



Tekrarlayan İmplantasyon Başarısızlıklarını Etkileyen Faktörler ve Gelişmiş Yapay Zeka Tedavisi

Factors Affecting Recurrent Implantation Failures and Advanced Artificial Intelligence Treatment

Yeliz Doğan Merih¹, Sena Üngör², Buse Kenan³

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Hemşirelik Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı; Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı, İstanbul, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Jinekoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

³Acıbadem Hastanesi, Yoğun Bakım Ünitesi, İstanbul, Türkiye

ÖZ

İmplantasyon başarısızlığı terimi erken dönemde embriyonun invaze olmaması ve/veya insan korionik gonadotropin (hCG) üretiminin hiç tespit edilemediği durumlar ve geç dönemde hCG üretiminin tespit edilebilmesine rağmen gestasyonel kesenin oluşmadığı durumları ifade etmektedir. Tekrarlayan implantasyon başarısızlığı (TİB) ile ilgili tam bir tanım olmasa da en fazla kullanılan tanım ise 40 yaş altında ardışık en az üç in vitro fertilizasyon (IVF) uygulaması ile en az dört iyi kalite embriyo transferi sonucunda klinik gebelik oluşturulamamasıdır. Bu çalışmada TİB oluşumuna neden olan faktörlere ve invazyon kalitesini artıran son dönem yapay zeka teknolojisiyle geliştirilmiş tedavi yöntemlerine değinmek amaçlanmıştır. Gelişen teknolojiyle birlikte yapay zeka kullanımında artma, TİB'ye karşı uygulanan IVF yöntemlerinde gelişmeler olmuştur. IVF uygulamaları arasında mikro çiple tedavi yöntemi, yapay rahim içi uygulaması, *intracytoplasmic morphologically selected sperm injection*, blastosist transfer yöntemi, endometrial reseptivite analizi vb. sayılabilmektedir. Yapay zekanın gelişmesi ile beraber umut verici olan Fairtality CHLOE™ yapay zeka yöntemi, tutunma potansiyeli en yüksek olan ve en kaliteli embriyoların rahmi taklit eden ortamda embriyoskopi ile incelenerek erken dönemde seçilmesinde hekimlere destek sağlamaktadır. Tekrarlayan implantasyon bozukluklarının tedavisindeki inovatif yaklaşımlarla anne ve embriyodaki komplikasyonları en aza indirilmesi, kısa zamanda gebeliğe ulaşılması sağlanabilir.

Anahtar Kelimeler: Kadın sağlığı, tekrarlayan implantasyon başarısızlığı, teknoloji, yapay zeka

ABSTRACT

The term implantation failure refers to cases in which the embryo does not invade and/or human chorionic gonadotropin (hCG) production is not detected at all in the early period and cases in which the gestational sac does not form despite the detection of hCG production in the late period. Although there is no precise definition of recurrent implantation failure (RIF), the most commonly used definition is the failure to achieve clinical pregnancy after at least three consecutive in vitro fertilisation (IVF) procedures and at least four good quality embryo transfers under the age of 40. In this study, we aimed to discuss the factors that cause the formation of RIF and the treatment methods developed with the latest artificial intelligence technology to improve the quality of invasion. With the developing technology, there has been an increase in the use of artificial intelligence and developments in IVF methods applied against RIF. IVF applications include microchip treatment method, artificial intrauterine application, *intracytoplasmic morphologically selected sperm injection*, blastocyst transfer method, endometrial receptivity analysis etc. Fairtality CHLOE™ artificial intelligence method, which is promising with the development of artificial intelligence, supports physicians in the early selection of the embryos with the highest retention potential and the highest quality embryos by examining the embryoscope in an environment that mimics the uterus. Innovative approaches in the treatment of recurrent implantation disorders can minimise complications in the mother and embryo and achieve pregnancy in a short time.

Keywords: Women's health, recurrent implantation failure, technology, artificial intelligence

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Doç. Dr. Yeliz Doğan Merih,
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Hemşirelik Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı; Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı, İstanbul, Türkiye
E-posta: yelizmrh@gmail.com

ORCID ID: orcid.org/0000-0002-6112-0642

Geliş Tarihi/Received: 18.06.2025 Kabul Tarihi/Accepted: 31.07.2025 Yayınlanma Tarihi/Publication Date: 29.08.2025

Atıf/Cite this article as: Doğan Merih Y, Üngör S, Kenan B. Factors affecting recurrent implantation failures and advanced artificial intelligence treatment. J Health Inst Turk. 2025;8(2):31-43



GİRİŞ

İmplantasyon, embriyonun endometriyumun yüzeyel tabakasına tutunması ve devamında endometriyumun derin tabakasına invazyon yaptığı insan dokusuna özel, sürecin ne zaman tamamlanacağı konusunda evrensel bir anlaşma olmaksızın haftalar alan kademeli bir süreçtir (1-3). Endometrium dokusu her menstrual döngü içerisinde sekretuar ve proliferatif değişimlere girerek "implantasyon penceresi" olarak ifade edilen kısa bir reseptif (alıcı) süre içerisinde embriyonun invazyonuna izin verir (4,5). İmplantasyon insanda fertilizasyon takibi sonrası yaklaşık +6 günde embriyonun endometrium ile birleşmesi ve zona dokusundan ayrılması sonucu gerçekleşir ve insan embriyosu diğer türlerden farklı olarak 6-8 hücre arasında iken implantasyon yapabilme yeteneği kazanabilmektedir. Bu süreçte sağlıklı bir implantasyonun gerçekleşebilmesi için "sağlıklı bir embriyo" ve "reseptif endometrium" olarak adlandırılan iki temel bileşenin olması gerekmektedir. Sürecin vazgeçilmez bir parçası olan iki temel bileşen implantasyon gerçekleşmeden önce endokrin, otokrin ve parakrin mesajlar ile sürece hazırlanır ve uygun ortamı oluşturulur (2,4). Klinik uygulamada implantasyon sürecinin başarılı bir şekilde tamamlanıp tamamlanmadığı ultrasonografik inceleme sonucunda gestasyonel kesenin görülmesi ile kabul edilmektedir (1,3).

İmplantasyon başarısızlığı kavramı ise gestasyonel kesenin tespitinde eksiklik yaşanması olarak ifade edilmektedir. Erken ve geç dönem olmak üzere ikiye ayrılarak değerlendirilmekle birlikte sonuç olarak gebeliğe dair hiçbir nesnel kanıt yoktur. Erken dönemde; fertilizasyon sonucu oluşan embriyonun çeşitli nedenlere bağlı olarak endometriuma invaze olmaması ve/veya migrasyonun (taşınma) gerçekleşmemesi sonucunda gebeliğin kesin tespitinde kullanılan insan koriyonik gonadotropin (hCG) üretiminin kanda tespit edilememesi olarak belirtilmektedir. Geç dönemde ise hCG üretiminin kanda tespitinin yapılabildiği ancak ultrasonografik inceleme sonucunda gestasyonel kesenin görülmediği biyokimyasal abortları kapsamaktadır. İmplantasyon başarısızlıkları embriyonel veya endometrial faktörlere bağlı olarak gelişebilmektedir (1,3). İmplantasyonun tam anlamıyla ne zaman tamamlanacağını bilinememesi gibi varsayılan implantasyon başarısızlığının ne zaman teşhis edileceği de açık değildir (6). İmplantasyon süresinin tam olarak belirlenememesi ya da implantasyon başarısızlığının zamanının tam teşhis edilememesi durumunda klinik alanda çeşitli sorunlarla karşılaşmaktadır. İmplantasyon başarısızlığı ile abortusların birbirleri ile karıştırılması ve bu iki durumun da bir arada toplu olarak "tekrarlayan üreme yetmezliği" olarak adlandırılmakta ve tekrarlayan implantasyon başarısızlığı (TİB) tespit edilmiş birçok çift, tekrarlayan abortusları bulunan çiftler ile

benzer şekilde araştırılmaktadır (7). Bu nedenle kliniklerde implantasyon başarısızlıklarının tek bir başlık altında özel olarak değerlendirilmesi oldukça önemli olmakla birlikte implantasyon başarısızlığının klinikte pek çok hastada karşılaşılabildiği ve klinik uygulamalar sonucunda da gebeliğin sağlanamaması durumu önemli bir sorundur.

Bu çalışmada TİB oluşumuna neden olan faktörlere ve invazyon kalitesini artıran son dönem yapay zeka teknolojisiyle geliştirilmiş tedavi yöntemlerine değinmek amaçlanmıştır.

Tekrarlayan İmplantasyon Başarısızlıkları

TİB için literatürde evrensel olarak kabul görmüş net bir tanım bulunmamaktadır. Mevcut tanımlar genellikle başarısız in vitro fertilizasyon (IVF) döngüsü sayısı, transfer edilen embriyo sayısı ve bu embriyoların morfolojik kalitesi gibi kriterlere dayandırılmaktadır (1,3). Tanım konusundaki belirsizliğin temel nedeni, başarısız implantasyon veya döngü sayısına dair resmi bir kriterin bulunmaması ve embriyo transfer sayısının IVF merkezleri arasında farklılık göstermesidir. Bu durum, merkez bazlı tanım farklılıklarına yol açmaktadır. Polanski ve ark. (6) TİB'i iki ardışık IVF döngüsü içerisinde, intrasitoplazmik sprem enjeksiyonu (ICSI) ya da dondurulmuş embriyo nakli sonrasında klinik olarak da embriyo invazyonunun sağlanamaması olarak tanımlanmasını önermiştir (4,8,9). Belirtilen gibi literatürde oldukça farklı tanımların bulunması ile birlikte, en çok kullanılan tanım 40 yaş altındaki kadınlarda en az üç taze ya da donma-çözme siklusunda morfolojik olarak iyi kategorisinde sınıflandırılan toplamda 10 ve üzeri embriyonun normal anatomik yapısı bulunan bir uterusu transferi durumunda 3 ve üzeri sayıda klinik gebelik elde edilememesi durumudur (1,3,10,11). TİB, implantasyon uygulamalarının arka arkaya başarısızlık ile sonuçlanabilmesi durumunda pelvik ultrasonografi (USG) ile tanınabilen durumları işaret etmektedir (12-14).

IVF yöntemleri ile transferi sağlanan embriyoların başarılı bir şekilde implantasyonunu sağlama oranı yaklaşık %30'dur. İki embriyo transferi sonrası embriyonun tutunma olasılığı $0,702=0,49$ olmasıyla birlikte 3, 4, 5 veya 6 embriyo transferi sonrası embriyoların implantasyon başarısızlığı ihtimali sırası ile $0,703=0,34$, $0,704=0,24$, $0,705=0,17$ ve $0,706=0,12$ olduğu belirlenmiştir (3,15). İyi kalitede seçilmiş embriyoların transferinin sağlanmasına rağmen klinik gebelik durumunun oluşturulamaması IVF uygulamalarında önemli klinik bir sorundur (16). Belirlenen soruna yönelik olarak yapılan çalışmalar ile ICSI tedavilerinde %90 oranında fertilizasyon oranlarının görülmesine rağmen; en iyi kalitede seçilmiş embriyo transferinde implantasyon başarı oranı yaklaşık %60,9'larda olması ve transfer sonucu oluşan gebeliklerde canlı doğum oranı %45 görülmesi, implantasyon, implantasyon

başarısızlıkları, başarısızlıklara neden olan faktörler ve hastalara uygun seçilecek etkin tedavi yönteminin iyi belirlenmesi gereken pek çok konu olduğunu göstermektedir (15-17).

Tekrarlayan İmplantasyon Başarısızlıkları ve Etkileyen Faktörler

TİB nedeni ile başvuran hastalarda paternal ve maternal sebeplerin incelenmesi, implantasyonun başarılı bir şekilde gerçekleşmesi açısından oldukça önemlidir (13).

Maternal Faktörler

Başarılı bir implantasyonun temel oyuncularından biri maternal faktörlerdir. Maternal faktörler implantasyon başarısızlıklarının üçte ikisinden sorumludur. Uterus ve uterus boşluğunun bütünlüğünün değerlendirilmesi, doğumsal (bölmeli uterus, bikornuat uterus vb.) ve/veya edinilmiş (uterus fibroidleri, intrauterin adezyonlar vb.) uterusun anatomik malformasyonlarının incelenmesi oldukça önemlidir (13,18).

İnce Endometrium

Menstrüel siklus döngüleri boyunca başarılı implantasyon oluşturabilmek için endometrium biyolojik ve morfolojik olarak birçok değişiklik geçirmektedir. Bu değişikliklerin değerlendirilmesinde ultrasonografik olarak endometrium kalınlığının ve yapısının incelenmesi, implantasyonun başarı oranının belirlenmesinde oldukça önemlidir. hCG günü ya da implantasyonun gerçekleşeceği gün endometriumun 7 mm'den az olması durumunda endometrium incelmekten söz edilebilir. Literatürde yapılan çalışmalarda sağlıklı implantasyonun gerçekleşebilmesi için endometrial kalınlığın 6-8 mm arasında yeterli olduğu belirtilmektedir. Endometriumun 9 mm ve daha fazla bir kalınlığa sahip olması durumunda implantasyon ve dolaylı yoldan klinik gebelik ve canlı doğum oranının arttığı belirlenmiştir (1,19). Endometrium dokusunun östrojen uyarısına rağmen ince kalması konjenital ya da T-shaped uterus, Turner sendromu, geçirilmiş uterin cerrahi ve enfeksiyonlar, önceden alınmış radyoterapi ile ilişkisi olabileceği bilinmektedir (3). Östrojenik uyarıya cevap vermeyen ince endometrium, tedavisi zor bir durumdur. Gerekli görüldüğü durumlarda histeroskopi, adezyon varlığında adezyolizis uygulanmalı, cerrahi durumu olmadığında yüksek doz östrojen, vajinal ya da transdermal patch östrojen vb. tedaviler uygulanmaktadır (1,13,15).

Konjenital Uterin Anomaliler

Müllerian kanalın oluşumunda ya da füzyonunda meydana gelen defektler sonucu konjenital uterin anomalileri oluşmaktadır. Bu anomaliler içinde uterin septum, abortus, erken doğum, intrauterin gelişme geriliği vb. gibi gebelik komplikasyonlara yol açarak, fertilite ve implantasyon oranlarını azalttığı düşünülmektedir. Histeroskopik septum

rezeksiyonu hem fekunditeyi artırması hem de gebelik komplikasyonlarını azaltması açısından önemli bir yere sahip olduğu bilinmektedir (1,3,15).

Miyomlar

Miyomlar genel olarak submuköz, intramural ve subseröz olarak sınıflandırılırlar. Subseröz miyomların fertilite üzerinde bir etkisi bulunmamaktadır. Endometriyal kaviteyi olumsuz yönde etkilemesi nedeni ile submuköz miyomlar fertilitiyeti ve implantasyonu olumsuz etkilediği yönünde görüş birliği vardır. Uterin kaviteyi deplase etme özelliği olmayan intramural miyomların fertilizasyon ya da implantasyon üzerine etkisi hakkında görüş birliği bulunmamaktadır. İnamural miyomların IVF sonuçlarına etkisi tartışmalı bir durum olmasına karşın yapılan meta-analiz çalışmaları intramural miyomları olan hastalarda olmayan hastalara göre implantasyon oranının daha az olduğu belirlenmiştir. Miyomların histeroskopik çıkartılması klinik gebelik ihtimalini artırmaktadır (1,3,15,20).

Endometriyal Polip

Histeroskopi incelemelerinde en sık karşılaşılan uterin patoloji endometrial poliplerdir ve bu lezyonların implantasyon başarısını olumsuz etkileyebileceği düşünülmektedir. Endometrial polipler, endometriumun benign proliferatif lezyonlarıdır. Obezite gibi östrojen düzeyini artıran durumlarda görülme sıklığı artmaktadır (3,15). Yapılan çalışmalarda, polipleri histeroskopik olarak çıkarılan olgularda spontan gebelik oranlarında artış gözlemlenmiştir. Ayrıca, randomize ve prospektif olarak tasarlanmış bir çalışmada, histeroskopik polipektomi işleminin gebelik oranlarını istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle, polipektomi uygulaması, infertilite tedavisinde önerilen etkili bir yöntem olarak değerlendirilmektedir (1,21).

Intrauterin Adezyonlar

Intrauterin adezyonlar intrauterin cerrahi, küretaj ve intrauterin enfeksiyonlar sonrası oluşabilmektedir ve sperm geçişini ya da embriyonun endometriumun luminal tabakasına implante olmasını bozarak infertilite nedeni olabilmektedir (1). Tekrarlayan implantasyon bozukluğu olan hastaların %8,5'inde intrauterin adezyon saptanmış olup histeroskopi adezyonların teşhis ve tedavisinde kullanılan ilk seçenektir. Yapılan çalışmalarda histeroskopinin adezyolizis işleminin fertilite oranlarını olumlu yönde artırdığı kanıtlanmıştır. Rahim içi araçların kullanılması adezyonların oluşumunu engellediği bilinmektedir (3,22).

Adenomyozis

Adenomyozis, endometrial bez ve stromasının myometrial doku içinde yer alan ve tanısının manyetik rezonans ve USG incelenmesi sonucu yalnızca patolojik olarak konulabildiği bir durumdur (15). Adenomyozis uterusun fonksiyonel bölgesi

üzerine etki göstererek implantasyonu bozmakta ve fertilitiyi olumsuz yönde etkilemektedir (1,15). Cerrahi tedaviye uygun olmadığı durumlarda ultra-long pitüiter down regülasyon yapılmalıdır. Adenomyozisin ultrason bulguları:

- Miyom yokluğunda büyümüş, globüler uterus
- Uterusun endometrial-myometrial yüzeyinin belirgin olmaması
- Asimetrik uterin büyüme göstermesi
- Uterusun anterior duvarının eşit olmaması
- Uterus içinde saçılmış küçük aneoiik içerikli kistlerin olması (15).

Endometriyozis

Endometriyozis tanısı almış hastalarda oosit-embriyo kalitesinin kötü olması ve endometrial reseptivitenin azalması infertilite oluşmasına ve implantasyon sorunları yaşanması neden olmaktadır (3,23). Endometriyozis tanısı almış hastalarda HOXA10, glikodein A, osteopontin vb. implantasyon belirteçleri üretimi azalmıştır. Tanıyı almış hastalarda implantasyon zamanı azalması gereken östrojen reseptörlerinde artma ve progesteron reseptörlerinin beta alt ünitesinin olmaması nedeniyle progesteron direnci oluşmaktadır. Bu direnç uterin reseptiviteyi bozarak infertiliteye neden olabilmektedir (24,25). Endometriyoz tanısı alan hastalara IVF öncesi uzun dönem gonadotropin salgılatıcı hormon analogu uygulanması gebelik oranlarını artırmıştır (15).

Endometriyal Reseptivite

İmplantasyon büyüme faktörlerinin, hücre adezyon moleküllerinin, sitokinlerin etkin olduğu geniş bir sinyal ağ sistemini kapsamaktadır (26). Yapılan çalışmalar ile tekrarlayan implantasyon bozuklukları olan hastalarda yapılan kontroller ve incelemeler implantasyon sırasında eksprese olan genlerde farklılıklar olduğu tespit edilmiştir. Bu incelemelerin nedeni tekrarlanabilir ve doğru belirteçleri tespit etmek ve implantasyon sürecini başarıya ulaştıracak tedavi bulmaktır. Bu durumun tespit edilmesinde endometrial reseptivitenin tanımlanmasında *endometrial receptivity assay* (ERA) testi kullanılmaktadır (1,15).

Gamet/Embriyogenik Faktörler

Başarılı bir implantasyondaki temel oyunculardan ikincisi embriyodur. Daha önce de ifade edildiği üzere uterin sorunlar implantasyon başarısızlığının üçte ikisinden sorumlu iken embriyogenik faktörler üçte birinden sorumludur (13). İnsan ektrakorporeal embriyo kültüründe önemli ilerlemeler görülmesine rağmen embriyogenik faktörleri belirlemek amacıyla mevcut bilgi ve araçlar sınırlıdır (26-28). TİB'de

embriyo ile ilgili faktörler; kromozomal bozukluklar, embriyo kalitesinin kötü olması, kültür ortamının yetersizliği, zona kalınlaşması problemleri, embriyo transfer tekniği hataları sayılabilmektedir (1,12).

Transfer Edilen Embriyonun Kalitesi ve Sayısı

Embriyonik faktörler arasında önemli bir değişken açıkça embriyonun kalitesidir (3). Embriyo kalitesinin metarnal yaşla bağı olup 40 yaş sonrasında azalma eğilimi göstermektedir (28). Embriyonun oluşum gününe göre uygun sayıda hücre içermesi durumunda iyi kaliteli olarak adlandırılmaktadır. Embriyodaki blastomer yapılarının düzgün dağılım sağlaması, sitoplazmasında granül bulunmaması ve %10'dan daha az fragmentasyon olması embriyo kalitesini belirleyen diğer kriterler arasındadır. Kötü kalite olarak belirlenen bir embriyonun implantasyon başarı oranı %10 iken iyi kalitede seçilmiş bir embriyonun implantasyon başarı oranı %30, başarısızlık oranı %70 dolaylarındadır. İki embriyo transferi sağlandığında başarısızlık oranı %49'a inmektedir. Bu durumda implantasyon için transfer edilen embriyo sayısı artıkcı başarısızlık oranlarında azalma olmaktadır (1,27). Embriyoların kaliteli olabilmesi için hem oosit hem de sperm kalitesinin iyi düzeyde olması gerekmektedir.

Oosit kalitesinin kötü olması metarnal yaş ile doğru orantılıdır ve yaş ilerledikçe oosit kalitesi azalmaktadır. Oosit kalitesindeki azalmalar anöploid embriyo oluşumlarına ve/veya mitokondrial DNA hasarlarında artış görülmesine neden olmaktadır (29). Yüksek dozlarda gonadotropin kullanımı bulunan sikluslarda oosit kalitesi bozulmaktadır (29).

Embriyo kalitesini belirleyen bir diğer faktör olan sperm kalitesi, sperm DNA fragmentasyonunun artması ile sperm kalitesi düşmektedir. Bu nedenle TİB'de başvuran hastalarda spermlerinin morfolojik analizleri yapılan sperm kromatin testleri uygulanmaktadır. Testler sonucunda sperm fragmentasyonunda artış gözlemlenen hastalarda çeşitli tedaviler uygulanmaktadır. Bunlarla beraber sperm DNA hasarının embriyo kalitesini bozarak implantasyon oranlarını azalttığı tespit edilmiştir (30).

Embriyonun Kromozomal Yapısı

Tekrarlayan implantasyon bozukluklarına sahip hastalarda translokasyon, mosaisizm, delesyon, inversiyon vb. kromozomal anomalilerin insidansı %2,5 oranında olup normal popülasyona göre fazladır. Hastalarda en fazla gözlemlenen kromozomal anomali tipi ise translokasyondur ve TİB hastalarında bölünmüş embriyoların önemli ölçüde daha karmaşık kromozomal anormallikleri (üç veya daha fazla kromozom) bildirilmiştir (31). Kromozomal sorun ile karşılaşılan gebeliklerde %90 oranında kayıplar yaşanmaktadır. Bu nedenle TİB ile başvuran hastalarda

karyotip analizinin yapılması oldukça önemlidir (1,12). Preimplantasyon genetik tanı amaçlı yapılan çalışmalarda 35-40 yaş arası hasta embriyolarında %40 oranında kromozomal anormali görülmüş olup %76'sında anoplidi tespit edilmiştir. İmplantasyon başarısızlıklarında embriyonik problemler arasında genetik bozuklukların bulunması dünya üzerinde ortak görüş olarak en büyük sorun olduğu belirlenmiştir (15,32). Bu nedenle mevcutta bulunan tüm kromozomlar kapsamlı olarak taranması gerekmektedir. Bilinen son teknoloji yöntemlerle embriyoların tüm kromozom haritası çıkartılarak önceden fark edilemeyen kromozom bozuklukları değerlendirilebilmekte ve sağlıklı embriyo transferinden kaçınılmaktadır (15).

Zona Kalınlaşması

Zona pellusida, oositi çevreleyen polispermyi önlemek ve göç eden embriyonun implantasyona kadar bütünlüğünü korumak amacıyla bulunan kalın aselüler matrikse verilen addır (1,9). Sperm bağlanmasında, akrozom reaksiyonunda, sperm ve oosit füzyonunda etkin rolü bulunmakla birlikte oositin birden fazla sperm ile fertilizasyonunu engellemeye yardımcıdır. İmplantasyonun gerçekleşebilmesi için "hatching" adı verilen blastokist ekspansiyonu ile zona pellüsidadan rüptüre olması gerekmektedir (1,12). Embriyoların kültür ortamlarında uzun süreli kalmaları ileri yaş zona kalınlaşması ve sertlenmesine neden olabilmekte ve bu durumda hatching'in oluşmamasında etkilidir. Artan zona pellusida kalınlaşması ve sertliği düşük implantasyon oranlarıyla ilişkilendirilmiştir (1,9).

Embriyonun Kültür Ortamı

Embriyo gelişiminin sağlıklı ilerlemesi için embriyo kültür koşullarının uygun olarak tasarlanması gerekmektedir. Embriyonun metabolik ihtiyaçlarını karşılamak amacıyla değişik ko-kültür ortamları geliştirilmiştir. Kalite ve embriyoların oluşturulması için standardize edilmiş kültür ortamı IVF başarısının artırılması için oldukça önemlidir. Düzenli aralıklar ile ozmolarite ve pH testleri uygulanarak kültür ortamları değerlendirilmelidir. Bazı özellikli olgularda kültür ortamının özelleştirilebilmesi de implantasyon başarısının artırılması açısından önemlidir (1,12).

Embriyo Transfer Tekniği

Embriyonun transferi sırasında uterus kontraksiyonlarının oluşması, nakledilen kateter ucunda kan ve mukus bulunması, bakteriyel kontaminasyon oluşması, tenekulum kullanılması, uterusun fundus alanına temas edilmesi, endometriyuma zarar verilmesi, embriyonun transfer edilememesi ve kateterde kalması, embriyonun zona parçalanması yaşaması sonucu dışarı çıkması istenmeyen durumlardır ve implantasyon

başarısını azaltan durumlardır. Zor transfer durumlarında gebelik oranının %30'dan daha az olduğu belirlenmiştir (1,12). Belirlenen sorunlara yönelik olarak USG görüntülemesi ile transfer sağlanması, servikal mukus aspirasyonu, öncelikle deneme transferi yapılması, işlem sırasında mesanenin dolu olmasına dikkat edilmesi, yumuşak kateter kullanımına özen gösterilmesi transfer başarısını artırmaktadır (15).

Diğer Nedenler

Hidrosalpinks

Hidrosalpinks ifadesi distal tubul onstrüksiyonuna bağlı olarak gelişen tuba uterinaların sıvı ile dolarak genişlemesi anlamına gelmektedir. Hidrosalpinks bulunan hastalarda tubalardaki sıvının uterin kaviteye boşalması sonucu embriyonun endometriyum dokusundan uzaklaşması, enflamatuvar etkisi bulunan maddelerin embriyoya toksisite etkisi yaratması ve hidrosalpinks'e bağlı endometriyal reseptivite markerlerinin üretiminde azalma oluşması sonucu implantasyon bozulmaktadır (3,26). Hidrosalpinks oluşması durumunda IVF olgularındaki canlı doğumlarda %50 oranında azalmalar görülmektedir. İskandinav'da randomize çok merkezli bir çalışmada (33) hidrosalpinks tanısı almış ve daha önce herhangi bir müdahalede bulunulmamış, randomizasyonu sağlanmış kadınlarda tüp bebek ile gebelik oranı %23,9, abortus oranı %26,3 ve canlı doğum oranı yalnızca %16,3 olarak belirlenmiştir. Ancak önceden salpingtomi uygulanmış ve randomize edilmiş kadınlarda IVF uygulamaları sonucunda gebelik oranı %36,6, abortus oranı %16,2 ve canlı doğum oranı %28,6 olduğu görülmüş olup canlı doğum oranının tedavi edilen hastalarda anlamlı olarak ($p<0,05$) yüksek olduğu belirlenmiştir (3,33). Bu nedenle IVF uygulanacak hastalara işlem öncesinde salpingtomi yapılmasını önerilmiştir (1,3).

Trombofilik Faktörler

Hemostatik sistem ovulasyonu implantasyon ve gebelikte plasantasyon dönemlerinden önemli bir role sahiptir. Hemostaz durumunda vücut damar zedelenmelerinde birtakım mekanizmalar ile kan kaybının oluşmasını önlemektedir (15). Tekrarlayan abortuslar ile trombofili arasında net bir ilişki olduğu tespit edilebilmiş olmasına rağmen TİB ile net bir karara varılamamıştır (34). TİB ve antifosfolipit antikor pozitifliği bulunan hastalarda tedavi uygulanmasının IVF uygulamaları üzerinde olumlu bir etkisinin olup olmadığı kanıtlanamamıştır. Bu konu hakkında literatürde geniş kapsamlı çalışmalar gerekmektedir (1,3).

İmmünolojik Faktörler

İmplantasyon başarısızlığı bulunan hastalarda implantasyon başarısızlıklarında moleküler ve immünolojik faktörlerin

rolü giderek artmış olup bu durum dikkat çekmektedir (35). Bu nedenle implantasyon başarısızlıklarında moleküler ve immünolojik faktörlerin etkileri de araştırma konuları arasındadır. İmmün sistemde bulunan doğal öldürücü hücrelerin plasental gelişim ve maternal toleransta etkin role sahip olduğu belirlenmiştir. İmmün sistemde bulunan doğal öldürücü hücrelerin sayı ve aktivitesinde bulunan değişiklikler implantasyon başarısızlığını etkilemiştir (1,35). Ancak literatürde tam anlamıyla implantasyon başarısızlıklarında immünolojik test yapma ve immünomodülatör tedavi uygulama konusunda fikir birliği bulunmamaktadır (3).

Tekrarlayan İmplantasyon Başarısızlıklarında Yapılan Tetkik ve Tedaviler

Klinik alanda sıklıkla karşılaşılan tekrarlayan implantasyon bozuklukları önemi bir klinik sorun olarak ifade edilmektedir. TİB tanısı almış çiftlerin tedavi yönetiminde multidisipliner bir yaklaşım benimsenmeli, ekip içerisinde deneyimli bir kadın doğum uzmanı haricinde deneyimli bir embriyolog ve uygun olması durumunda psikolog, hemşire içermelidir (3). TİB birçok faktöre bağlı oluşabilmesi nedeniyle detaylıca incelenmesi ve değerlendirilmesi, neden olan faktöre uygun tedavinin oluşturulması, önemli birçok klinik karar verilmesi gerekmektedir.

Yaşam Tarzı Değişiklikleri

Bugüne kadar yapılan çalışmaların her birinde tedavinin değerlendirilmesi kadar tedavi başarısını destekleyici yaşam tarzı değişiklikleri uygulanmalıdır (3).

Sigara Kullanımı

Sigara kullanan kadınlara sigara bırakmaları önerilmektedir. Bunun nedeni sigara tüketimi over stimülasyonu için gonodotrpın hormonu gereksiniminde artma, normalden daha az oosit toplanması, menstrüel siklus bozuklukları oluşturmaya, daha düşük implantasyon oranlarına neden olması ve daha fazla fertilizasyon oluşturmaya gibi kanıtlar bulunmasıdır. Oosit kalitesine etkileri haricinde sperm hareketliliğine olumsuz etkisinin olması, spermelerde DNA hasarı oluşturabilmektedir (1).

Vücut Kitle İndeksi Kontrolü

IVF tedavisinden önce düşük kilolu kadınların (vücut kitle indeksi $<19 \text{ kg/m}^2$) kilo alması, obez kadınların (vücut kitle indeksi $<29 \text{ kg/m}^2$) kilo vermesi desteklenmelidir. Obez kadınlar için birinci basamakta diyet değişiklikleri ve düzenli egzersiz programları oluşturulmalıdır (3).

Alkol Tüketimi

Gebelikte alkol tüketiminin spontan abortus, erken doğum ve düşük doğum ağırlıklı bebek risklerinin artmasıyla ilişkili olduğu kabul edilmektedir (36). Bu nedenle TİB'li kadınların gebe kalma süreçlerinde haftada bir veya ikiden fazla olmayacak şekilde azaltmaları ya da tamamen uzak durmaları önerilmektedir (37).

Embriyonik Faktörlerin Tanı ve Tedavisi

Ovaryan Rezerv Testleri

Ovaryan fonksiyon bozuklukları tekrarlayan implantasyon bozukluklarına neden olabilmektedir. Bu nedenle bu hastalara bazal folikül stimulan hormon, anti-Müllerian hormon ve antral folikül sayısı vb. ovaryan rezerv testleri yapılması oldukça önemlidir. Bu testler hastalara danışmalık vermede yol gösterici olmaktadır (1,3).

Sperm DNA Fragmentasyonu

Sağlıklı bir embriyonun oluşmasında ve sağlıklı implantasyonun gerçekleşmesinde sağlıklı ve kaliteli spermelerin varlığı oldukça önemlidir. TİB'li hastalarda spermelerin morfolojik analizlerin yapan çeşitli testler kullanılmakta olup bu testlerden biri DNA fragmentasyonunun ölçüldüğü, sperm kromatininin asidik ortamdaki stabilitesini ölçen sperm kromatin testidir (1,3,36). Sperm DNA fragmentasyonunun %27'nin üzerinde olması IVF başarısızlığı ile ilişkilendirilen çalışmalar bulunmaktadır (36).

Preimplantasyon Genetik Tarama (PGT)

PGT amacı genetik açıdan en kaliteli ve normal embriyonun seçilerek transfer edilmesidir. Bu sayede implantasyon başarısı artırılmaktadır. Son dönemde yapılan randomize kontrollü çalışmalarda TİB'li hastalarda PGT'nin implantasyon oranlarını artırmada etkisinin olmadığı hatta canlı doğumların PGT uygulanan grupta daha az olduğu belirlenmiştir (3,38).

Karyotip Tayini

TİB'li hastalarda kromozomal anomali insidansı %2,5 olup normal popülasyona göre daha fazla olması nedeniyle hastalara karyotip analizi önerilmektedir (3).

Zona Pellucida İnceltilmesi/Delinmesi

İmplantasyon başarısının artırılmasında kullanılan diğer yöntemlerden biri de zona pellucida'da yapay delikler oluşturulabilmek olup bu işleme "*assisted hatching*" adı verilmektedir (1). Ancak bu işlem riskli olup blastomere zarar vererek embriyonun canlılığını etkileyebilirler ve monozgot ikizliklere sebep olabilmektedir (38). Son dönem yapılan çalışmalardan TİB'li hastalarda *assisted hatching* uygulamasının klinik gebelik oranlarında olumlu etkiye sahip olduğu belirlenmiştir (3,38,39).

Embriyo Kültürü

Oluşturulan embriyonun sağlıklı bir şekilde gelişebilmesi ve etkili bir implantasyon sağlayabilmesi için oluşturulan kültür ortamının şartlarının uygun olması gerekmektedir. Embriyoların durumlarına göre metabolik ihtiyaçlarının

karşılanması için değişik ko-kültür alanları geliştirilmektedir (12). En etkili kullanılan ko-kültür homolog endometrial hücrelerin kullanıldığı ortamlardır (1).

Blastokist Transferi

Tekrarlayan implantasyon bozukluğu olan hastalara implantasyon başarısını ve gebelik oranlarını artırmak amacıyla blastokist transfer yöntemi önerilmektedir. Daha yüksek embriyoyu seçebilme ve endometrial reseptivitenin artmış olduğu zamanlara transfer sağlayabilme özelliği sağlayan fizyolojik bir işlemdir (1,3).

Ardışık Embriyo Transfer

Embriyo endometrium asenkronizasyonunu önlemek amacıyla uygulanan ardışık embriyo transferi yöntemi önerilmiştir (1,2).

Intratubal Zigot Tranferi

Embriyonun doğal yollarda olduğu gibi tubal ortamda gelişmesini sağlayan, zor transferler ve kontraksiyonlar sonucunda embriyoların atılma sorununu çözmesi yönünden avantajlı bir uygulamadır (3,39).

Embriyo Transfer Tekniği

Embriyo transfer tekniği klinik gebelik oluşturulma başarısını önemli ölçüde etkileyen faktörlerden biridir. Transfer kateterinde kan ve mukus vb. salgıların olması, bakteriyel kontaminasyon varlığı, uterusun fundusuna temas edilmesi, kateter ile endometrium zedelenmesi, tenakulum kullanımı, transfer uygulamasının uzun sürmesi, transfer sırasında şiddetli ağrı hissedilmesi implantasyon ve transfer başarısını olumsuz yönde etkilemektedir (3,5).

Ovaryan Stimülasyon Protokolleri

Ovaryan stimülasyon, anovuluar kadınlarda ovulasyonun sağlanmasını ve/veya IVF işleminde transfer edilecek en iyi kalitede embriyoyu elde etmek için birden fazla oosit geliştirilmesi amacıyla uygulanan yöntemdir. Protokollere suboptimal yanıt alındığında protokol değiştirilebilir ya da uygulanan doz artırılabilir. Stimülasyona kötü yanıt veren hastalarda ise luteal faz eklenmesi yapılabilmektedir (1-4).

Embriyo Değerlendirme Yöntemleri

En uygun embriyo seçimi embriyologlar tarafından morfolojik kriterlere göre subjektif olabilmektedir. En kaliteli embriyonun seçilmesi tecrübe gerektirmektedir. Bu nedenle embriyo kalitesini, gelişimini ve canlılığını değerlendirmek amacıyla pek çok yeni yöntem geliştirilmiştir. En sık kullanılan metod olan aralıklı görüntüleme yöntemidir. Son dönemlerde embriyoların ayrı ayrı değerlendirilmesi yerine

vibrasyonel spektroskopi kullanılarak toplu değerlendirme yapılabilmektedir (1-3).

Uterin Faktörlerin Tanı ve Tedavisi

Intrakaviter Lezyonlar

Endometrial polipler histeroskopi sırasında en fazla tespit edilen patolojik durumdur. İmplantasyonu olumsuz etkilemesi nedeniyle TİB olan hastalarda çıkarılması oldukça önemlidir (3). Son yapılan meta-analiz çalışmasında submukoz miyomların implantasyon başarısını olumsuz etkilediği, klinik gebelik ve doğum oranlarını anlamlı olarak azalttığı ve abortus oluşumunu anlamlı olarak artırdığı belirlenmiştir (20). Bu nedenle submuköz miyomların çıkartılması oldukça önemlidir.

İnce Endometrium Tedavisi

Östrojenik uyarılara cevap alınamayan ince endometrium olguları tedavisi zor durumlardan biridir (13). İnce endometriumlarda edozyan tespit edilmesi durumunda histeroskopi ile alınması oldukça önemlidir. Ayrıca ince endometrium tespitinde IVF öncesi siklusta endometrial biyopsi yapmanın enflamatuvar yanıtın başlamasını sağlayarak implantasyon başarısını artırdığı düşünülmektedir (40,41).

Endometrial “Stracth” (Çizik Atma)

Tekrarlayan implantasyon bozukluğu olan hastalarda IVF uygulaması öncesinde luteal fazda uygulanan endometrial biyopsinin implantasyon başarısı, klinik gebelik ve canlı doğum oranlarını artırdığı belirlenmiştir (41-43). Bu etkinin ana nedeninin endometrium dokusunda lokal olarak oluşturulan hasar sonucu sitokin ve büyüme faktörlerinin salınımı sonucu olduğu düşünülmektedir (1,41).

ERA

Endometriumun transkriptomik profiline göre septivitesinin tespit edilmesi amacıyla geliştirilen ERA testlerinde doğal sikluslar ya da hormon tedavisi verilen sikluslarda belirlenen günlerde alınan endometrial biyopside bulunan 238 gen incelenerek endometrium dokusunun reseptivite durumu hakkında bilgi sahibi olunmaktadır (1). Non-reseptif cevap alındığı durumlarda reseptif dönem belirlenene kadar her ay düzenli biyopsi alınmaktadır. Sonucun beklenen gibi olması durumunda bir sonraki siklustaki aynı gün transfer işlemi gerçekleştirilmektedir. TİB olan hastalarda ERA testi sayesinde embriyo transferi sağlanarak başarılı sonuçlar elde edilmektedir (43,44).

Servikal Mukus İrrigasyonu

Servikal mukusun irrigasyonu ve aspirasyonu implantasyon başarısını ve dolaylı yoldan gebelik oranlarını iyileştirdiği öne

sürülmüştür ancak literatürde bulunan çalışmaların hepsi aynı görüşte değildir (43-45). Servikal mukusun aspire edilmesinin endometriyal kavitenin bakteriyel kontaminasyonunu önleyerek, mukusun kateter ucunu tıkamasını engelleyerek implantasyon başarısını artırdığı düşünülmektedir (43).

Hidrosalpinks Tanı ve Tedavisi

TİB bulunan hastalarda hidrosalpinks durumunun gözlenmesi halinde derhal ortadan kaldırılması gerekmektedir. Çoğu zaman hidrosalpinks ile ultrasonografik inceleme karşılaşılmamaktadır. Bu nedenle daha önce uygulanmadığı biliniyor ise hastalara histerosalpingografi (HSG) yapılması gerekmektedir. HSG ile kesin sonuç elde edilemeyen hastalarda laporoskopik incelemeler yapılmalıdır (3). Hidrosalpinks olgularında salpingektomi sonucu implantasyon başarısı ve gebelik oranlarında artışlar olduğu görülmüştür. Başka kullanılan bir diğer tedavi yöntemi ise doğal yoldan gebe kalma ihtimali bulunan devam edildiğinde hasarın minimum derecede olduğu hastalarda salpingostomidir. Ancak sonrasında hidrosalpinks tekrarlama ihtimali bulunmaktadır (1). USG yardımı ile sıvı drenajının sağlanması bakteriyel infeksiyonlara neden olma ihtimalinden dolayı tercih edilmemektedir (3-5).

Trombofilik Faktörlerin Tanı ve Tedavisi

Daha önce de belirtildiği gibi trombofilik faktörler ile tekrarlayan implantasyon bozuklukları arasında net bir ilişki bulunamamaktadır. Aspirin ve heparin uygulamalarının implantasyon kalitesini artıracağına dair literatürde yeterli çalışma yoktur (3,45). Trombifili olmayan tekrarlayan implantasyon bozukluğu hastalarına heparin, aspirin ve kortikosteroid vb. tedaviler önerilmemektedir.

İmmünolojik Faktörlerin Tanı ve Tedavisi

Tekrarlayan implantasyon bozuklukları bulunan hastalarda immünolojik nedenler üzerinde durulmakta olup yeterli literatür kanıtı bulunmamaktadır. Ancak immünoterapi sıkça uygulanan tedavilerden biridir (45). Ancak tekrarlayan implantasyon bozukluğuna sahip hastalarda uygulanan tedavilerin güvenilirliği ve faydaları ile ilgili kesin ve net kanıtlar yoktur (6,45).

Sağlık Hizmetlerinde ve Kadın Sağlığında Yapay Zeka Kullanımı

Sağlık hizmetleri bireyler için temel ihtiyaç olup teknoloji ve teknolojinin getirdiği iyileşmeler sağlık alanına büyük oranda olumlu etkileri olduğu görülmüştür. Sağlık alanında teknolojinin gelişmesi, tedavi süreçlerinin, hastalarla iletişimin ve sağlığın korunmasıyla ilgili durumların iyileşmesini sağlamaktadır. Aynı zamanda geliştirilen yenilikler sayesinde iş gücü, ekipman, para vb. kaynakların

yetersiz olabildiği sağlık hizmetlerinde ucuz ve daha kolay erişilebilir çözümler geliştirilebilmektedir. Günümüzde belirtilen iyileşme süreçlerinde sağlık hizmetlerinde bulunan verilerin karmaşıklığı ve artışı nedeniyle yapay zeka kullanımı önem kazanmış ve gelecek dönemlerde yapay zekanın sağlık hizmetlerinin pek çok yönünü iyileştirebileceği öngörülmüştür (42,46-48).

İlk kez John McCarthy tarafından “zeki makineler ve zeki bilgisayar programları yapma bilimi ve mühendisliği” olarak tanımlanan yapay zeka; insana ait düşünme ve bilinç özelliklerinin makinelere uyarlanması sonucu elde edilen kompleks işlemleri bilgisayar üzerinde insan beynine benzer şekilde çözmek için oluşturulmuş, çevresini algılayan ve belirli bir hedefte başarı şansını en üst seviyede bulunduran sistemlerdir (47-50). Yapay zeka uygulamalarının sağlık alanına girmesiyle birlikte dijital tıbbın gelişmesinde odak nokta konumundadır. Aynı zamanda Dünya Sağlık Örgütü, sağlık sistemindeki olası eksiklikleri belirlemek, klinik hizmetleri standartlaştırmak, sağlık eşitsizliklerini azaltmak, klinik verim ve performans artışı sağlamak için yapay zeka kullanımını önermiştir (49,50).

Sağlık alanında yapay zeka, çok sayıda sağlık hizmeti verileri içerisinde klinik açıdan önem taşıyan verileri karışık algoritmalar ile belirleyerek sağlık profesyonellerine klinik karar vermede yardımcı olmakta ve kendini düzeltme, öğrenme vb. yeteneklerini kullanarak klinikte insan faktörüne bağlı olarak gelişebilen tedavi ve tanı süreçlerinde gerçekleşen hataları da en aza indirebilmektedir (51-53). Son dönemde yapay zekanın sağlık alanının birçok noktasında kullanıldığının bilinmesiyle birlikte bu uygulamalara Birleşik Krallık'ta yapay zeka klinisyenlerinin oluşturulması örnek olarak gösterilebilmektedir (54).

Gelişen teknoloji ve değişen yaşam koşullarıyla birlikte sağlık hizmetinin temel alanlarından biri olan anne ve fetüs sağlığının geliştirilmesi, kadınlardaki gebelik takiplerinin düzenli sağlanabilmesi, belirlenen hastalıkların erken tanı ve tedavisinin sağlanması, prenatal dönemde tarama testlerinin düzenlenmesi gibi amaçları bulunan kadın sağlığı uygulamalarında yapay zekanın yöntemlerinden yararlanmasının önemli olduğu belirlenmiştir (55,56). Bu doğrultuda geliştirilen yapay zeka uygulamaları ile sanal hasta eğitimi sağlanması, sağlık verilerinin kodlanması, meme kanseri riskinin belirlenmesi, uterus miyomu ile ilişkili faktörlerin tespiti, yüksek riskli gebeliklerle preterm doğum riskinin hesaplanması, embriyo, oosit ve sperm kalitesinin sınıflandırılması, IVF tekniklerinin geliştirilmesi, over, serviks, endometrial kanserlerinin tanınması, sınıflandırılması ve nüks ihtimalinin değerlendirilmesi, gebelikte bilinçli ve bilinçsiz ilaç kullanımı gibi çeşitli alanlarda destek sağlanmıştır (57). Mestrüel siklus takibi yapan ve bilgilendirme sağlayan

aplikasyonlar, elektronik gebelik testleri, mobil sistem entegrasyonu ile sağlanmış gebelik takip modülleri, telefonlar ile entegre edilmiş ileri düzey aplikasyonlar, ebeveynlerin anne karnındaki fetüsü takip edebilmesi amacıyla geliştirilmiş giyilebilir sistemler, hekim ve gebeleri online ortamda birleştiren dijital uygulamalar, doğum sürecini destekleyen ve gebenin konforunu artırmaya yönelik tasarlanan doğum yatakları, doğum komplikasyonlarına uyarı veren sistemler, meme kanseri tanısında kullanılan iç çamaşırlar vb. birçok inovatif ürünler tasarlanmıştır (58,59).

Literatüre bakıldığında kadın sağlığı ile ilgili yapılan çalışmaların uluslararası alanda yoğunlukta olduğu görülmüştür. Ancak kadın sağlığı hemşireliğinde yapay zeka kullanımına yönelik veri yetersizliği bulunması nedeniyle literatüre kanıta dayalı öneriler verilememiştir (58,59). Bu nedenle kadın sağlığı hemşireliği alanında çalışmaların yapılması, literatüre katkı sağlanması oldukça önemlidir.

Tekrarlayan İmplantasyon Başarısızlıklarında Gelişmiş Yapay Zeka Tedavisi

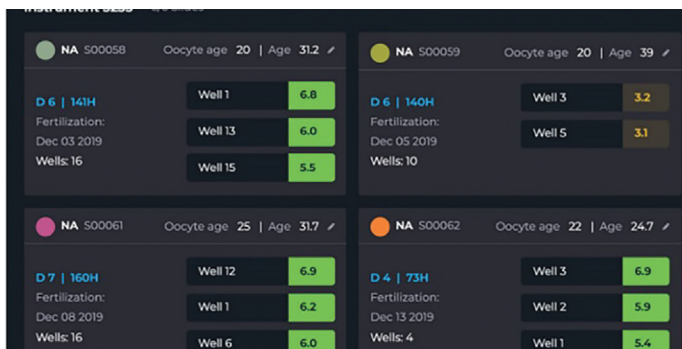
İmplantasyon başarısızlığının klinikte pek çok hastada karşılaşılmaması ve klinik uygulamalar sonucunda da gebeliğin sağlanamaması durumu önemli bir sorundur. Geçmişten günümüze pek çok tanı ve tedavi yöntemi kullanılmaktadır. Günümüzde teknolojinin gelişmesi, yapay zekanın teknolojiye katılmasıyla birlikte sağlık alanında önemli adımlar atılmış, sağlığı kazandırma, koruma alanlarında önemli başarılar elde edilmiştir. Sağlığın her bir alanında gelişmeler olması IVF yöntemlerinde de ilerleme yaşanmasına neden olmuştur. IVF laboratuvarında embriyo değerlendirmesinde farklı yapay zeka sistemlerinin geliştirilmesi ve yeni teknolojinin IVF sonuçlarına nasıl yansıdığı ile ilgili son zamanlarda pek çok bilimsel çalışma yapılmıştır. Yapay zeka ile embriyo seçimi; implantasyon, kalp atımı veya plöidi durumu (kromozom sayı ve yapısının durumu) bilinen embriyoların fotoğraf/video görüntüleri kullanılarak sağlanan derin öğrenme prensibine dayanır. Her geçen gün literatüre yenisi eklenen bilimsel çalışmalarda, yapay zeka teknolojisinin embriyolara

ait çok sayıda veriyi bir embriyologdan çok kısa sürede değerlendirerek tutunma potansiyeli en yüksek embriyonun seçiminde daha yüksek başarı sağladığı, gebelik, implantasyon ve canlı doğum oranlarını artırdığı, yapay zeka ile çok yakın bir gelecekte genetik olarak normal (euploid) embriyonun PGT işlemine gerek kalmaksızın seçiminin sağlanabileceği gösterilmekte ve bu teknolojinin IVF alanında potansiyel olarak başarı ile kullanılabileceği ifade edilmektedir (60,61).

Fairtility CHLOE™ yapay zeka uygulaması ise IVF yöntemleri arasında implantasyon başarısını artıran en güncel yöntemlerden biridir (Şekil 1). Araç, bir oositin dölleme sonrası blastosist aşamasına ulaşma potansiyeline ilişkin tahminler sunar. Tam otomatik ve standartlaştırılmış yapay zeka yöntemi birden çok sayıdaki embriyoların sürekli takip sisteminde ham video görüntülerini değerlendirerek üreme tıbbi alanındaki en yeni teknolojilerden biridir (61).

Geçmişte implante edileceği uterusun sağladığı ortam taklit edilerek embriyoskop cihazı ile fertilize edilen ovumların videoları, fotoğrafları çekilir, her bir ovumun yapısı, boyutu, şekli vb. bilgiler embriyologlar tarafından yorumlanarak en kaliteli seçilirdi. Ancak embriyologun yorumlamaları subjektif olabilmesi nedeniyle tüm embriyoları günlük video kayıtlarını izlemek ve değerlendirmek uzun bir vakit alabilmektedir. Fairtility CHLOE™ yapay zeka uygulaması ise embriyoskop cihazından gelen görüntüleri objektif bir değerlendirme yöntemi ile yorumlayarak saniyeler içerisinde en kaliteli embriyonun seçilmesini sağlamaktadır. Geleneksel olarak zaman alıcı ve subjektif bir şekilde yakalanan yerleşik morfolojik ve morfokinetik özellikleri otomatik olarak analiz ederek, embriyo gelişimi boyunca biyobelirteçleri ölçebilen ilk ve tek ticari yapay zeka karar destek platformudur. Platform ülkemizin de içerisinde olduğu dünya üzerinde 10 klinikte uygulama göstermektedir (60-62).

Geriye dönük yapılan çalışmalarda CHLOE™ yapay zeka yönteminin klivaj dönemde embriyoların blastosist aşamasına geleceğini %96 oranında, pozitif gebelikle sonuçlanacak embriyoları %71 oranında, devam eden gebelikleri %69



Şekil 1. Fairtility CHLOE™ yapay zeka uygulaması (61,62).

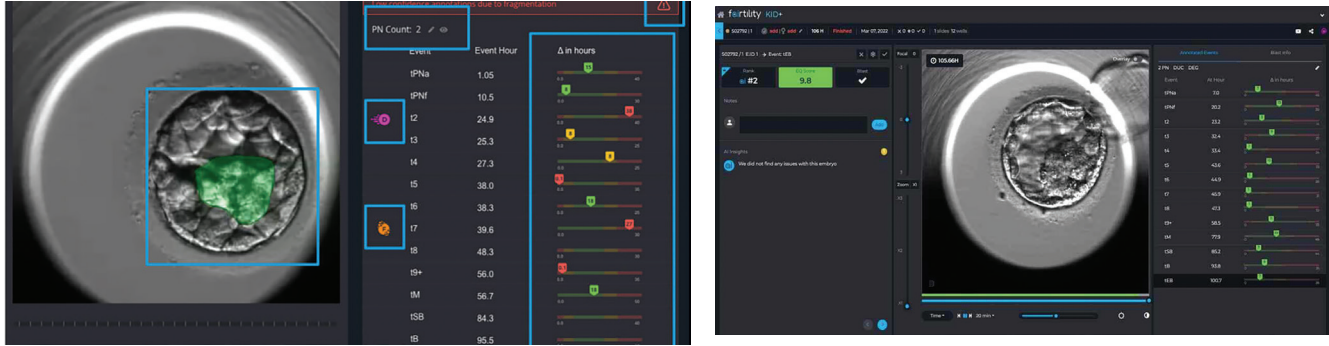
oranında, programın henüz tam olarak eğitilmemiş olmasına rağmen genetik olarak euploid embriyoları %61 oranında doğru tahmin ettiği izlenmiş olup yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen bilimsel sonuçlar Avrupa'nın en prestijli kongresi olan Avrupa Üreme Derneği tarafından düzenlenen Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği'nin Kongresi'nde sunulmuştur (60-62).

CHLOE™ üç temel uygulama için karar vermeyi desteklemek üzere veriler sunmaktadır (Şekil 2 ve 3);

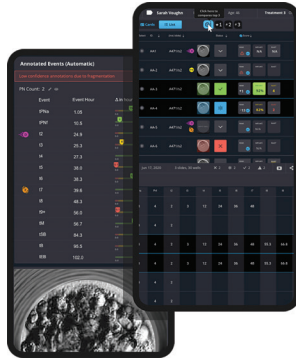
- **Oosit dondurma:** Kişiselleştirilmiş bir değerlendirme sağlayarak aile içi planlamaları erken yönetmeye yardımcı olabilmektedir. IVF uzmanlarının ve hastaların ek bir oosit toplama döngüsüne geçip geçilmemesi konusunda yardımcı olmaktadır. Gelecekte başarılı IVF şansını artırmak için tasarlanmış olup kadınların ilerleyen dönemlerde üreme fırsatı sağlamaktadır.
- **Oosit bağıışı:** Doğurganlık kliniklerine ve yumurta bankalarına donör yumurtalarının kalitesinin detaylı değerlendirmeye yardımcı olmaktadır. Donörlerden alınan yumurtaları en uygun alıcılar ile eşleştirebilmektedir. Bu şekilde IVF sonuçlarının şansını artırabilmesi, donör-alıcı deneyimini geliştirmeyi amaçlamıştır.

- **IVF tedavisi:** İmplantasyon başarısızlığı bulunan hastaların yumurtalarının başarılı bir IVF tedavisine sahip olup olmadığı konusunda yardımcı olarak implantasyon başarısını en üst düzeye çıkartmaktadır. IVF döngüleri için daha iyi tedavi kararlarının verilmesine yardımcı olmaktadır (61,62). IVF tedavisinde yapay zeka yönteminin avantajları oldukça fazladır. Bunlar;

- İlk denemede gebelik elde etme oranının daha yüksek olması,
- IVF ile elde edilen gebeliklerde abortusların engellenmesi,
- Genetik tarama imkanı ile en kaliteli embriyonun transferinin sağlanması ve diğer kaliteli embriyoların doldurulmasına olanak sağlaması,
- Hangi embriyoya genetik tanı yapılabileceği hakkında bilgi sahibi olunması,
- Birden çok sayıdaki embriyonun tüm gelişim aşamalarını saniyeler içerisinde değerlendirilmesi,
- Embriyologlar arasındaki subjektif değerlendirme farklarını ortadan kaldırarak optimize ve standardize bir değerlendirme ortamı oluşturulmasıdır (60-62).



Şekil 2. Fairtility CHLOE™ ile embriyoların izlenmesi (61,62).



Şekil 3. Fairtility CHLOE™ ile hasta takip uygulaması (62).

CHLOE™ yapay zeka programı uygulamaları haricinde ilk şeffaf klinik destek karar sistemi olması ile dikkat çekmektedir. Klinisyenleri embriyolar hakkında detaylı vermesinin yanısıra IVF tedavisi gören ebeveynlere de embriyo gelişimi ile ilgili tüm görsel ve değerlendirmeleri kişilerin anlayabileceği şekilde anlık olarak tüm şeffaflığı ile bilgilendirme sağlamaktadır. Bu şekilde IVF laboratuvarları ve hastalar arasında güven oluşturulması amaçlanmıştır.

Yapay zeka programı ile hastalara embriyoların sürekli takip sisteminde konulduğu yer hariç herhangi bir bilgi paylaşımı yapılmaksızın embriyoların anonim bir şekilde değerlendirme sağlanmasına ve hastalara verilen şifreler ile yalnızca kendi embriyolarını görmelerine olanak sağlanmıştır (60,61).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Tekrarlayan implantasyon başarısızlıkları kliniklerde sıklıkla karşılaşılan ve multidisipliner bir tedavi anlayışı gerektiren önemli bir sağlık sorunudur. Pek çok etken nedeniyle oluşması dikkate alınarak her bir faktör dikkatlice kontrol edilmelidir. Hastalara uygulanacak her bir tedavinin kanıta dayalı tıp uygulamaları arasında olmalı, faydası kanıtlanmamış tedaviler ancak bilimsel çalışmalar kapsamında bulunan çalışmalar kullanılmalıdır. Günümüzde bu şekilde pek çok tedavi yönteminin bulunmasıyla birlikte teknolojik gelişmeler, yapay zekanın sağlık alanına girişi ile IVF yöntemlerinde de gelişmeler olmuştur.

Yapay zeka yöntemlerinin implantasyon başarısını artırdığı, gebelik ve canlı doğum oranlarını yükselttiği yapılan bilimsel çalışmalar ile kanıtlanmıştır. Bu nedenle tekrarlayan implantasyon bozukluklarının tedavisindeki inovatif yaklaşımlarla anne ve embriyodaki komplikasyonları en aza indirilmesi, kısa zamanda gebeliğe ulaşılması sağlanabilmektedir. Kadın sağlığı ve implantasyon alanında gelişen yapay zekanın etkin kullanılabilmesi için sağlık profesyonellerinin teknolojik gelişmeleri bilmesi, uygulaması ve desteklemeleri oldukça önemlidir. Aynı zamanda TİB'li çiftlerin nasıl daha fazla araştırılması ve yönetilmesi gerektiğine dair üzerinde anlaşmaya varılmış yerel protokoller olmalıdır. Protokol, hastaların ve sağlık personellerinin eylem planını ve alınan kararların arkasındaki mantığı açıklamada yeterli ayrıntıya sahip olmalıdır. İleri tedaviye başlamadan önce TİB'li çiftte uygun danışmanlık verilmesi son derece önemlidir.

Dipnot

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Y.D.M., S.Ü., B.K., Konsept: Y.D.M., S.Ü., B.K., Dizayn: Y.D.M., S.Ü., Veri Toplama veya İşleme: Y.D.M., S.Ü., B.K., Analiz veya Yorumlama: Y.D.M., Literatür arama: Y.D.M., S.Ü., B.K., Yazan: Y.D.M., S.Ü., B.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

KAYNAKLAR

- Mutlu İ, Mutlu M, Erdem A. Current approach to recurrent implantation failures: review. *J Gynecol Obst.* 2017;27(3):150-61.
- Bahar L, Kahraman S, Akkuş M, Baykal T. Fine structure and immunohistochemical evaluation of endometrium in fertile and infertile women with implantation failure. *Dicle Medical Jurnal.* 2012;39(2):269-75.
- Coughlan C, Ledger W, Wang Q, Liu F, Demiroğlu A, Gurgan T, et al. Recurrent implantation failure: definition and management. *Reprod Biomed Online.* 2014;28(1):14-38.
- Hamutoğlu R, Özdenoğlu Kutlu B, Dağdeviren T, Bulut H. Tekrarlayan implantasyon başarısızlığında hücre adezyon moleküllerinin rolü. *FNG & Bilim Tıp Dergisi.* 2018;4(1):27-36.
- Strowitzki T, Germeyer A, Popovici R, von Wolff M. The human endometrium as a fertility-determining factor. *Hum Reprod Update.* 2006;12(5):617-30.
- Polanski LT, Baumgarten MN, Quenby S, Brosens J, Campbell BK, Raine-Fenning NJ. What exactly do we mean by 'recurrent implantation failure'? A systematic review and opinion. *Reprod Biomed Online.* 2014;28(4):409-23.
- Christiansen OB, Nielsen HS, Kolte AM. Future directions of failed implantation and recurrent miscarriage research. *Reprod Biomed Online.* 2006;13(1):71-83.
- Fauque P, Leandri R, Merlet F, Juillard JC, Epelboin S, Guibert J, et al. Pregnancy outcome and live birth after IVF and ICSI according to embryo quality. *J Assist Reprod Genet.* 2007;24(5):159-65.
- Shufaro Y, Schenker JG. Implantation failure, etiology, diagnosis and treatment. *Int J Infertility Fetal Med.* 2011;2(1):1-7.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 1999 assisted reproductive success rates, National Summary and Fertility Clinic Reports. 2001.
- Simur A. Tekrarlayan IVF başarısızlıklarında metilen tetrahidrofolat redüktaz, faktör 5 Leiden ve faktör 2 protrombin mutasyonları incelenerek, trombofilinin implantasyon başarısı üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi (tez). Konya: Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı; 2007.
- Das M, Holzer HE. Recurrent implantation failure: gamete and embryo factors. *Fertil Steril.* 2012;97(5):1021-7.
- Laufer A, Simon A. Recurrent implantation failure: current update and clinical approach to an ongoing challenge. *Fertil Steril.* 2012;97(5):1019-20.
- Penzias AS. Recurrent IVF failure: other factors. *Fertil Steril.* 2012;97(5):1033-8.
- Tülü Y. İmplantasyon başarısızlığı olan infertil hastalarda endometrial reseptivitenin incelenmesi (tez). İstanbul: Biruni Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı; 2021.
- Bahar L, Baykal T. The role of endometrial receptivity in implantation. *Mersin Univ Sağlık Bilim Derg.* 2008;1(2):2-4.
- Mammadov R. Tekrarlayan in-vitro fertilizasyon (IVF) başarısızlıklarında endometrial reseptivitenin iyileştirilmesine yönelik yapılan endometrial yaralama tekniğinin IVF gebelik sonuçları üzerine etkisinin araştırılması (tez). İstanbul: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim-Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı; 2017.
- Strandell A. The influence of hydrosalpinx on IVF and embryo transfer: a review. *Hum Reprod Update.* 2000;6(4):387-95.
- Richter KS, Bugge KR, Bromer JG, Levy MJ. Relationship between endometrial thickness and embryo implantation, based on 1,294 cycles of in vitro fertilization with transfer of two blastocyst-stage embryos. *Fertil Steril.* 2007;87(1):53-9.
- Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril.* 2009;91(4):1215-23.
- Shokeir TA, Shalan HM, El-Shafei MM. Significance of endometrial polyps detected hysteroscopically in eumenorrheic infertile women. *J Obstet Gynaecol Res.* 2004;30(2):84-9.

22. Myers EM, Hurst BS. Comprehensive management of severe Asherman syndrome and amenorrhea. *Fertil Steril*. 2012;97(1):160-4.
23. Díaz I, Navarro J, Blasco L, Simón C, Pellicer A, Remohí J. Impact of stage III-IV endometriosis on recipients of sibling oocytes: matched case-control study. *Fertil Steril*. 2000;74(1):31-4.
24. Wei Q, St Clair JB, Fu T, Stratton P, Nieman LK. Reduced expression of biomarkers associated with the implantation window in women with endometriosis. *Fertil Steril*. 2009;91(5):1686-91.
25. Wu Y, Strawn E, Basir Z, Halverson G, Guo SW. Promoter hypermethylation of progesterone receptor isoform B (PR-B) in endometriosis. *Epigenetics*. 2006;1(2):106-11.
26. Revel A. Defective endometrial receptivity. *Fertil Steril*. 2012;97(5):1028-32.
27. Coughlan C, Clarke H, Cutting R, Saxton J, Waite S, Ledger W, et al. Sperm DNA fragmentation, recurrent implantation failure and recurrent miscarriage. *Asian J Androl*. 2015;17(4):681-5.
28. Spandorfer SD, Chung PH, Kligman I, Liu HC, Davis OK, Rosenwaks Z. An analysis of the effect of age on implantation rates. *J Assist Reprod Genet*. 2000;17(6):303-6.
29. Collins J. Mild stimulation for in vitro fertilization: making progress downward. *Hum Reprod Update*. 2009;15(1):1-3.
30. Fernández-Gonzalez R, Moreira PN, Pérez-Crespo M, Sánchez-Martín M, Ramírez MA, Pericuesta E, et al. Long-term effects of mouse intracytoplasmic sperm injection with DNA-fragmented sperm on health and behavior of adult offspring. *Biol Reprod*. 2008;78(4):761-72.
31. Voullaire L, Collins V, Callaghan T, McBain J, Williamson R, Wilton L. High incidence of complex chromosome abnormality in cleavage embryos from patients with repeated implantation failure. *Fertil Steril*. 2007;87(5):1053-8.
32. Pehlivan T, Rubio C, Rodrigo L, Romero J, Remohi J, Simón C, et al. Impact of preimplantation genetic diagnosis on IVF outcome in implantation failure patients. *Reprod Biomed Online*. 2003;6(2):232-7.
33. Strandell A, Lindhard A, Waldenström U, Thorburn J, Janson PO, Hamberger L. Hydrosalpinx and IVF outcome: a prospective, randomized multicentre trial in Scandinavia on salpingectomy prior to IVF. *Hum Reprod*. 1999;14(11):2762-9.
34. Azem F, Many A, Ben-Ami I, Yovel I, Amit A, Lessing JB, et al. Increased rates of thrombophilia in women with repeated IVF failures. *Hum Reprod*. 2004;19(2):368-70.
35. Tuckerman E, Mariee N, Prakash A, Li TC, Laird S. Uterine natural killer cells in peri-implantation endometrium from women with repeated implantation failure after IVF. *J Reprod Immunol*. 2010;87(1-2):60-6.
36. Bungum M, Humaidan P, Axmon A, Spano M, Bungum L, Erenpreiss J, et al. Sperm DNA integrity assessment in prediction of assisted reproduction technology outcome. *Hum Reprod*. 2007;22(1):174-9.
37. ESHRE Capri Workshop Group. Intrauterine insemination. *Hum Reprod Update*. 2009;15(3):265-77.
38. Martins WP, Rocha IA, Ferriani RA, Nastri CO. Assisted hatching of human embryos: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Hum Reprod Update*. 2011;17(4):438-53.
39. Margalioth EJ, Ben-Chetrit A, Gal M, Eldar-Geva T. Investigation and treatment of repeated implantation failure following IVF-ET. *Hum Reprod*. 2006;21(12):3036-43.
40. Yu KH, Beam AL, Kohane IS. Artificial intelligence in healthcare. *Nat Biomed Eng*. 2018;2(10):719-31.
41. Gnainsky Y, Granot I, Aldo PB, Barash A, Or Y, Schechtman E, et al. Local injury of the endometrium induces an inflammatory response that promotes successful implantation. *Fertil Steril*. 2010;94(6):2030-6.
42. Surrey ES, Schoolcraft WB. Evaluating strategies for improving ovarian response of the poor responder undergoing assisted reproductive techniques. *Fertil Steril*. 2000;73(4):667-76.
43. Nastri CO, Lensen SF, Gibreel A, Raine-Fenning N, Ferriani RA, Bhattacharya S, et al. Endometrial injury in women undergoing assisted reproductive techniques. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(3):CD009517.
44. Ruiz-Alonso M, Blesa D, Díaz-Gimeno P, Gómez E, Fernández-Sánchez M, Carranza F, et al. The endometrial receptivity array for diagnosis and personalized embryo transfer as a treatment for patients with repeated implantation failure. *Fertil Steril*. 2013;100(3):818-24.
45. Nardo LG, El-Toukhy T, Stewart J, Balen AH, Potdar N. British Fertility Society Policy and Practice Committee: adjuvants in IVF: evidence for good clinical practice. *Hum Fertil (Camb)*. 2015;18(1):2-15.
46. Reddy S, Fox J, Purohit MP. Artificial intelligence-enabled healthcare delivery. *J R Soc Med*. 2019;112(1):22-8.
47. Akalın B, Veranyurt Ü. Sağlıkta dijitalleşme ve yapay zeka. *SDÜ Sağlık Yönetimi Dergisi*. 2020;2(2):131-41.
48. Karakaya BH, Akyol AS, Doğan Merih Y. Yapay zeka teknolojisinin perinatal dönem bakımına entegrasyonu ve uygulama örnekleri. *Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı Dergisi*. 2022:1-11.
49. Demirhan A, Kılıç YA, Güler İ. Tıpta yapay zeka uygulamaları. *Yoğun Bakım Dergisi*. 2010;9(1):31-41.
50. Hoşgör H, Güngördü H. A qualitative research on the uses of artificial intelligence in health. *European Journal of Science and Technology*. 2022;(35):395-407.
51. Dilsizian SE, Siegel EL. Artificial intelligence in medicine and cardiac imaging: harnessing big data and advanced computing to provide personalized medical diagnosis and treatment. *Curr Cardiol Rep*. 2014;16(1):441-9.
52. Lee CS, Nagy PG, Weaver SJ. Cognitive and system factors contributing to diagnostic errors in radiology. *Am J Roentgenol*. 2013;201(3):611-7.
53. Robert N. How artificial intelligence is changing nursing. *Nurs Manag*. 2019;50(9):30-9.
54. Baker A, Perov Y, Middleton K, Baxter J, Mullarkey D, Sangar D, et al. A comparison of artificial intelligence and human doctors for the purpose of triage and diagnosis. *Front Artif Intell*. 2020;3:543405.
55. Davidson L, Boland MR. Enabling pregnant women and their physicians to make informed medication decision using artificial intelligence. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2020;47(4):305-18.
56. Emin EI, Emin E, Papalois A, Willmott F, Clarke S, Sideris M. Artificial intelligence in obstetrics and gynaecology: is this the way forward? *In Vivo*. 2019;33(5):1547-51.
57. Cırbın Ekrem E, Daşkan Z. Use of artificial intelligence technology in the perinatal period. *Eurasian Journal of Health Technology Assessment (EHTA)*. 2021;5(2):147-62.
58. Doğan Merih Y. Kadın sağlığı ve hastalıkları. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2021.
59. Kartal YA, Yazıcı S. Health technologies and reflections in nursing practices. *Int J*. 2017;10(3):1733.

60. Fairtility. Fairtility unveils CHLOE OQ™ expanding its offering into fertility preservation. 2023 Jun 12 [cited 2025 Jun 12]. Available from: <https://www.femtechworld.co.uk/news/fairtility-unveils-chloe-oq-expanding-its-offering-into-fertility-preservation-fair22/>
61. Fairtility. Fairtility launches CHLOE OQ, A new AI-powered fertility preservation offer. 2023 Jun 12 [cited 2025 Jun 12]. Available from: <https://femtechinsider.com/fairtility-chloe-oq/>
62. Fairtility. Fairtility expands european market penetration with CHLOE EQ™, as clinics in five countries embrace breakthrough AI technology in IVF. 2023 Jun 7 [cited 2025 Jun 12]. Available from: <https://www.prnewswire.co.uk/news-releases/fairtility-expands-european-market-penetration-with-chloe-eq-as-clinics-in-five-countries-embrace-breakthrough-ai-technology-in-ivf-301845202.html>