over yetmezliği riskini değerlendiren hiçbir çalışmaya rastlanmamıştır.

Overlerin de etkilendiği artan radyoterapi dozlarının (yazının devamında over radyoterapisi olarak bahsedilmiştir) CAYA kanserinden kurtulanlarda erken over yetmezliği riskini artırdığına dair yüksek kaliteli kanıtlar elde edilmiştir. Alkille-yici ajanların ve over radyoterapisinin bir kombinasyonu ile tedavi, her bir yön-temle tek başına ilişkili olana kıyasla erken over yetmezliği riskini artırmaktadır (orta kalitede kanıt). Artan dozlarda over radyoterapisinin gebelik ve canlı doğum olasılığını azalttığına dair ise ancak orta kalitede kanıtlar saptanmıştır.

Hematopoeitik kök hücre transplantasyonundan (HSCT) sonra erken over yetmezliği riskinde artış olduğuna dair çok düşük kalitede kanıt belirlenmiş olup bu artan risk, CAYA kanserinden kurtulanlarda alkille-yici ajanlar, over radyotera-pisi veya her ikisinin verdiği riskten bağımsız hesaplanmıştır

Tek taraflı ooferektominin CAYA kanserinden kurtulanlarda erken over yetmezliği riskini artırdığına dair düşük kalitede kanıt bulunmuştur. Ek olarak, erken over yetmezliği riski veya gebelik olasılığı ile ilgili olarak ooforopeksinin anlamlı bir etkisi olmadığını öne süren çok düşük kaliteli kanıtlar belirlenmiştir.

Artan kraniyal radyoterapi dozları ile hipogonadotropik hipogonadizm riski (orta kalitede kanıt) ve CAYA kanserinden kurtulanlarda düşük gebelik olasılığı (düşük kalitede kanıt) arasında bir ilişki belirlenmiş olup bununla birlikte CAYA kanserinden kurtulanlar arasında, kanser tedavisi gören daha yaşlı hastaların, genç hastalara göre erken over yetmezliği riskinin daha yüksek olduğuna dair düşük kaliteli kanıtlar vardır.

3.2. Benign sebepler

Fertilite prezervasyonu (FP) hızlı folikül yıkılımı ile giden ya da hemotolojik/ro-matolojik bir hastalık nedeniyle kemoterapi alması gereken benign hastalıklarda da uygulanabilmektedir. FP yapıp raporlanan vaka serilerinde malign olmayan sebeplerin %5-33 arasında değiştiği görülmektedir (16). Benign sebepler içinde en sık FP yapılan hastalıklar Turner Sendromu (TS) ve orak hücreli anemi gibi hemoglobinopatilerdir (16). Diğer hastalıklar miyelodisplazi, aplastik anemi, ta-

lasemi major, otoimmün hastalıklar, Wegener hastalığı, sistemik lupus eritamatozus gibi kemoterapi ya da hematopoietik kök hücre transplantasyonu gerektiren hastalıklar ile galaktozemi ya da Frajil X gibi prematür over yetmezliği ile giden durumlardır (17) (Tablo 1).

Tablo 1. Pediatrik hastalarda fertilitte prezervasyonu yapılan sık görülen hastalıklar ve endikasyonları listelenmiştir.

Tanı	Endikasyon	Tanı	Endikasyon
Lösemi/Lenfoma	KT	Osteosarkom	KT
Miyelodisplazi	HSCT	Ewing Sarkom	KT
Aplastik anemi	HSCT	Pelvis ve vertebra tümörleri	KT/RT
Talasemi major	HSCT	Retroperitoneal tümörler	KT/RT
Diğer hematolojik hastalıklar	KT/HSCT	Rhabdomyosakom	RT
Otoimmün hastalıklar	KT/HSCT	Turner Sendromu	POI
Wegener vaskülit	KT/HSCT	Galaktozemi	POI
Sistemik Lupus Eritamatozis	KT	Frajil X Sendromu	POI
Wilms Tümörü	KT	Y-Kromozomu mozaizmi	Gonadektomi
Nöroblastoma	KT/RT	Teratom	Gonadektomi

KT: kemoterapi, HSCT: hematopoietik kök hücre (stem cell) transplantasyonu, RT: radyoterapi, POI: prematüre ovaryen yetmezlik (insufficiency)

TS, yaklaşık 2000 canlı doğumda 1 insidansı ile kadınlarda en sık görülen cinsiyet kromozomu anormalligidir. X kromozomlarından birinin tamamen veya kısmen kaybıyla karakterize yaygın bir kromozomal anormallik olan TS'de kalp ve böbrek hastalıkları ile boy kısalığı ve gonadal disjenezisi de görülmektedir. TS'li kızların %5-10'unda spontan puberte meydana gelir, ancak sadece %2-5'i gebelik elde etme olasılığı ile menarşe ulaşır. Yakın tarihli bir çalışma, TS'li kadınlarda spontan gebelik oranının genel olarak %5.6 (27/480) olduğu göstermiştir. Bu gebeliklerin çoğu mozaik TS'li kadınlarda meydana gelmiştir ve mozaik olmayan (X0) karyotipli kadınlarda sadece %0.4 (2/480) spontan gebelik bildirilmiştir(18).

TS hastalarında hızlandırılmış folikül atrezisi nedeniyle, pubertedeki kızların %80'i, ergenlik çağından önce veya bu dönemde (19) doğurganlık potansiyellerinin azalmasına veya tamamen kaybına yol açan prematür ovaryen yetmezliğe maruz kalır. Son teknolojik gelişmelerle birlikte, pubertedeki kızlar için oosit kriyoprezervasyonu ve puberte öncesi kızlar için over dokusu kriyoprezervasyonu (ODKP) kullanılarak doğurganlığın korunması başarıyla gerçekleştirilebilir (17) TS'li kızlarda over rezervi zaten düşük olduğundan, önerilen mümkün olduğunca

fazla doku, tipik olarak tüm overin hatta iki overin çıkarılmasıdır. Over dokusu ototransplantasyonu yapılan diğer hastalıklarda başarı şansı %60'lara kadar çıkmaktayken TS'de başarı olasılığı daha düşük olması beklenmektedir. Yaşları 5-22 arasında TS'li 15 kız ve genç kadın üzerinde yapılan retrospektif vaka kontrol çalışmasında over biyopsilerinin %60'ında folikül izlenmiştir; bununla birlikte, bu foliküllerde yüksek oranda anormal morfoloji de görülmüştür. Dolayısıyla yazarlar, ODKP'nin faydalarının çok seçilmiş bir TS mozaik hasta grubuyla sınırlı olabileceğini öne sürmektedir (20). Takip verilerinin olmaması nedeniyle bu hasta alt grubu için etkinlik hala bilinmemektedir. Oosit veya over dokusunun kriyoprezervasyonu, son 16 yılda 150'den fazla TS'li ergende deneysel olarak gerçekleştirilmiştir. Ancak, over dokularının ototransplantasyonundan sonra TS'li kadınlardan doğan çocuklara ilişkin hiçbir rapor bulunmamaktadır.

4. FERTİLİTE PREZERVASYONUNDA TEKNİKLER

Çocukluk dönemi kanseri geçirip hayatta kalan kadınların üreme performansını değerlendiren büyük ölçekli çalışmalar, çocukluk döneminde yüksek doz pelvik radyasyona ve alkileyici ajanlara maruz kalmadıkları sürece, birçoğunun sonunda gebelik ve canlı doğum gerçekleştirdiklerini belgelemiştir (21). Bu veriler hayatta kalan kadınlara güvence sağlasa da kanser tedavisi öncesi doğurganlığın korunması, hayatta kalanların üreme potansiyelini korumak ve en üst düzeye çıkarmak için hala önemli bir konu olmaya devam etmektedir. Bu nedenle kanser veya sitotoksik kemoterapi rejimleri ve radyasyon kullanımını gerektiren diğer hastalıkları olan genç kadınlar, tanı anında doğurganlık prognozları ve bunu koruma seçenekleri hakkında bilgilendirilmelidir (22). Ancak pediatrik hastaların doğurganlığını koruma stratejileri, cinsel immatürite nedeniyle sınırlıdır.

Güncel olarak, kanserli genç kadınlarda doğurganlığın korunması için kanıta dayalı üç öneri bulunmaktadır; bunlarda ikisi Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (23) ve biri Uluslararası Fertilite Prezervasyonu Derneği (24) tarafından tasarlanmıştır. Ne yazık ki, pediatrik kanser hastaları ve ebeveynlerinin önemli bir yüzdesine, kanser tedavilerinin üreme işlevleri, gelecekteki çocuk doğurma potansiyeli ve mevcut doğurganlığı koruma stratejileri üzerindeki olumsuz etkileri hakkında bilgi verilmemektedir. Bir çalışmada, kanser teşhisi konan 463 kızdan sadece 38'ine (%8.2) FP seçeneklerinin sunulduğu gösterilmiştir. FP seçeneklerini sunulmamasının nedenleri; vakaların %29'unda 'önemli risk altında değil', %27'sinde 'çok genç', %22'sinde 'tekniklerin kanıtlanmamış olması', %10'unda 'tesis yok' ve %8'inde 'finansman yok' şeklinde olmuştur (22). Şu anda, over dokusu kriyoprezervasyonu (ODKP) ve transpozisyonu (ooforoeksi), cinsel olarak olgunlaşmamış çocukların doğurganlığını korumanın tek yöntemidir. Her iki prosedür de

invaziv olup laparoskopik cerrahi gerektirmektedir.

4.1. Over Dokusu Kriyoprezervasyonu (ODKP)

Dondurularak çözülmüş over kortikal parçalarının transplantasyonundan sonra bugüne kadar rapor edilen altmış canlı doğum vardır (25). Bununla birlikte, over doku bankacılığı hala deneysel olarak kabul edilmektedir, bu nedenle etik kurul onayı ve rehberliği altında gerçekleştirilmelidir (26). Pediatrik hastalarda over dokusunun dondurulması için yaygın endikasyonlar tablo-1'de özetlenmiştir. Görülebileceği gibi, sistemik lupus eritamatozus veya Wegener vaskülit gibi bazı iyi huylu hastalıklarda, immünosupresyon veya kök hücre nakli için sitotoksik kemoterapi rejimlerinin ve/veya radyasyonun uygulanması gerekebileceğinden, kanser dışı hastalıklarda da endikasyon bulunmaktadır.

Over dokusu dondurulması işleminde bir ya da iki over laparoskopik olarak çıkarılır. Malign germ hücreli tümör gelişme riskinin artması nedeniyle hastada Y-kromozom mozaïği olması durumunda bilateral gonadektomi mutlak endikedir. Hızlanmış folikül atrezisi ve overdeki folikül havuzunun erken tükenmesi ile karakterize olan TS veya galaktozemi gibi folliküllerde defekt olduğu düşünülen hastalıklarda yeterli sağlıklı folikül sayısına ulaşabilmek için her iki overin dondurularak saklanması düşünülebilir. Pubertal geçiş tamamlanan hastalarda ODKP yerine oosit dondurma düşünülmelidir. Özellikle lösemi, nöroblastom ve genital rabdomyosarkom gibi over metastazı riski yüksek kanserlerde, overlerde mikroskopik tümör invazyonu ekarte etmek için çıkarılan overlerin patolojik incelemesi mutlaka yapılmalıdır. Yavaş dondurma, ODKP için geleneksel yöntemdir (27). Bugüne kadar bildirilen devam eden gebeliklerin ve canlı doğumların neredeyse tamamı, yavaş donmuş overlerin transplantasyonundan elde edilmiştir. Ayrıca vitrifiye edilip ısıtılmış overlerin yerleştirilmesinden sonra iki hamilelik bildirilmiştir (25).

Transplante edilmiş kortikal parçalarda yeniden vaskülarizasyon sağlanana kadar olan iskemik dönemde dormant primordial foliküllerin yarısından fazlası kaybedilmektedir. Puberte öncesi overlerin daha fazla folikül barındırdığı göz önüne alındığında, yetişkin overlerin transplantasyonuna nazaran, iskemik hasardan sonra daha fazla folikül içerme olasılıkları daha yüksektir. Her ne kadar FP amacıyla ODKP yapılırsa da dondurulmuş çözülmüş over doku örneklerinin transplantasyonu puberteyi indüklemek amacıyla da kullanılabilir. İki kız çocuğunda donmuş over kortikal şeridinin transplantasyonundan sonra puberte gelişimi başarıyla sağlanmıştır (28, 29). Bazı araştırmacılar, ekzojen seks hormonlarının uygulanmasıyla puberte gelişiminin kolayca sağlanabileceğini ve over doku naklinin asıl amacının ergenliği indüklemek değil doğurganlığı geri kazandırmak

olması gerektiğini savunmaktadır (30). Bugüne kadar over dokusu dondurulan toplam 266 pediatrik ve adölesan hasta içeren (8 ay-21 yaş arası) yedi vaka serisi bildirilmiştir. Puberte öncesi over dokusu saklanan ve transplante edilip kendiliğinden gebe kalan ilk vaka 2015'te bildirilmiştir (31).

Over dokusunun dondurularak saklanması, olgun oositlere kıyasla, over kor-teksindeki primordial foliküllerin kriyo-yaralanmaya karşı daha iyi direnç gösterme avantajına sahiptir (32). Diğer bir avantaj, bu yolla daha fazla sayıda primordial folikülün saklanması sağlar, bu da greftin tüm ömrü boyunca doğurganlık olasılığının artmasına yol açarak gebelik olasılığını artırır. Ek olarak, embriyo ve oosit dondurma yöntemleriyle karşılaştırıldığında, kriyoprezervasyon fertilitenin daha uzun süre korunmasını sağlar ve erken menopoza oluşumuna karşı koruma sağlar (33). Over dokusu kriyoprezervasyonu ve ototransplantasyonu, uygun şekilde etkinleştirilirse, yalnızca doğurganlığın restorasyonunu değil, aynı zamanda endokrin işlevinin yeniden başlatılmasını ve puberteye geçişi hızlandırma avantajına sahiptir (16).

4.2. Kontrollü Over Stimülasyonundan Sonra Matur Oosit Kriyoprezervasyonu

Adölesanlarda menarş sonrasında oosit kriyoprezervasyonu uygulanabilir. Ancak, olgun oosit kriyoprezervasyonu, prosedürün invaziv doğası nedeniyle adölesanlarda sınırlamalara sahiptir. Oosit toplama işlemi transvajinal ya da laparoskopik olarak transabdominal yapılabilir. Hastanın olgunluğuna ve bekaret durumuna göre tercihler değişmektedir. Literatürde 18 yaşından küçüklerde KOH uygulanan vaka sayıları sınırlıdır. Bu çalışmaların çoğunda oosit toplama işlemi bekaret probleminde rağmen transvajinal olarak gerçekleştirilmiştir (16).

4.3. Over transpozisyonu

Overlerin radyasyon alanının dışına çıkartılması herhangi bir kemoterapi planlanmayan sadece radyoterapi planlanan hastalıklarda fertilitiyi korumak için bir seçenektir. Ancak radyasyonun uterus üzerindeki zararlı etkilerinden korumaz. Dolayısıyla radyasyonun uterus üzerine olan etkilerinden dolayı olacak bir fertilité başarısızlığını önleyemez.

Over transpozisyonunda önerilen cerrahi yaklaşım laparoskopik olup temelde cerrahi olarak vasküler pediküllerin pelvis dışına transpose edilmesine dayanır. Overlerin transpozisyonundan sonra spontan gebelikler ve canlı doğumlar bildirilmiştir (34). Enfarktüs, kronik over ağrısı, over kisti oluşumu ve overlerin radyoterapi tamamlanmadan eski yerlerine migrasyonu bildirilen komplikasyonlardır (35). Pelvik radyasyon uygulanacak hastalara radyasyonun uterus ve diğer pelvik

yapılar üzerindeki zararlı etkileri konusunda bilgilendirilmelidir.

4.2. Deneysel Teknikler (IVM, IVG)

4.2.1. *In Vitro* Maturasyon (IVM)

Kontrollü over stimülasyonundan sonra toplanan olgun oositlerin vitrifikasyonu, kanser hastalarının doğurganlığını korumak amacıyla öncelikli tercih edilen bir yöntemdir. Ancak over stimülasyonu için yeterli zaman olmadığında veya kontrendikasyon olduğu durumlarda; immatür oositlerin germinal vezikül (GV) aşamasında kriyoprezervasyonu, matür oositlerin kriyoprezervasyonuna bir alternatif olabilir. İmmatür oositlerin laboratuvar ortamında MII oositlere olgunlaştırılması işlemine *In Vitro* Maturasyon (IVM) denilmektedir. GV oositleri, olgun oositlere göre kriyo yaralanmaya karşı daha savunmasızdır ve normal olgunlaşma ve döllenme kapasitesi kolayca bozulabilir (36). O yüzden de GV oositlerinin, kriyoprezervasyondan önce MII aşamasına olgunlaşmaları işlemin başarı şansını artırmaktadır (37).

İmmatür oositler, gonadotoksik kemoterapi rejimlerine maruz kalmadan önce hem foliküler hem de luteal fazlarda over stimülasyonu olmadan alınabilir; bu şekilde suprafizyolojik östrojen seviyeleri de önlenmiş olur. Olgunlaşmamış oositler antral foliküllerden de alınabilir ve her iki teknik birleştirilebilir. IVM yeni bir teknik olup FP'de şu ana kadar meme kanseri hastalarında uygulanmıştır. Bu teknik ile canlı doğum ile sonuçlanan embriyo gelişimi izlenmiştir (38). Sonuç olarak, oosit veya embriyo dondurma ile IVM, kanser tedavisinin gecikmemesi gereken ve gonadotropinlerin kullanılmadığı puberteye girmiş hastalarda uygun bir seçenek olabilir.

4.2.2. *In Vitro* Gametogenez (IVG)

IVG yeni bir teknolojik gelişme olup klinik uygulamaları insanlarda sadece deneysel olarak nitelendirilebilir. Bu nedenle, IVG'nin insanlarda ne zaman kullanılacağı veya kullanılıp kullanılmayacağı belirsizliğini korumaktadır. Literatürde IV türetilen (*derived*) (IVD) gamet oluşturmak için üç ana teknik tanımlanmıştır. Bu teknikler arasındaki temel fark, üretmek için kullanılan kök hücrelerin kaynağı ile ilgilidir. Bu kaynaklar; indüklenmiş pluripotent kök hücreler, klonlanmış embriyolardan embriyonik kök hücreler (*embryonic stem cells*, ESC'ler) ve IVF embriyolarından ESC'ler olarak sıralanabilir. İndüklenmiş pluripotent kök hücrelerden (iPSC'ler) IVD gametleri oluşturmak, olası ebeveynlerden birinden bir somatik hücrenin (örneğin bir deri hücresi) iPSC'ler olmak üzere genetik olarak yeniden programlanmasını ve bu iPSC'lerin diğer IVD gametleriyle birleştirilebilen IVD gametlerine farklılaştırılmasını içerir (veya IVD olmayan gametler). IVD gametleri, somatik hücre nükleer transferi kullanılarak oluşturulan klonlan-

miş embriyolardan alınan ESC'lerden de oluşturulabilir. Son olarak, IVF yoluyla oluşturulan embriyolardan alınan ESC'lerden IVD gametleri elde edilebilir (39).

Araştırma amaçlar dışında, yapay gamet ve embriyoların infertilite tedavisi gibi bir klinik kullanıma sahip olabileceği teoride de olsa mümkündür. Bağışlanan sperm veya yumurtalar yerine yapay gametler ve embriyoların, çocuk istemi olan aile ile genetik olarak ilişkili embriyolar için umut getirebileceği düşünülmektedir. Ayrıca teoride de olsa çocuk kanser hastaları da dahil olmak üzere kanser tedavisi nedeniyle fertilitelerini kaybeden hastalar yeniden kazanabilirler. IVG ayrıca fertilitenin korunması için başka bir seçenek de sunabilir. Bununla birlikte, yapay gametlerin ve embriyoların güvenliği ile birlikte işlem yapısı gereği biyoetik açıdan endişe kaynağı olarak karşımıza çıkmaktadır. Çeşitli kemirgen çalışmalarında verimli döller elde edilebilmesine rağmen, bu protokoller, insanlar da dahil olmak üzere daha gelişmiş memeli türlerinde başarıyı garanti etmemektedir (40).

KAYNAKLAR

1. 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(4):271-89.
2. Oktem O, Oktay K. Preservation of menstrual function in adolescent and young females. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1135:237-43.
3. Armstrong GT, Sklar CA, Hudson MM, Robison LL. Long-term health status among survivors of childhood cancer: does sex matter? *J Clin Oncol.* 2007;25(28):4477-89.
4. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Hagerty K, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol.* 2006;24(18):2917-31.
5. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2013;100(5):1214-23.
6. Oktem O, Oktay K. Quantitative assessment of the impact of chemotherapy on ovarian follicle reserve and stromal function. *Cancer.* 2007;110(10):2222-9.
7. 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(12):2912-25.
8. Kalich-Philosoph L, Roness H, Carmely A, Fishel-Bartal M, Ligumsky H, Paglin S, et al. Cyclophosphamide triggers follicle activation and "burnout"; AS101 prevents follicle loss and preserves fertility. *Sci Transl Med.* 2013;5(185):185ra62.
9. Himelstein-Braw R, Peters H, Faber M. Morphological study of the ovaries of leukaemic children. *Br J Cancer.* 1978;38(1):82-7.
10. Wallace WH, Thomson AB, Kelsey TW. The radiosensitivity of the human oocyte. *Hum Reprod.* 2003;18(1):117-21.
11. Adriaens I, Smits J, Jacquet P. The current knowledge on radiosensitivity of ovarian follicle development stages. *Hum Reprod Update.* 2009;15(3):359-77.
12. Knopman JM, Papadopoulos EB, Grifo JA, Fino ME, Noyes N. Surviving childhood and reproductive-age malignancy: effects on fertility and future parenthood. *Lancet Oncol.* 2010;11(5):490-8.
13. Teh WT, Stern C, Chander S, Hickey M. The impact of uterine radiation on subsequent fertility and pregnancy outcomes. *Biomed Res Int.* 2014;2014:482968.
14. Barton SE, Najita JS, Ginsburg ES, Leisenring WM, Stovall M, Weathers RE, et al. Infertility,

- infertility treatment, and achievement of pregnancy in female survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *Lancet Oncol.* 2013;14(9):873-81.
15. Mulder RL, Font-Gonzalez A, Hudson MM, van Santen HM, Loeffen EAH, Burns KC, et al. Fertility preservation for female patients with childhood, adolescent, and young adult cancer: recommendations from the PanCareLIFE Consortium and the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol.* 2021;22(2):e45-e56.
 16. Dolmans MM, Hossay C, Nguyen TYT, Poirot C. Fertility Preservation: How to Preserve Ovarian Function in Children, Adolescents and Adults. *J Clin Med.* 2021;10(22).
 17. Oktem O, Kim SS, SeleK U, Schatmann G, Urman B. Ovarian and Uterine Functions in Female Survivors of Childhood Cancers. *Oncologist.* 2018;23(2):214-24.
 18. Bernard V, Donadille B, Zenaty D, Courtillot C, Salenave S, Brac de la Perrière A, et al. Spontaneous fertility and pregnancy outcomes amongst 480 women with Turner syndrome. *Hum Reprod.* 2016;31(4):782-8.
 19. Modi DN, Sane S, Bhartiya D. Accelerated germ cell apoptosis in sex chromosome aneuploid fetal human gonads. *Mol Hum Reprod.* 2003;9(4):219-25.
 20. Mamsen LS, Charkiewicz K, Anderson RA, Telfer EE, McLaughlin M, Kelsey TW, et al. Characterization of follicles in girls and young women with Turner syndrome who underwent ovarian tissue cryopreservation. *Fertil Steril.* 2019;111(6):1217-25.e3.
 21. Green DM, Kawashima T, Stovall M, Leisenring W, Sklar CA, Mertens AC, et al. Fertility of female survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol.* 2009;27(16):2677-85.
 22. Anderson RA, Weddell A, Spoudeas HA, Douglas C, Shalet SM, Levitt G, et al. Do doctors discuss fertility issues before they treat young patients with cancer? *Hum Reprod.* 2008;23(10):2246-51.
 23. Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L, Magdalinski AJ, Partridge AH, et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2013;31(19):2500-10.
 24. Jadoul P, Kim SS. Fertility considerations in young women with hematological malignancies. *J Assist Reprod Genet.* 2012;29(6):479-87.
 25. DonneZ J, Dolmans MM. Ovarian cortex transplantation: 60 reported live births brings the success and worldwide expansion of the technique towards routine clinical practice. *J Assist Reprod Genet.* 2015;32(8):1167-70.
 26. Ovarian tissue cryopreservation: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2014;101(5):1237-43.
 27. Oktay K, Oktem O. Ovarian cryopreservation and transplantation for fertility preservation for medical indications: report of an ongoing experience. *Fertil Steril.* 2010;93(3):762-8.
 28. Ernst E, Kjærsgaard M, Birkebæk NH, Clausen N, Andersen CY. Case report: stimulation of puberty in a girl with chemo- and radiation therapy induced ovarian failure by transplantation of a small part of her frozen/thawed ovarian tissue. *Eur J Cancer.* 2013;49(4):911-4.
 29. Poirot C, Abirached F, Prades M, Coussieu C, Bernaudin F, Piver P. Induction of puberty by autograft of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet.* 2012;379(9815):588.
 30. Anderson RA, Hindmarsh PC, Wallace WH. Induction of puberty by autograft of cryopreserved ovarian tissue in a patient previously treated for Ewing sarcoma. *Eur J Cancer.* 2013;49(13):2960-1.
 31. Demeestere I, Simon P, Dedeken L, Moffa F, Tséplédis S, Brachet C, et al. Live birth after autograft of ovarian tissue cryopreserved during childhood. *Hum Reprod.* 2015;30(9):2107-9.
 32. Arapaki A, Christopoulos P, Kalampokas E, Triantafyllidou O, Matsas A, Vlahos NF. Ovarian Tissue Cryopreservation in Children and Adolescents. *Children (Basel).* 2022;9(8).
 33. Kometas M, Christman GM, Kramer J, Rhoton-Vlasak A. Methods of Ovarian Tissue Cryopreservation: Is Vitrification Superior to Slow Freezing?-Ovarian Tissue Freezing Methods. *Reprod Sci.* 2021;28(12):3291-302.
 34. Terenziani M, Piva L, Meazza C, Gandola L, Cefalo G, Merola M. Oophoropexy: a relevant role in preservation of ovarian function after pelvic irradiation. *Fertil Steril.* 2009;91(3):935.e15-6.
 35. Meirov D, Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction.

- Hum Reprod Update. 2001;7(6):535-43.
36. Van Blerkom J. Maturation at high frequency of germinal-vesicle-stage mouse oocytes after cryopreservation: alterations in cytoplasmic, nuclear, nucleolar and chromosomal structure and organization associated with vitrification. Hum Reprod. 1989;4(8):883-98.
 37. Lee JA, Barritt J, Moschini RM, Slifkin RE, Copperman AB. Optimizing human oocyte cryopreservation for fertility preservation patients: should we mature then freeze or freeze then mature? Fertil Steril. 2013;99(5):1356-62.
 38. Shalom-Paz E, Almog B, Shehata F, Huang J, Holzer H, Chian RC, et al. Fertility preservation for breast-cancer patients using IVM followed by oocyte or embryo vitrification. Reprod Biomed Online. 2010;21(4):566-71.
 39. Notini L, Gyngell C, Savulescu J. Drawing the line on in vitro gametogenesis. Bioethics. 2020;34(1):123-34.
 40. Zhang PY, Fan Y, Tan T, Yu Y. Generation of Artificial Gamete and Embryo From Stem Cells in Reproductive Medicine. Front Bioeng Biotechnol. 2020;8:781.