

İN VİTRO FERTİLİZASYON EL KİTABI

Dördüncü Baskı

Editör

David K. Gardner
Carlos Simón

Çeviri Editörü

G. Serdar Günalp



GÜNEŞ TIP
KİTAPÇEVLERİ

İn Vitro Fertilizasyon El Kitabı



GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

İn Vitro Fertilizasyon El Kitabı

Dördüncü Baskı

Edited by
David K. Gardner, DPhil
School of BioSciences
University of Melbourne
Melbourne, Australia

Carlos Simón, MD, PhD
Igenomix
Valencia University
Instituto Universitario IVI/INCLIVA
Valencia, Spain

Department of Obstetrics and Gynecology
Stanford University
Stanford, California, U.S.A.

Department of Obstetrics and Gynecology
Baylor College of Medicine
Houston, Texas, U.S.A.

Çeviri Editörü

Prof. Dr. Serdar Günalp
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Çeviri Editörü Yardımcısı

Uzm. Dr. Fatih Aktoz
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı



GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

İn Vitro Fertilizasyon El Kitabı

Türkçe Telif Hakları 2019

ISBN: 978-975-277-748-4

Orijinal Adı: Handbook of In Vitro Fertilization

Yayınevi: CRC Press Taylor & Francis Group

Yazarlar: David K. Gardner, Carlos Simon

Çeviri Editörü: Prof. Dr. Serdar Günalp

Çeviri Editörü Yardımcısı: Uzm. Dr. Fatih Aktoz

Orijinal ISBN: 978-1-138-70437-4

Kitabın 5846 ve 2936 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Yasası Hükümleri gereğince (kitabın bir bölümünden alıntı yapılamaz, fotokopi yöntemiyle çoğaltılamaz, resim, şekil, şema, grafik v.b.'ler kopya edilemez) tüm hakları Güneş Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.'ne aittir.

Yayıncı ve Genel Yayın Yönetmeni: Murat Yılmaz

Genel Yayın Yönetmeni Yardımcısı: Polat Yılmaz

Yayın Danışmanı ve Tıbbi Koordinatör: Dr. Ufuk Akçıl

Dizgi-Düzenleme: Mehmet Kurhan

Kapak Uyarlama: İhsan Ağin

Baskı: Ayrıntı Basım ve Yayın Matbaacılık Hiz. San. Tic. Ltd. Şti.

İvedik Organize Sanayi Bölgesi 28. Cad. 770 Sok. No: 105-A Ostim/ANKARA

Telefon: (0312) 394 55 90 - 91 - 92 • Faks: (0312) 394 55 94

Sertifika No: 13987

UYARI

Medikal bilgiler sürekli değişmekte ve yenilenmektedir. Standart güvenlik uygulamaları dikkate alınmalı, yeni araştırmalar ve klinik tecrübeler ışığında tedavilerde ve ilaç uygulamalarındaki değişikliklerin gerekli olabileceği bilinmelidir. Okuyuculara ilaçlar hakkında üretici firma tarafından sağlanan ilaca ait en son ürün bilgilerini, dozaj ve uygulama şekillerini ve kontrendikasyonları kontrol etmeleri tavsiye edilir. Her hasta için en iyi tedavi şeklini ve en doğru ilaçları ve dozlarını belirlemek uygulamayı yapan hekimin sorumluluğundadır. Yayıncı ve editörler bu yayından dolayı meydana gelebilecek hastaya ve ekipmanlara ait herhangi bir zarar veya hasardan sorumlu değildir.

GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

ANKARA

M. Rauf İnan Sokak No: 3

06410 Sıhhiye / Ankara

Tel: (0312) 431 14 85 • 435 11 91-92

Faks: (0312) 435 84 23

İSTANBUL

Gazeteciler Sitesi Sağlam Fikir Sokak

No: 7 / 2 Esentepe / İstanbul

Tel: (0212) 356 87 43

Faks: (0212) 356 87 44

KADIKÖY

Rasimpaşa Mah. İskele Sokak

No: 4 / A Kadıköy / İstanbul

Tel: (0216) 546 03 47

www.guneskitabevi.com

Ailelerimize ithaf olunur.

İçindekiler

Önsöz.....	ix
Çeviri Editörü Önsözü.....	xi
Yazarlar.....	xiii
Çeviriye Katkıda Bulunanlar.....	xvii
1. IVF: İlk Kırk Yıl	1
<i>Mae Wu Healy, Micah J. Hill ve Alan DeCherney</i> Çeviri: Dr. Anil Ertürk	
2. İnfertil Çiftin In Vitro Fertilizasyon için Değerlendirilmesi ve Hazırlanması	17
<i>David R. Meldrum</i> Çeviri: Dr. Fatih Aktoz	
3. Taşıyıcılık Taraması	29
<i>Stephanie Hallam ve Gregory Porreca</i> Çeviri: Dr. Muhterem Bahçe	
4. Over Rezerv Testleri	43
<i>Daniela Galliano, Nuria Pellicer, ve Antonio Pellicer</i> Çeviri: Dr. Murat Çağan	
5. Ovaryan Stimülasyonun Temelleri	55
<i>Sandra J. Tanahatove, Frank J.M. Broekmans, ve Bart C.J.M. Fauser</i> Çeviri: Dr. Esra Uyanık Özkan, Dr. Gürkan Bozdağ	
6. İVF’te Antogonistlerin Rolü: Daha Güvenli ve Hasta Dostu İVF’in Aracı	73
<i>Evangelos Papanikolaou ve Robert Najdecki</i> Çeviri: Dr. Burcu Soyak, Dr. Sezcan Mümüşoğlu	
7. İVF’te Ultrasonografi	81
<i>Roger A. Pierson</i> Çeviri: Dr. Sinem Ayşe Duru Çöteli	
8. Oosit Toplama	105
<i>Nina Resetkova ve Michael M. Alper</i> Çeviri: Dr. Nezih Durmazlar	
9. Klinik Kullanım için İn Vitro Maturasyon	115
<i>Melanie L. Walls ve Roger Hart</i> Çeviri: Dr. Mehmet Sipahi	
10. IVF ve ICSI için Sperm Hazırlanması	131
<i>Christopher J. De Jonge</i> Çeviri: Dr. Sibel Çetiner, Dr. Serdar Günalp	
11. Yardımcı Üreme	143
<i>Zsolt Peter Nagy</i> Çeviri: Dr. Nergis Kender Ertürk	
12. Fertilizasyonun Değerlendirilmesi	169
<i>Basak Balaban</i> Çeviri: Dr. Lale Karakoç Sökmensüer	

13. İnsan Embriyo Gelişimi ve Canlılığın Değerlendirilmesi.....	181
<i>David K. Gardner ve Markus Montag</i>	
Çeviri: Dr. Neslihan Coşkun Akçay	
14. Embriyo Kültür Sistemleri.....	205
<i>David K. Gardner ve Michelle Lane</i>	
Çeviri: Biolog Hande Yeğenoğlu	
15. Polar Cisim, Klivaj Evresi, ve Trofektoderm Biyopsi.....	245
<i>Antonio Capalbo, Laura Rienzi, Danilo Cimadomo, ve Filippo Maria Ubaldi</i>	
Çeviri: Biolog Ayten Sever	
16. Pre-implantasyon Genetik Testing.....	259
<i>Nathan R. Treff ve Carmen Rubio</i>	
Çeviri: Dr. Mehtap Polat, Biolog İrem Yaralı Özbek	
17. Oosit ve Embriyo Kriyoprezervasyonu.....	273
<i>Ana Cobo</i>	
Çeviri: Dr. Lale Karakoç Sökmensüer	
18. IVF Laboratuvarında Kalite Kontrol ve Kalite Güvencesi.....	291
<i>David Mortimer ve Sharon T. Mortimer</i>	
Çeviri: Dr. Sinem Ertaş Kaya, Biolog Başak Balaban	
19. Oosit Donasyonu.....	303
<i>Irene Woo and Richard J. Paulson</i>	
Çeviri: Dr. H. Meltem Batur	
20. Endometriyal Reseptivite.....	317
<i>Sujata Lalitkumar, Eva Gomez, Maria Ruiz-Alonso, Diana Valbuena, Felipe Vilella,</i>	
<i>ve Carlos Simon</i>	
Çeviri: Dr. Gonca Özten	
21. Embriyo Transferi.....	331
<i>Giulia Mariani ve José Bellver</i>	
Çeviri: Dr. Ali Can Güneş	
22. Çoğul Gebelikleri Karşı Tekil Gebelikler: Sonuçlar ve Önlemler.....	343
<i>Ernesto Bosch</i>	
Çeviri: Dr. Atakan Tanaçan	
23. İnfertilite Tedavilerinin Monitörizasyon ve Değerlendirilmesi: YÜT ve Diğer Tedavilerden Doğan Çocuklarda Bilişsel İşlevlerin İzlenmesi için Bir Öncelik Var mı?.....	353
<i>Michael J. Davies, Vivienne M. Moore, Tassia K. Oswald, ve Alice R. Rumbold</i>	
Çeviri: Dr. Nazlı Orhan	
İndeks.....	361

Önsöz

Geçtiğimiz 40 yıl, yardımcı üreme teknikleri alanında dikkate değer ilerlemelere şahit olduk. Tüm dünyadan sayısız bilim insanı, Robert Edwards, Patrick Steptoe ve Jean Purdy'nin izinde, infertil çiftleri tedavi etmek için daha etkili ve güvenli prosedürler geliştirmek için yorulmaksızın çalışmaktadır. Ovaryan stimülasyon, embriyo kültürü ve kriyobiyoloji alanlarındaki gelişmelerle birlikte, intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu ve polar cisimcikler, blastomerler ve trophectodermi ayrıştırma ve üzerinde genetik analiz uygulama tekniklerinin gelişimini görmekteyiz. Şimdi embriyoskopun ilerleyişiyle, embriyonun morfolojisini ve kinetiğini daha önce hiç olmadığı kadar analiz etme kapasitemiz bulunmakta.

Tek bir cilt üreme tıbbının geniş alanlarının büyüklüğünü kapsayamasa da, bu kitap biyomedikal camiasının halen mevcut olan ve gelecekte olma potansiyeli olan prosedür ve tekniklerini de içeren başarılarını derlemeyi amaçlamaktadır. Şüphesiz ki hem temel, hem de klinik araştırmalar dünya genelinde sadece gebelik oranlarını artırarak değil aynı zamanda gebelik elde etme süresini de kısaltarak klinik sonuçları geliştiriyor.

Bu kitap yardımcı üremenin bir çok alanına ve klinik pratiğe çevrilmeye hazır bir çok pratik bilgiye hatırı sayılır bir alt yapı oluşturmaktadır. Bunu kolaylaştırmak için, içinde bulunan bölümlerin her biri alanında tanınmış öncü ve eksper kişiler tarafından yazılmıştır. Hepsine tecrübelerini bizimle paylaştıkları için minnettarız. Bu kitap klinisyenler, embriyologlar, bilim insanları ve tüm biyomedikal bilimleri öğrencileri için muazzam bir değer olacaktır.

David K. Gardner
Melbourne, Avustralya

Carlos Simón
Valencia, İspanya

Çeviri Editörü Önsözü

Alanında öncü kitaplardan olan ‘Handbook Of In Vitro Fertilization’ un 4. Baskısının çevirisini sizlerle paylaşmaktan övünç duymaktayız.

Kitabın çevirisi çoğunlukla H.Ü.T.F Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Öğretim üyeleri ve araştırma görevlilerince yapılmıştır.

Alanında çok özlü bir şekilde, yardımcı üreme teknolojilerindeki yenilikleri sunan bu kitap halen liderliğini sürdürmektedir. Kitabın editörlerinden Prof. Dr. D. K.Gardner’in önsözünde de belirttiği gibi konular alanında öncü olmuş deneyimli kişiler tarafından kaleme alınmıştır. Kitap bu alandaki pratik bilgiyi, klinik pratiğe çok başarılı bir şekilde aktarmaktadır.

İnfertil çiftlerin tedavisinde çalışan ve yeni bilgilere sahip olmak isteyen tüm kadın doğum hekimlerine faydalı olması dileğiyle.

Prof. Dr. Serdar Günalp

H.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum

Anabilim Dalı Başkanı

Ekim 2018

Michael M. Alper

Boston IVF
Waltham, Massachusetts

Basak Balaban

Assisted Reproduction Unit
VKF American Hospital
Istanbul, Turkey

José Bellver

Instituto Valenciano de Infertilidad
and
Department of Pediatrics, Obstetrics and
Gynecology
Faculty of Medicine
University of Valencia
and
IVI Foundation
Valencia, Spain

Ernesto Bosch

Department of Reproductive Medicine
Instituto Valenciano de Infertilidad
Valencia, Spain

Frank J.M. Broekmans

Department of Reproductive Medicine and
Gynaecology
University Medical Center Utrecht
Utrecht, The Netherlands

Antonio Capalbo

G.EN.E.R.A. Centers for Reproductive Medicine
Rome, Italy
and
GENETYX Molecular Genetics Laboratory
Marostica, Italy

Danilo Cimadomo

G.EN.E.R.A. Centers for Reproductive Medicine
and
Dipartimento di Scienze Anatomiche
University of Rome “La Sapienza,” Istologiche
Medico Legali e dell’Apparato Locomotore
Sezione Istologia ed Embriologia Medica
Rome, Italy

Ana Cobo

Cryobiology Unit
Instituto Valenciano de Infertilidad
Valencia, Spain

Michael J. Davies

Robinson Research Institute
The University of Adelaide
Adelaide, Australia

Christopher J. De Jonge

Department of Urology
University of Minnesota Medical Center
Minneapolis, Minnesota

Alan DeCherney

Program in Reproductive and Adult Endocrinology
National Institute of Child Health and Human
Development
National Institutes of Health
Bethesda, Maryland

Bart C.J.M. Fauser

Department of Reproductive Medicine and
Gynaecology
University Medical Center Utrecht
Utrecht, The Netherlands

Daniela Galliano

Instituto Valenciano de Infertilidad
Rome, Italy
and

Instituto Valenciano de Infertilidad
Barcelona, Spain

David K. Gardner

School of BioSciences
University of Melbourne
Melbourne, Australia

Eva Gomez

Igenomix
Parc Científic Valencia University
Valencia, Spain

Stephanie Hallam

Good Start Genetics, Inc.
Cambridge, Massachusetts

Roger Hart

Fertility Specialists of Western Australia
and
School of Women's and Infant's Health
University of Western Australia
Perth, Australia

Mae Wu Healy

Program in Reproductive and Adult Endocrinology
National Institute of Child Health and Human
Development
National Institutes of Health
Bethesda, Maryland

Micah J. Hill

Program in Reproductive and Adult Endocrinology
National Institute of Child Health and Human
Development
National Institutes of Health
Bethesda, Maryland

Sujata Lalitkumar

Karolinska Institutet
Stockholm, Sweden
and

Igenomix

Parc Cientific Valencia University
Valencia, Spain

Michelle Lane

Robinson Research Institute
School of Paediatrics and Reproductive Health
University of Adelaide
Adelaide, Australia

Giulia Mariani

Department of Biomedical, Clinical and
Experimental Sciences
Division of Obstetrics and Gynecology
University of Florence
Florence, Italy

David R. Meldrum

Reproductive Partners La Jolla
San Diego, California

Markus Montag

ilabcomm GmbH
Sankt Augustin, Germany

Vivienne M. Moore

School of Public Health
The University of Adelaide
Adelaide, Australia

David Mortimer

Oozoa Biomedical Inc.
Vancouver, Canada

Sharon T. Mortimer

Oozoa Biomedical Inc.
Vancouver, Canada

Zsolt Peter Nagy

Scientific and Laboratory Director
Reproductive Biology Associates
Atlanta, Georgia

Robert Najdecki

Scientific Director at Assisting Nature IVF Unit
Thessaloniki, Greece

Tassia K. Oswald

School of Psychology
The University of Adelaide
Adelaide, Australia

Evangelos Papanikolaou

Clinical and Scientific Director of Assisting
NATURE Centre of Reproduction
Thessaloniki, Greece

Richard J. Paulson

Department of Obstetrics and Gynecology
Division of Reproductive Endocrinology and
Infertility
University of Southern California
Keck School of Medicine
Los Angeles, California

Antonio Pellicer

Instituto Valenciano de Infertilidad
Rome, Italy

and

IVI Foundation
and
Faculty of Medicine, University of Valencia
Director of Instituto Valenciano de Infertilidad
Valencia, Spain

Nuria Pellicer

IVI Foundation
Valencia, Spain

Roger A. Pierson

Obstetrics, Gynaecology and Reproductive
Sciences
College of Medicine
University of Saskatchewan
Saskatoon, Canada

Gregory Porreca

Good Start Genetics, Inc.
Cambridge, Massachusetts

Nina Resetkova

Boston IVF
Waltham, Massachusetts
and

Beth Israel Deaconess Medical Center
Department of Obstetrics and Gynecology
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

Laura Rienzi

G.EN.E.R.A. Centers for Reproductive Medicine
Rome, Italy
and

GENETYX Molecular Genetics Laboratory
Marostica, Italy

Carmen Rubio

Molecular Cytogenetics
Igenomix
Valencia, Spain

Maria Ruiz-Alonso

Igenomix
and
Parc Cientific Valencia University
Valencia, Spain

Alice R. Rumbold

Robinson Research Institute
The University of Adelaide
Adelaide, Australia

Carlos Simón

Instituto Universitario IVI/INCLIVA
Valencia University
Valencia, Spain
and
Igenomix S.L.

and

Department of Obstetrics and Gynecology
Stanford University
Stanford, California

and

Department of Obstetrics and Gynecology
Baylor College of Medicine
Houston, Texas

Sandra J. Tanahatoc

Department of Reproductive Medicine and
Gynaecology
University Medical Center Utrecht
Utrecht, The Netherlands

Nathan R. Treff

Reproductive Medicine Associates of New
Jersey
Basking Ridge, New Jersey

Filippo Maria Ubaldi

G.EN.E.R.A. Centers for Reproductive
Medicine
Rome, Italy
and
GENETYX Molecular Genetics Laboratory
Marostica, Italy

Diana Valbuena

Igenomix
Parc Cientific Valencia University
Valencia, Spain

Felipe Vilella

Igenomix
Parc Cientific Valencia University
Valencia, Spain

Melanie L. Walls

Fertility Specialists of Western Australia
and
School of Women's and Infant's Health
University of Western Australia
Perth, Australia

Irene Woo

Department of Obstetrics and Gynecology
Division of Reproductive Endocrinology and
Infertility
University of Southern California
Keck School of Medicine
Los Angeles, California

Çeviriye Katkıda Bulunanlar

Biolog Neslihan Coşkun Akçay

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Üreme Endokrinolojisi Ünitesi

Dr. Fatih Aktoz

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Dr. Muhterem Bahçe

MBGENLAB
Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi

Biolog Başak Balaban

VKF Amerikan Hastanesi
Yardımcı Üreme Teknolojileri Ünitesi

Dr. Gürkan Bozdağ

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Üreme Endokrinolojisi Ünitesi

Dr. Murat Çağan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Dr. Sibel Çetiner

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Dr. Sinem Ayşe Duru Çöteli

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Dr. Nezih Durmazlar

Ankara

Dr. Anıl Ertürk

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Dr. Nergis Kender Ertürk

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Dr. Serdar Günalp

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Üreme Endokrinolojisi Ünitesi

Dr. Alican Güneş

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Dr. Sinem Ertaş Kaya

VKF Amerikan Hastanesi
Yardımcı Üreme Teknolojileri Ünitesi

Dr. Sezcan Mümüşoğlu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Üreme Endokrinolojisi Ünitesi

Dr. Nazlı Orhan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Biolog İrem Yaralı Özbek

Anatolia Kadın Sağlığı ve Tüp Bebek Merkezi

Dr. Esra Uyanık Özkan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Dr. Gonca Özten

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Doç. Dr. Mehtap Polat

Anatolia Kadın Sağlığı ve Tüp Bebek Merkezi

Biolog Ayten Sever

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Üreme Endokrinolojisi Ünitesi

Dr. Mehmet Sipahi

Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Dr. Burcu Soyak

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Dr. Lale Karakoç Sökmensüer

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı
Üreme Endokrinolojisi Ünitesi

Dr. Atakan Tanaçan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Perinatoloji Ünitesi

Biolog Hande Yeğenoğlu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Üreme Endokrinolojisi Ünitesi

Dr. H. Meltem Batur

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

günlerinde CDC, tescilini oluşturmak için Yardımlı Üreme Teknolojisi Derneği (SART) ile işbirliği yaptı. Başlangıçta, infertilite kliniklerinin bunu reklam amaçlı kullanmaları istenmediğinden bu tescilin klinik spesifik olmaması önerildi. Ancak oylar geçti ve SART tescilinin raporlanan çıktıların klinik spesifik veritabanı şeklinde olmasıyla sonlandırıldı.

Bir yıl sonra, 1993'te, Ulusal Sağlık Reformları Enstitüsü Tasarısı, Massachusetts Senatörü Edward Kennedy ve Kaliforniya Temsilcisi Henry Waxman tarafından geçirildi. İnsan embriyoları için federal fon kullanılmasının Etik Danışma Kurulu onay şartını kaldırdılar. Bunun yerine, Ulusal Sağlık Enstitüleri'nin federal fon için kabul edilebilir alanlara ilişkin tavsiyelerde bulunmak üzere bir İnsan Embriyo Araştırma Paneli atamasına izin verdiler.

1995 yılında Dickey-Wicker yasa tasarısı geçti. Bu, insan embriyolarını yaratmak, yok etmek veya bilerek yaralamak için federal fonların kullanımını kısıtladı. Başkan Bill Clinton tasarayı imzaladı ve Ocak 1996'da kamu kanunu haline getirdi. Bush yönetimi, Ağustos 2001'den itibaren insan hücre hatlarına federal fon yardımını daha da kısıtladı. Son olarak, Başkan Obama, Mart 2009'daki yürütme emrinde, kök hücre çalışmalarına başkan tarafından getirilen tüm kısıtlamaları kaldırdı. Başkan tarafından dayatılan federal kaynaklı kök hücre araştırması. Dickey-Wicker değişikliği, iki gün sonra, Omnibus Ödenek Yasası'nın bir parçası olarak ortaya çıktı. Bu yeni değişiklik, insan embriyo deneylerinin federal finansmanı için tek yasal engel olmaya devam etmektedir.

Günümüz

Sir Robert Geoffrey Edwards, IVF'nin gelişimi için 2010 yılında Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü'ne layık görüldü. Bugün, IVF nedeniyle dünya çapında 5 milyondan fazla doğum gerçekleşmiş olup bu sayı daha da artmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki tüm doğumların yaklaşık %1 - 2'si IVF'nin sonucudur. Yapay üreme teknolojisi, her yıl büyük ilerlemeler kaydederek Hipokrat ve Aristoteles'den bu yana uzun bir yol kat etmiştir. Gelecekte daha fazla gelişim ve atılım beklenmektedir.

Çıkar çatışması: Hiçbir yazar için yoktur.

Mali Destek: Bu çalışma kısmen Üreme ve Erişkin Endokrinoloji, NICHD, NIH, Bethesda, MD'deki Program tarafından desteklenmiştir.

Feragatname: Bu yazıda ifade edilen görüşler yazarların görüşleridir. Ordunun, Savunma Bakanlığı'nın veya ABD Hükümeti'nin resmi politikasını veya pozisyonunu yansıtmaz.

KAYNAKLAR

1. Morice P, Josset P, Chapron C, Dubuisson JB. History of infertility. *Hum Reprod Update*. 1995;1:497–504.
2. Hippocrates (trans. Littré, E.). *Oeuvres Completes*. Paris: Bailliere, 1839–1861.
3. Sauneron S. Le Germe Dans l'os. *BIFAO*. 1960;60:19–27.
4. Aristotle (trans. Louis, P.). *De La generation des animaux*. Paris: Les Belles Lettres, 1961.
5. De Graaf R. *De Mellerium Organis Generationi Inservientibus Tractatus Novus*, Lyon, 1672.
6. Bergeron A, Manjunath P. New insights towards understanding the mechanisms of sperm protection by egg yolk and milk. *Mol Reprod Dev*. 2006;73(10):1338–44.
7. Kremer J. The significance of Antoni van Leeuwenhoek for the early development of andrology. *Andrologia*. 1979;11:243–9.
8. Cobb M. Heredity before genetics: A history. *Nat Rev Genet*. 2006;7:953–8.
9. Hertwig O. Beiträge zur Kenntniss der Bildung, Befruchtung und Theilung des thierischen Eies. *Morphol. Jahrb*. 1876;1:347–434.
10. Ombelet W, Von Robays J. *History of Human Artificial Insemination*. Artificial insemination F, V&V in OBGYN, Monograph 2010, 1–5.
11. Heape W. Preliminary note on the transplantation and growth of mammalian ova within a uterine foster-mother. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*. 1890;48:457–9.
12. Heape W. Further note on the transplantation and growth of mammalian ova within a uterine foster-mother. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*. 1897;62:178–83.
13. Berelson B, Ford Foundation. Population Council. Family Planning and Population Programs; A Review of World Developments. Chicago: University of Chicago Press, 1966.

değerlendirilmesi düşünülebilir. Yakın zamanda rekürren spontan abort ile de bir ilişki saptanmıştır (36). Yapılan bir çalışmada, antioksidan tedavinin sperm DNA fragmentasyonunu %22'den %9'a kadar anlamlı şekilde azalttığı gösterilmiştir (37). Sık ejakülasyon da önerilmelidir. Yüksek SCSPA etkisi, yoğunluk gradienti santrifüjasyonu ile azaltılabilir. 45%–90% PureSperm (Nidacon, Gotenbürg, İsveç) gradienti ile nükleer bütünlükte %450 iyileşme saptanmıştır (35). Yakın zamanda, ICSI sırasında düşük DNA fragmentasyonuna sahip spermeleri seçmek için hyaluronan ile bağlanmış spermeler kullanılmıştır (38). Testiküler spermin alınması da sürekli yüksek DNA fragmentasyonu saptanan erkekler için bir seçenektir. Aynı bireylerde, ejakülasyonda fragmentasyon oranı %24 iken testiküler spermelerde bu oran ortalama olarak %5 civarındadır (39). Motilite ve morfoloji arasında ilişkili olduğundan, en aktif ve morfolojik olarak normal spermin ICSI için seçilmesi aynı zamanda intakt DNA'ya sahip spermin seçilme ihtimalini de artırmaktadır. Bazı IVF laboratuvarları en normal görünüme sahip spermi seçmek amacıyla yüksek oranda büyütme (intracytoplasmic morphologically selected sperm injection ya da IMSI) kullanmaktadır ancak bu teknik genel bir kabul görmemiştir. Çoğu klinisyen bu testi, açıklanamayan IVF başarısızlığı olan hastalar için saklamaktadır.

Cinsel Fonksiyon Bozukluğu

Endişe, sperm toplanma günü spesmenin tamamen toplanamamasına nadiren sebep olabilir. Tarafımızca hastalara sunulan detaylı bilgilendirme formunda "Eğer sperm toplama gününde semen örneği vermekle ilgili bir zorlukla karşılaşırsanız, lütfen tarafımıza bu durumu iletiniz. Sizin için destek amaçlı spesmen dondurma planlaması yapabiliriz." şeklinde kalın harflerle belirtilmiş bir ifade yer almaktadır. Örnek toplamakta zorluk çeken erkekler için Viagra desteği mevcut olmalıdır. Erkek partnere sperm verememesi durumunda siklus başarısına olumsuz etki olmadan ya da belki küçük bir etki ile oosit kriyoprezervasyonu yapılabiliceği konusunda güvence verilmelidir. Ama eğer preimplantasyon genetik tanı sonrası gecikmeli bir transfer planlanıyorsa, olası yan etkileri ve çift için daha da gecikme yaratabilmesi sebebiyle kriyoprezervasyon kullanmak yerine testiküler sperm ekstrasyonu yapılması düşünülmelidir.

İmplantasyona Etki Eden Pelvik Faktörlerin Değerlendirilmesi

Klamidya

Bazı çalışmalarda klamidya antikorları ile başarılı gebelik arasında negatif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (40,41). Yapılan bir çalışmada, anlamlı derecede yüksek düşük oranları saptanmıştır (42). Bu durum kronik endometriyal enfeksiyon ya da daha önceki enfeksiyonun kalıcı etkisi sebebiyle olmuş olabilir. Ne yazık ki negatif servikal kültür olsa da endometriyum pozitif saptanabilir (43). Hatta, negatif kültür veya DNA prob analizine sahip 28 infertil çiftin değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %40'ında polimeraz zincir reaksiyonu (*polymerase chain reaction*-PCR) ile aktif klamidya enfeksiyonu saptanmıştır. Bu bulgular sebebiyle tarafımızca rutin olarak her iki partner eş zamanlı tek doz azitromisin ile tedavi edilmektedir. Böylece IVF sonuçlarını olumsuz etkileyebilecek farkedilmemiş bir pelvik enfeksiyon ya da semen enfeksiyonu ortadan kaldırılabilmektedir.

Deneme Transferi

Endometriyal kanalın ölçümü ve haritalandırılması ile transfer provası yapılması tarafımızca her zaman uygulanmaktadır. Bir kontrollü çalışmada bu sayede gebelik oranlarında anlamlı artış ve zor transferlerin insidansında azalma saptanmıştır (44). Embriyo transferine en uygun koşulları sağlamak amacıyla işlemin ultrason eşliğinde yapılması yardımcı olabilir. Servikal dilatasyonun zor transfer insidansını azalttığı gösterilmiştir (45). Ancak gecikmeli bir transfer planlanmıyorsa oosit toplama gününde yapılmamalıdır (46). Histeroskopi, kateterin geçmesine engel olan kist veya engelleri yok etmek için zor vakalarda kullanılabilir (47).

Uterin ve Tubal Anormallikler

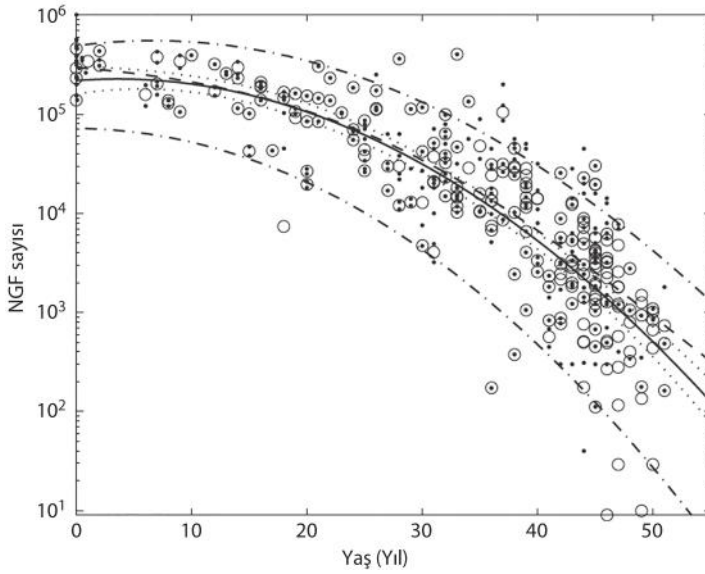
Belirgin polip ve myomlar genelde pelvik ultrason yardımı ile kolayca görülebilir. Ancak bir çok IVF klinisyeni, IVF öncesinde rutin olarak sonohisterogram ya da ofis histeroskopi yapmaktadır. Histeroskopi küçük polipleri ve kronik endometrit bulgularını (endometriyal hiperemi veya ödem,

TABLO 3.2

Aşkenazi Yahudi Toplumundaki Hastalıkların Sıklığı

Hastalık	Gen	Klinik Tanım	Yaşam Beklentisi	AY'de Taşıyıcı Sıklığı	Diğer Etnik Gruplarda Taşıyıcı Sıklığı
Bloom Sendromu	BLM	Kısa boy, güneş ışığına duyarlı yüz lezyonları, immün yetmezlik. Infertilite ve artmış kanser riski	30 yaştan az	1/134	Bilmiyor: Düşük olması beklenir
Kanavan Hastalığı	ASPA	Zeka geriliği ile birlikte ağır nörodegeneratif hastalık. Hızla artan baş çevresi, baş kontrol eksikliği, azalmış görsel cevap, katılık veya gevşeklik gibi kas tonus anormallikleri	Ortalama hayat beklentisi 3-10 yıldır: 20'li yaşlara ulaşma çok nadirdir.	1/55	Bilmiyor: Düşük olması beklenir
Dihidrolipoamid dehidrogenaz eksikliği		Değişken başlangıç yaşı ve orta dereceli efor sonrası bile bitkinlik, fatal olabilecek hiperventilasyon, kusma ve karın ağrıları. Gelişme geriliği de olabilir.	Değişken: Uygun klinik izlem yaşam süresini arttırabilir	1/107	Bilmiyor: Düşük olması beklenir
Ailesel disotonomia	IKBKAP	Otonom (yutma, terleme ve ağrı hassasiyeti) ve sensoriyal sinir sistemini etkileyen ağır nörolojik hastalık. Artmış pulmoner enfeksiyon ve gastrointestinal komplikasyon riski	%50'si dördüncü dekat sonundan önce ölür	1/31	Bilmiyor: Düşük olması beklenir
Ailesel hiperinsülinizm	ABCC8	Aşırı insülin üretimini hipoglisemi ve beyin hasarına neden olabilecek nöbetlere neden olur ve kontrol edilmez ise ölüme yol açabilir. Zayıf kas tonusu, zayıf beslenme ve solunum zorlukları da gelişebilir.	Değişkendir, insülin/glukoz dengesinin ayarlanması gerekir. Bazı olgularda normal yaşam süresi vardır.	1/68	Finlandiyalılarda ve Suudi Arabistanlılarda artmış insidans vardır. Diğerleri: Düşük olması beklenir
Fankoni anemisi (grup C)	FANCC	Konjenital anomaliler, kemik problemleri (kısa boy, kemik ilığı yetmezliği), progresif pansitopeni, artmış kanser riski, olası zeka veya öğrenme güçlüğü	20-30 yıl	1/100	Birleşli Devletlerdeki tüm etnik gruplarda: 1/300 Afrika kökenlilerde artmış sıklık gözlenir
Gaucher hastalığı	G6A	Asemptomatikten ağır hepatosplenomegali, kemik tutulumu, kan anomalilerine (anemi, kolay morarma, pıhtılaşma bozuklukları vb) kadar değişebilir. Nöropatik tip daha az ağırdır.	Asemptomatikten ağır engelliliğe ve ölüme kadar değişebilir. Enzim replasman tedavisi yapılabilir ve semptomları azaltabilir.	1/15	Tüm etnik gruplarda: 1/100 ile 1/200 arasında
Glikojen depo hastalığı tip 1a	G6PC	Hipoglisemiye neden olan olan ağır enzim bozukluğu. Büyüme geriliği, karaciğer, dalak büyümesi, hipoglisemik ataklar, gut, bobrek problemleri, nöbetler, tekrarlayan enfeksiyonlar	Diyet ayarlaması ile tedavi edilirse normal yaşam beklentisi. Tedavi edilmez ise büyük olasılıkla erken ölüm	1/ 64	Bilmiyor: Düşük olması beklenir

(Devam ediyor)



ŞEKİL 4.1 Bir kadının hayatı boyunca (yatay eksen) büyümeyen primordial foliküllerin popülasyonunu (dikey eksen) temsil eden iki kombine veritabanını kullanarak lojistik regresyon. (Depmann M at al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100: E845-51; Copyright Clearance Center Inc aracılığıyla alınan izinle yeniden yayınlanmıştır.)

TABLO 4.1

Azalmış Over Rezervi için Risk Faktörleri (Yaş dışında)

Genetik

- Erken menapoz için aile hikayesi
- Kromozomal değişiklikler (45,X0)
- Frajil X premutasyon taşıyıcılığı

Tıbbi durumlar

- Tip 1 Diabetes Mellitus
- Otoimmün hastalıklar

Ovaryan hasara neden olabilecek durumlar

- Endometriozis
- Pelvik enfeksiyonlar

Iatrojenik

- Ovaryan cerrahi
- Uterin arter embolizasyonu
- Gonadotoksik prosedürlerle onolojik tedavi

In-utero komplikasyonlar

- Aşırı androjenlere maruz kalma
- Gebelik yaşına göre küçük (SGA) yenidoğan
- Maternal beslenme yetersizliği

Çevresel

- Sigara kullanımı
- Obezite
- Bisphenol A maruziyeti
- D vitamini eksikliği
- Bebeklik döneminde yetersiz kilo alımı

TABLO 5.1

Rekombinant insan FSH'sının step-up ve step-down uygulamasının klinik sonuçları

	Step-up protokolü (n:85 siklus)	Step-down protokolü (n:72 siklus)	P
Tedavi süresi (gün)	15.2 ± 7	9.7 ± 3.1	<0.001
rFSH total miktarı (IU)	951 ± 586	967 ± 458	NS
Monofoliküler gelişim oranı (%)	68.2	32	<0.0001
Bifoliküler gelişim oranı (%)	15.3	23.6	NS
Multifoliküler >3 gelişim oranı (%)	4.7	36	<0.0001
hCG zamanı östradiol plazma düzeyi (pg/ml)	454 ± 465	849 ± 1115	<0.05
hCG uygulaması (%)	84.6	61.8	0.001
Hiperstimulasyon oranı (%)	2.25	11	0.001
Yanıtızlık (%)	11.8	8.33	NS
Luteal fazda progesteron >8 ng/mL (%)	70.3	61.7	0.02
Gebelik/siklus (%)	18.7	15.8	NS

Kısaltmalar: Christin-Maitre S, Hugues JN. *Hum Reprod.* 2003;18:1626–31.

En az 10 mm dominant folikül gelişiminden sonra mevcut FSH dozuna folikül 18 mm olana kadar devam edilir ve ovulasyonu tetiklemek için human koryonik gonadotropin (hCG) verilir.

Düşük doz step-down protokolü erken foliküler fazda yüksek başlayan ve geç foliküler fazda hızlı düşüş gösteren FSH düzeyleriyle fizyolojik ovulasyon siklusunun paternini kullanır (21). Düşük doz step-down protokolünde başlangıç FSH dozu günlük 150 IU olarak başlanır. En az 10 mm dominant folikül oluştuktan sonra günlük FSH dozu 112.5 IU'ye ve ovulasyonu tetiklemek için hCG verilene kadar, 3 gün sonra günlük 75 IU ye düşürülür.

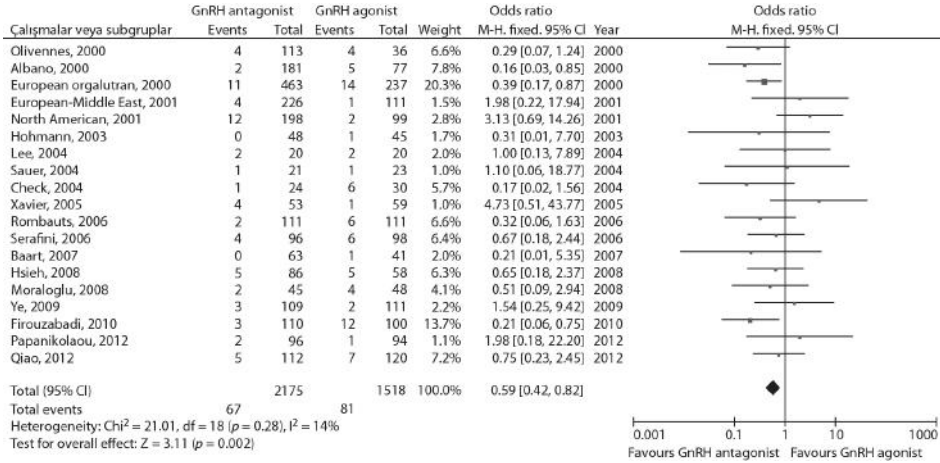
Çok merkezli randomize kontrollü bir çalışmada step-up protokolünün step-down protokolüne göre %77'ye %35 oranıyla anlamlı olarak daha yüksek monofoliküler siklusla sonuçlandığını ve %2'ye %11 oranıyla daha az ovaryan hiperstimulasyon sendromuyla sonuçlandığını göstermiştir. Gebelik oranları da benzer şekilde düşük doz step-up protokolde %19, düşük doz step-down protokolde %16 olarak izlenmiştir (bakınız Tablo 5.1) (22). Bu nedenle düşük doz step-up protokolü gonodotropinlerle indüksiyonda en çok kullanılan protokoldür.

Pulsatil GnRH. Gonodotropinlerle ovulasyon indüksiyonu hipogonadotropik hipogonadal anovulasyonlu hastalarda da kullanılabilir. Bu vakalarda FSH tek başına gebelikle sonuçlanmayacağı için FSH, LH ile kombine edilir (23,24). Hipofizer fonksiyonun intakt olduğu WHO sınıf 1 anovulasyonda pulsatil GnRH iyi bir alternatiftir. 60-90 dakika aralıklarla 2.5-10 µg GnRH intravenöz verilir. Multifoliküler gelişimi önlemek için doz en düşük dozdan başlar ve folikül gelişip indüklenene kadar artırılır ve luteal fazda menstruasyona veya pozitif gebelik testine kadar devam edilir. Bu rejim ile 6 siklus sonunda %83-95 gebelik oranı bildirilmiştir ve çoğul gebelik oranı %3-%8 oranındadır (25,26).

IUI da Ovaryan Stimulasyon

Konsept

Intrauterin inseminasyonda (IUI) ovulasyon indüksiyonunun temel amacı, düzenli ovulasyon siklusları olan açıklanamayan infertilite çiftlerinde multiple folikül gelişimini, multiple ovulasyonu ve multiple fertilizasyonu indükleyerek gebelik şansını arttırmaktır. Normo-ovuluar kadınlarda ovaryan stimulasyonun kendiliğinden olan riski çoğul gebeliktir. Multiple folikül gelişiminin indüksiyonunda amaç FSH düzeyini monofoliküler gelişimdeki FSH eşığının üzerine çıkarmaktır. IUI da ovaryan hiperstimulasyon klomifen sitrat veya gonadotropinlerle sağlanabilir. Klomifen sitrat siklusun 3. ve 7. Günleri arasında normalde günlük 50-100 mg dozlarda verilir ve ovulasyon



ŞEKİL 6.2 OHSS riski, GnRH agonist uzun protokol ile antagonist protokolün karşılaştırılması (Xiao J-s ve ark., *PLoS One*. 2014; 9: 9, izniyle alınmıştır.)

termiştir, bunun sebebi daha az korpus luteum kurtarıldığından, daha düşük miktarda vasküler endotelyal büyüme faktörünün (VEGF) daha düşük OHSS riskine yol açmasıdır (16). Bu nedenle, günümüzde, oosit donörleri sadece antagonist protokol ile uyarılır ve benzer şekilde PCO hastaları tercihen antagonist protokolü içinde tedavi edilir.

Antagonist ile Siklus Programlama

GnRH agonistinin down regülasyonunu kullanmanın avantajlarından biri, periyottan sonra bir-iki hafta içinde doktorun hastanın stimülasyona ne zaman başlaması gerektiğine karar verebilmesidir. Oosit toplamasının planlanmasını ve hafta sonlarından kaçınılmasını sağlayarak aşırı rahatlık sağlamaktadır. Antagonist protokol ile bu esneklik azalmıştır ve artı/eksi bir güne sınırlanmıştır, ya stimülasyonu bir gün geciktirerek 2.günden 3.güne ya da ovulasyon tetiklenmesini bir gün geciktirerek uygulanır.

Oral Kontraseptif Hap (OKH)

OKH kullanımı, önceki döngü için planlanan uyarımın başlangıcında bir foliküler kistin tanımlanmasının olasılığını azaltmanın ilave bir avantajına sahip olarak önerilmiştir (17). OKH durdurulduktan sonra ovaryan stimülasyonun başlatılmasına periyodun başlangıcından bağımsız olarak 2-5 gün içinde izin verilir ya da bu zaman aralığı içinde başlanmayabilir (18). Bununla birlikte bazı hastalarda baş ağrıları ve şişkinlik gibi rahatsızlıkların ortaya çıkması dışında OKH'ların kullanımı belirli bir sakıncaya sahiptir, çünkü periyodun başlangıcı 3 ila 5 gün arasında değişebileceği için tam olarak tahmin edilemeyebilir (19).

Griesinger ve arkadaşları tarafından 6 randomize kontrollü çalışmayı içeren bir metaanaliz yapılmıştır (1370 birey). Tüm çalışmalarda 30 µg etinil estradiol ve 150 µg gestogen (desogestrel veya levonorgestrel) ile kombine OKH'lar kullanılmış ve oral kontraseptif ön tedavi süresi 14-28 gün arasında değişmiştir. OKH tedavisinin kesilmesi ile stimülasyonun başlatılması arasındaki OKH içermeyen aralık, çalışmaların ikisinde 2-3 gün iken, geriye kalan dört çalışmada 5 günlük bir aralık kullanılmıştır (Tablo 6.2). Meta-analiz, randomize edilmiş bir kadına karşı devam eden gebelik olasılığının, OKH ön tedavisi alan hastalarda anlamlı olarak daha düşük olduğunu göstermiştir (RR 0.80, %95 CI: 0.66-0.97; p = 0.02; Oran farkı (RD): -%5, %95 CI: -%10 -%1; p = 0.02; OR 0.74, %95 CI: 0.58-0.96; p = 0.02; sabit etkiler modeli).

Bir antagonist protokolde stimülasyona başlamak için OKH kullanıldığında gebelik oranlarındaki bu azalmanın nedenleri birkaç tane olabilir. Ana dezavantaj, stimülasyon gonadotropinler ile başlayana kadar OKH olmayan periyottur. Bu aralığın önceden tanımlanmış olması halinde -örneğin beş gün - çoğu hastanın uyarımın başlangıcına kadar kanaması olmamıştır, bu hastaların peri-

Boston IVF’de, vajinayı öncelikle steril tamponlu salinle ıslatılmış bir gazlı bezle, daha sonra kültür ortamıyla ıslatılmış gazlı bezle temizledik. 71 ülkedeki 350’den fazla IVF merkezi de dahil olmak üzere IVF uygulamalarının son zamanlarda yapılan dünya çapındaki bir araştırması ile kanıtlandığı üzere, vajinayı salinle temizlemek en çok kabul gören ve standartlaştırılmış strateji gibi görünüyor. Anket, merkezlerin %72’sinin tek başına tuzlu su kullandığını, %15’inin antiseptik kullandığını ve %4’ünün iyot içeren çözelti kullandığını gösterdi (10).

Aspirasyon Tekniği

Vajinal oosit geri toplama tekniği oldukça standarttır. Prob, steril bir plastik koruyucuyla kaplanır ve iğne yönlendiricisi takılır. Yönlendirici tekrar sterilize edilebilen kalıcı veya tek kullanımlık olabilir. Çoğu ultrason cihazı iğne yönlendirici yolunu görüntüleyebilmektedir ve ilerleme, derinlik ve frekans için değişken kontrollere sahiptir.

Merkezimizde, klinik bakımın her yönü için bize rehberlik etmesinde kullandığımız Uluslararası Standartlar Organizasyonu (ISO) kurallarındaki dahili standartlarımızda özetlenen, oosit toplama için standart bir yaklaşım kullanıyoruz. Bünyemizde uygulayacağımız prosedürlerin standartlaştırılmasında tutarlılık sağlamak için IVF bakımının birçok yönü için ISO standartları geliştirdik.

Oosit toplamanın amacı, vajinal duvar boyunca vajinadan bir veya iki erişim ponksiyonuna kadar ponksiyon yerlerinin sayısını azaltmayı amaçlıyoruz. Önce kortekse en yakın olan foliküller aspire edilir. Folikülün çökmesi sırasında iğne ucu, duvar etrafında çöktüğü için folikülün merkezinde duracak şekilde manipüle edilmelidir. Foliküller tamamen boşaltılır ve bir kez çöktüğünde, iğneyi bir sonraki foliküle yönlendirir. Bazen iğne ucu, sonraki folikül için sıralı bir oryantasyon elde etmek için kortekste geri çekilmelidir.

Toplama iğneleri için birçok üretici ve seçenekler bulunmaktadır. Tipik olarak iğne çapı 16-17 gauge’dır. İğnenin gövde kısmı, konfor tercihlerine izin vermek için çeşitli şekillerde olabilir. İğne çapını değerlendiren çalışmalar, daha küçük çaplı bir iğne kullanıldığında hem ağrı hem de kanamanın azaltılabileceğini göstermiştir. Randomize kontrollü bir çalışmada, 20 gauge iğne (0.9 mm’lik maksimal çap) kullanılması, 17 gauge iğne (1.4mm’lik maksimal çap) kullanımıyla karşılaştırıldığında VAS’da (görsel analog skala), embriyo gelişimi ile gebelik oranları arasında herhangi bir fark oluşturmadan (11), hastanın ağrı algılamasını güvenli ve etkin bir şekilde azaltılabileceğini ortaya koymuştur.

Boru sistemine bağlı test tüpleri, soğuğa maruz kalmayı en aza indirmek için daha sıcak bir yerde durmalıdır. Çoğu tüp bebek merkezleri, bir ayak pedalının yardımı ile sıvıyı borudan ve bekleyen ısınmış boruların içine aspire etmek için bir emme makinesi kullanır. İdeal ayarlar yaklaşık 145 mm emme basıncına sahiptir. 140 mm’ye karşılık 120 mm basınç karşılaştırması yapan bir çalışma 140 mmHg ile gebelik oranlarının arttığını ortaya çıkarmıştır ve bu da artan basıncın oositlere zarar vermediği fikrini desteklemektedir. (12). Dahası, iğnede pıhtı veya başka pislik olduğunda veya konu folikülün boşaltılması için standart basınçların yetersiz olduğu durumlarda, birçok makinede daha yüksek bir basınç seçeneği bulunabilir.

Ameliyat Öncesi Antibiyotikler

Oosit toplamasında antibiyotiklerin etkisi kesin olarak bilinmemektedir. Ancak, IVF’de ameliyat öncesi antibiyotiklerin sonuçlarını değerlendirmek için yapılan birçok çalışma bulunmaktadır. Oosit donörlerini değerlendiren retrospektif bir çalışmada, oosit toplamada profilaktik antibiyotik alan 526 oosit donörünün, sefalosporinler ile rutin preoperatif antibiyotik profilaksisi getiren kurumsal bir değişimin parçası olmayan 625 kişilik bir grupta karşılaştırılması yapıldı (13). Toplamadan sonra enfeksiyon insidansı, antibiyotik alan grupta %0.4’ten %0’a düşürülmüştür (13). Bilhassa, tüm donörlere, belgelenmiş bir alerjisi yoksa, povidon iyot ile vajinal hazırlama uygulanmıştır.

İyi bir tasarıma sahip olan daha eski bir çalışma, embriyo transferi sonrası kateter ucunda mikrobiyal büyüme üzerine rutin preoperatif antibiyotiklerin etkisini değerlendirmiştir. Antibiyotik uygulaması, hastaların %78.4’ünde embriyo kateter uçlarının pozitif mikrobiyoloji kültürlerinde azalmaya neden olmuş ve implantasyonda ve pozitif mikrobiyal kateter ucu kültürü kadınların gebelik oranlarında belirgin bir azalma kaydedilmiştir. (14). Vajinadan izole edilen en yaygın mikroorganizmalar *Lactobacillus* türleri, *Streptococcus viridans*, *Enterococcus* ve *Staphylococcus epidermidis*’dir. Bunları *Ureaplasma urealyticum*, *Escherichia coli*, anaerobik gram pozitif cocci, *Prevotella* ve *Mycoplasma hominis* izler (15).

dikkate alındığında, IVM'in uygun antral folikül sayısına sahip olan PKOS dışı hastalar için başarılı bir tedavi alternatifi olabileceği gösterilmiştir. Hasta kohortlarını karşılaştıran literatür; stimülasyon protokollerini değerlendirenler (10), başarılı sonuç için hasta seçim kriterlerini inceleyenler ve alan-da daha fazla araştırma yapılmasını önerenler ile sınırlıdır.

Fertilitenin Korunması

Onkofertilite, yardımcı üreme teknolojisinin (ART) gelişmekte olan bir alanıdır; bu grup hastalar gelecekteki fertilitelerini risk altında alan bir dizi kanser tedavisinden önce gametlerini ve embriyolarını korumak zorundadırlar (12). IVM; östrojene duyarlı kanserler, ek bir PKOS teşhisi, ooforektomi veya over dokusu kriyoprezervasyonu sırasında ex-vivo toplanan oositlerin olgunlaştırılması için uygulanabilir bir onkofertilite tedavi seçeneğidir.

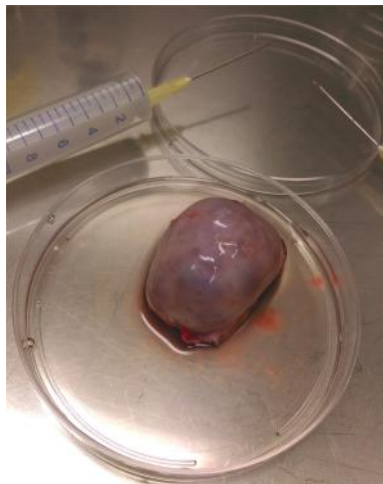
Östrojen Duyarlı Kanserler/OHSS'den Kaçınma

Meme kanseri kemo/radyoterapiden önce doğurganlığın korunmasını isteyen kadınlarda en sık görülen malignitedir. Kanserın östrojen duyarlı olduğu hastalarda IVM, ekzojen gonadotropin kullanımı olmadığı için kontrollü ovaryan hiperstimulasyona göre dolaşımdaki östrojen seviyelerinin yükselme riskini azaltan belki de tek tedavi seçeneği olduğu için daha güvenli bir alternatif sağlar (13,14). Ek olarak IVM, kanseri östrojene duyarlı olmayan hastalar için de uygun bir seçenek olabilir çünkü OHSS riskini tamamen ortadan kaldırır (6,15), böylece hastanın hayat kurtarıcı kanser tedavileri olan kemoterapi/radyoterapiye gecikmeden geçmesini sağlar.

Ooferektomi veya Over Dokusu Kriyoprezervasyonu Sırasında

Hodgkin lenfoma, meme kanseri ve rektum kanseri hastalarında over dokusu kriyoprezervasyonu için yapılan ooferektomi ve laparoskopik over wedge rezeksiyonu sırasında IVM başarılı bir şekilde uygulanmıştır (16). Olgunlaşmamış oositler laboratuvarı ovarian kortikal doku kriyoprezervasyonundan önce görünür foliküllerden aspire edilmiş ve tüm hastalarda en az bir olgun oosit olacak şekilde over dokusu kriyoprezervasyonu yanı sıra başarılı bir şekilde saklanmıştır. Bu teknik sayesinde hastaya gelecekteki üreme yardımı için iki seçenek sunulabilir.

Yakın zamanda bir olgu sunumunda (17), laparoskopik ooferektomiyi takiben ex-vivo toplanan oositlerle IVM başarıyla gerçekleştirildi (Şekil 9.1). Her iki overden toplanan 22 GV evre oosi-



ŞEKİL 9.1 Laparoskopik ooferektomiyi takiben ve ex-vivo oosit aspirasyonundan önce laboratuvarı over görüntüsü

Aitken ve Clarkson (10) insan spermatozoasının seçilmemiş popülasyonlarının tekrarlayan santrifügasyonunu içeren tekniklerin önemli derecede azalmış motilitesi olan hücre süspansiyonları oluşturduğunu raporlamıştır. Dahası santrifügasyonun bu zararlı etkileri önemli düzeyde azalmış hareketlilik ve fertilite kapasitesi özelliği olan ayrı bir hücre alt grubunun oluşturduğu ani serbest oksijen radikalleri (ROS) patlaması ile ilişkilendirilmiştir. ROS'ların aynı süspansiyon içinde bulunan normal spermatozaların fonksiyonel yeteneğini bozduğu ve bunun yansıması olarak sperm oosit füzyonunun bozulduğu tespit edilmiştir. Ayrıca ICSI ve IVF'te kullanılan insan spermatozoaları hazırlama teknikleri esnasında aynı zaman periyodunda ROS'a maruz kaldığında DNA da hasar olduğu gösterilmiştir (11). Böylelikle yıkama evresi kültür vasatıyla dilue etme ve santrifüjleme tekniklerini içeren yöntemler terk edilmiş, yerini alternatif yöntemler olan semenden direkt swim up yöntemi veya dansite gradiyent santrifüjleme yöntemlerine bırakmıştır.

Kısa not: Santrifüjleme içeren sperm seçme tekniklerinde, (fixed angle head çarkı) yerine (swing-out kova çarkı) kullanımı tavsiye edilir. Ayrıca numune kazalarını sınırlamak için kapatıcı güvenlik kapakları mevcuttur. Uygulayanların santrifügasyonun özellikle dansite gradiyent santrifügasyonun temel kurallarını bilmeleri önerilir. Son olarak yer çekimine bağlı ivmelenmeyi gösteren g-kuvveti santrifügasyonunun standart birimidir ve her türlü santrifüj aleti ve çark için hesaplanabilir.

Sperm Göçü

Hareketli spermatozoa dışı üreme yollarındaki mukusta aktif olarak göç ederek in vivo ortamda kendini seminal plazmadan ayırır. Spermatozoanın göçünü içeren sperm hazırlama tekniklerinin birçok çeşidi vardır ve tüm bu tekniklerde genel unsur spermatozoanın yönelimli ve kendi kendine yürümesini gerektirir, bir başka deyişle ileri doğru progresif hareketidir. Sperm göçü teknikleri kullanılarak motil sperm elde etme başarısı, tüm sperm hazırlama tekniklerinde olduğu gibi ilk numunenin kalitesine bağlıdır. Düşük kaliteli numunelerin alternatif teknikler kullanılarak işlenmesi önerilir. Örneğin dansite gradiyent santrifüj.

Yıkamış Peletten Sperm Yüzdürme

Bu teknik başta Mahadevan ve Baker (12) tarafından tanımlanmış olup hala normozospermisi olan hastalarda ve kadın infertilitesinin olduğu durumlarda yaygın bir yöntem olarak kullanılmaktadır (13). Prosedür semen numunesinin dilüsyonu ve iki üç kere santrifügasyonu ile spermatozoanın seminal plazmadan ayrılmasını içerir. Son santrifügasyondan sonra oluşan spermatozoa pelleti intakt da bırakılabilir yada santrifüj tüpünün dibindeki süpernatanın kalan hacmi içine hafifçe karıştırılabilir. İntakt sperm peletinden ilerleyici motil spermi yüzdürerek elde etme ihtimalini arttırmak için son santrifüj hızının gevşek bir spermatozoa pelleti oluşturacak hızda olması gerekir. Test tüpünü yavaşça sallamak ve peletin yana yatıp yatmadığını gözlemlemek bunu doğrular. Her bir laboratuvar santrifüjün süresini ve hızını bu niteliğin oluşmasına göre ayarlamalıdır. Eğer bir kişi sperm eldesini arttırmayı seçerse, o zaman sperm peletini daha küçük volümde yeniden süspanse edebilir. Fakat non kompakte pelleti kültür vasatı ile kaplama esnasında karışım olmaması için aşırı derecede dikkatli olunmalıdır. Eğer karışım olursa ICSI ve IVF için istenen özellikteki süzüntü (supernatant) immotil sperm, debris ve non germ hücrelerle kontamine olacaktır. Sperm peleti intakt şekilde bırakılırsa bu teknik problem çok fazla söz konusu olmaz. İntakt veya bozulmuş sperm peleti kullanılıp kullanılmadığına bakılmaksızın, kültür vasatı peletin üzerine dikkatlice tabakalandırılmalı ve tüp, spermatozoanın peletten yüzdürülmesi için 37°derecede 45-60 dakika boyunca inkübe edilmelidir.

Vasat ile spermatozoanın karıştırıldığı tüm yöntemlerde, önemli olan kültür vasatının tekniğin yapılacağı atmosfere uygunluğunun sağlanmasıdır. Bu nedenle eğer inkübatör atmosferi laboratuvar ile aynıysa ve sıcaklık 37 C derece ise, o zaman vasat da HEPES ile tamponlanmalı ve yüzdürme tüplerinin kapakları sıkıca kapatılmalıdır. İnkübatör atmosferi %5-6 CO₂ ve sıcaklık 37°C derece ise, o zaman vasat sodyum bikarbonat veya benzeri ile tamponlanmalı ve tüplerin kapakları gevşek

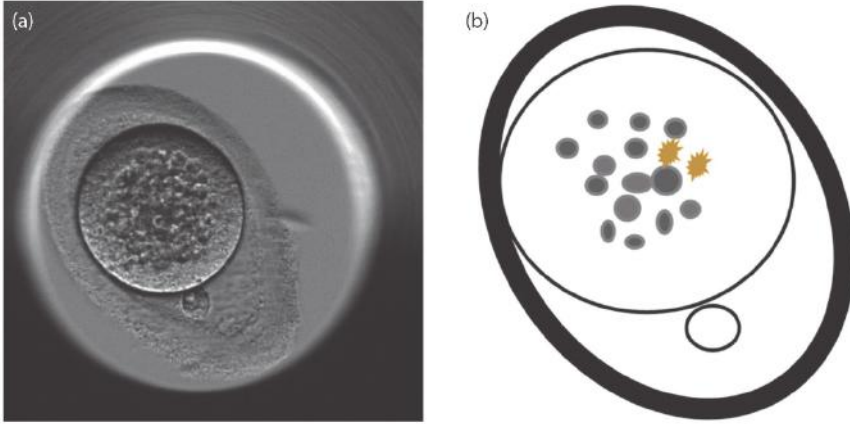
mayoz iğnesinin bozulmasının meydana gelebileceğini öne sürmüşlerdir (240). Bu durum, Jean (241) tarafından yayınlandığı gibi de novo kromozom sapmalarına neden olabilir. Başka bir endişe, yalnızca spermin oositin sitoplazmasına değil, aynı zamanda diğer bileşenlere (polivinilpirrolidon ve serum proteinleri) enjekte edilmesi gerçeğinden kaynaklanır. Diğer bir endişe, kümülüs-korona hücreleri tarafından sperm seçimi ve ICSI uygulandığında zona pellucida'nın ortadan kaldırılması ile ilgilidir. Bu durumda, kromozomal anormallikler için yüksek risk altındaki bir popülasyonda ciddi şekilde bozulmuş spermatozoa varlığına rağmen başarılı bir hamilelik elde edilebilir (242). Bu nedenle ICSI'yi tercih eden ciddi erkek subfertilitesi olan erkeklerde, spontan abortus ve fetal kromozomal anormallikleri için yüksek riskleri dışlamak amacıyla sitogenetik tarama önerilmektedir. ICSI endikasyonları, yüksek derecede kromozom anomalileri veya kalıtsal bozukluklar sonucu olabilecek yüksek derecede androlojik problemleri içerebilir. Örneğin, kistik fibrozis (KF) mutasyonunun bir formunda vas deferens aplaziktir. Diğer taraftan, ciddi erkek faktörü infertilitesinin bazı formlarının, azospermi faktörü (AZF) veya asospermi delesyonu (DAZ) yoluyla genetik olarak aktarılabilmesi muhtemeldir (243,244), bazı vakalarda genetik markerlar suçlanmasına rağmen bunlar henüz tespit edilmemiştir (245). Her ne kadar ICSI bebeklerinin tamamen normal olduğu gösterilse de, bu infertil çiftlerin erkek çocukları da büyüdüğünde ve bir aile sahibi olmak istediklerinde ICSI gerekecektir (118,246). Bazı erkek faktör vakalarında preimplantasyon genetik testinin kullanılması, KF ve Klinefelter sendromu (247,248) vakalarında olduğu gibi, erkek infertilitesi için sorumlu genetik faktörlerin geçişinin önlenmesine yardımcı olabilir, ancak bu seçenek şu anda sınırlı görünmektedir.

ICSI sonrası obstetrik sonuçlar beklenmedik bir şey ortaya koymamaktadır ve konvansiyonel IVF sonrası obstetrik sonuçlarla karşılaştırılabilir durumdadır ve her iki grup için de major risk faktörleri çoğul gebelikle ilişkilidir (249-253). Öte yandan, 1995 yılında ICSI'den sonra yapılan fetal prenatal karyotipler üzerine *Lancet'e* yazılan bir mektupta, seks kromozom anomalilerinin yüksek insidansı (15 karyotipin beşi anormal olarak rapor edilmiştir) ICSI yönteminin güvenliği hakkında endişeler yaratmıştır (254). Beş anormal karyotip de seks kromozomları ile ilişkili bulunmuştur (47, XXY'li iki hasta, 45, X olan iki hasta ve mozaik anormal olan bir hasta). Buna karşılık, Liebaers ve arkadaşları çok daha büyük bir hasta popülasyonunda çok daha düşük anormal fetal karyotip oranı bildirmişlerdir (255); 585 fetal karyotipte (% 1) altı kromozom anomalisi gözlenmiştir. Literatürde fetal kromozomal anomalilerin insidansı ile ilgili birçok başka rapor vardır ve pratik olarak hepsi anormalliğin biraz (ama anlamlı) yüksek oranda olduğunu gözlemlemiştir (256-259). Günümüzde, ICSI sonrası bu yüksek prenatal kromozom anomalilerinin, ciddi oligo-astenoteratozoospermili erkeklerden spermatozoada daha yüksek bir nullizomi ya da anormal seks kromozomu sıklığı olanlar ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (259,260).

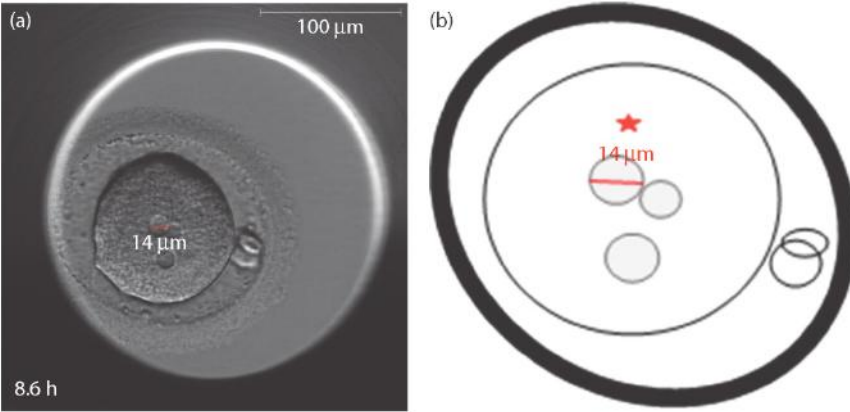
ICSI'den sonra doğan çocuklarla ilgili Brüksel Üniversitesi'nden alınan ilk raporlar, majör malformasyonların insidansının IVF veya genel popülasyonda gözlenen insidanstan farklı olmadığını göstermiştir (261-263). Bonduelle ve arkadaşları, konjenital malformasyonları %2.6 (877 çocuğun doğuştan 23'ü) (263) olarak bildirmişlerdir ve diğer yayınlar da benzer gözlemlere sahiptir (264). Bununla birlikte, diğer bazı araştırmacılar, konjenital anomalilerin insidansında istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlemişlerdir; hipospadias ve kriptorşidizmin sıklığında bir miktar artış olduğu raporlanmıştır (265-269). Yeni yayınlanan meta-analizlerde, ICSI çocuklarında doğum anomalilerinin görülme sıklığında anlamlı bir artış (270-274) bulunmamıştır; anomalilerin muhtemelen hasta popülasyonu ile ilişkili olduğu ve tekniğin kendisi ile ilişkili olmadığı söylenmiştir. ICSI prosedüründen sonra doğan erken yaşlarda çocukların gelişimini ve sağlığını analiz eden çoğu araştırmacı, çocukların sağlığı ile ilgili bazı farklılıkların var olabileceğine karar vermişlerdir, ancak bu muhtemelen ICSI tedavisini alan kadınların (ve erkek) yaşları (ve diğer sağlık/sağlık koşullarının) sonucudur (275-277).

Konvansiyonel IVF mi ICSI mi?

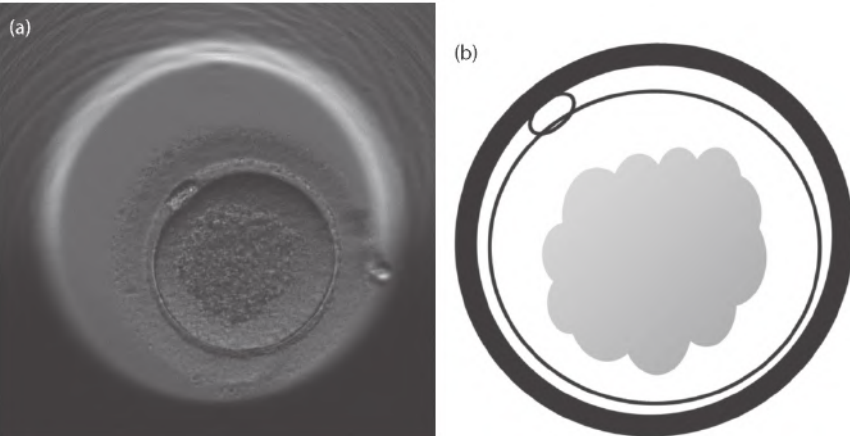
ICSI geliştirilmeden önce, ekstrem oligo-asteno- teratozoospermi vakaları için bile konvansiyonel IVF dışında çok az seçenek vardı. Bazı araştırmacılar epididimden elde edilen spermelerde bile çok sınırlı başarı ile konvansiyonel IVF kullanmayı denemişti (278). Konvansiyonel IVF (ve alternatif mikromanipülasyon teknikleri) tatminkar sonuçlar vermediğinden (279-281), ICSI'nin tanıtılmasından bu yana, erkek faktörü infertilitesinin hafifletilmesi için tüm dünyada ICSI yaygın bir şekilde



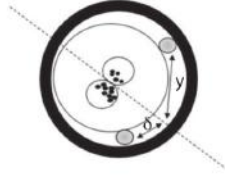
ŞEKİL 12.1 (a,b) Santral lokalize granülasyon ve refraktil cisimler



ŞEKİL 12.2 (a,b) Farklı büyüklükteki çoklu vakuoller *14 μm çaplı, büyük perivitelin aralık

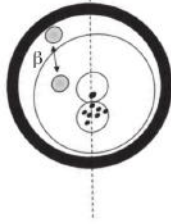


ŞEKİL 12.3 (a,b) Santral lokalize kondanse granülasyon



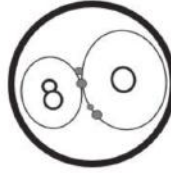
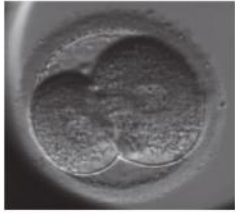
Orta/düşük canlılığa sahip pronükleer oositin paylaştığı suboptimal özellikler:

- (i) 3'ten fazla farklı sayıda Nükleer prekürsör body'ler (NPB)
- (ii) Pronükleusun eksenindeki β açısı ve en uzak polar body 50° 'den fazla



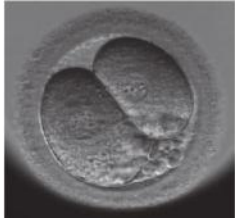
Orta/düşük canlılığa sahip pronükleer oositin paylaştığı suboptimal özellikler:

- (i) 3'ten fazla farklı sayıda Nükleer prekürsör body'ler (NPB)
- (ii) NPB'nin bir pronükleusta polarizeyken, diğer tarafta non-polarize olma durumu



Orta/düşük canlılığa sahip 2-hücreli embriyoların paylaştığı suboptimal özellikler:

- (i) Multinükleer blastomerler
- (ii) Eşit olmayan hücre büyüklükleri



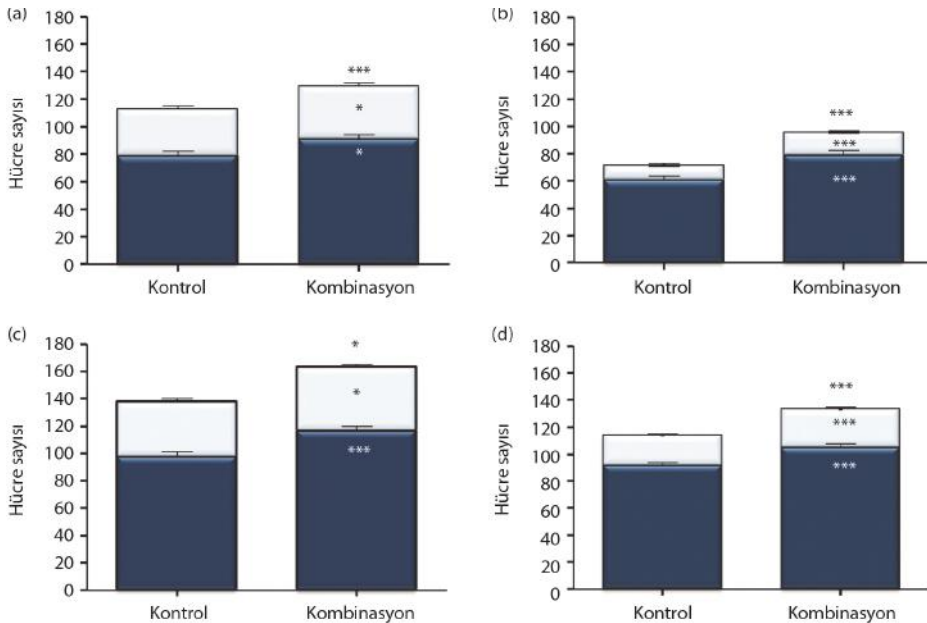
Orta/düşük canlılığa sahip 2-hücreli embriyoların paylaştığı suboptimal özellikler:

- (i) Eşit olmayan hücre büyüklükleri
- (ii) %20 fragmentasyon

ŞEKİL 13.2 Orta-düşük canlılığa sahip embriyoların anahtar morfolojik özellikleri. Orta-düşük canlılığa sahip embriyolar, yüksek canlılığa sahip embriyoların bazı özelliklerini paylaşabilmelerine rağmen (pronükleer oosit aşamasındaki polarize çekirdek, klivaj sırasında <%20 fragmentasyona sahip mononükleer blastomer ve hatta gelişimin 5. gününde ekspande olmuş blastosöl boşluğu gibi), morfolojilerinin diğer yönleri yüksek canlılıktaki embriyolar ile uyuşmamaktadır. Örneğin, pronükleer oositte her pronükleus hizalanmış olsada, 3'ten fazla farklılık gösteren nükleer prekürsör cisimlerin sayısındaki farklılıklar veya pronükleus ekseninden β açısının ve en uzak polar cismin 50° 'den büyük olması gibi diğer özelliklerin değişmesinden dolayı gelişim kapasitesi belirgin olarak azalır. Benzer olarak klivaj aşamasında da, blastomerlerde <% 20 fragmentasyon bile olsa, multinükleasyon ve/veya eşit olmayan hücre büyüklükleri gibi canlılığı azaltmayla ilişkili diğer özellikleri gösterebilir. Sonuç olarak; blastokistte, blastosöl ekspande bile olsa, ICM ve TE zayıf gelişim gösterebilir, bu da implantasyon potansiyelinde tehlikeyi yansıtır. (devam ediyor)

sında yararlı olduğu düşünülmektedir. Ancak askorbat (GSH gibi) solüsyon içine konulduğunda çok kararsızdır ve faydalı etkilerinin görülebilmesi için ortama kullanılmadan hemen önce eklenmelidirler.

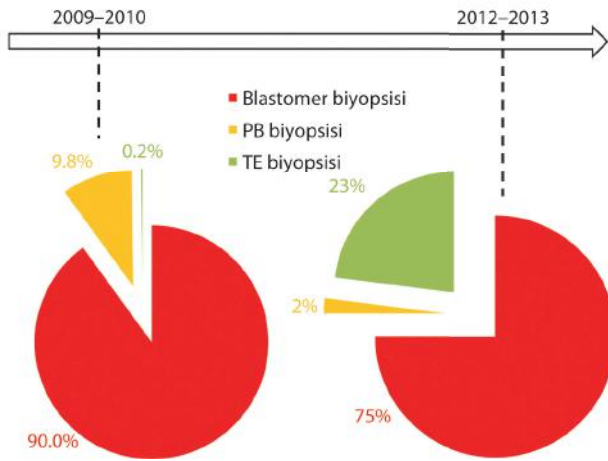
İlginç bir şekilde bütün embriyo kültür ortamlarında bulunan pirüvatın güçlü bir antioksidan olduğu (186), ve embriyo içindeki hücre içi hidrojen peroksit düzeylerini hızla düşürdüğü gösterilmiştir (187, 188). Embriyo gelişimi olan bütün ortamlarda pirüvat bulunması nedeniyle embriyo kültür ortamları doğal olarak bir antioksidan ile desteklenmektedir. Benzer şekilde taurin aminoasidi, G1 (37, 140) ve P1 (16) gibi ortamlarda bulunmakta olup antioksidan görevi yapabilirler (189). Kültür ortamına antioksidanların eklenmesinin yararları üzerine çelişkili raporların bulunması bunların izole olarak daha kapsamlı bir antioksidan sisteminin parçası olmadan kullanılmaları ile açıklanabilir. Örnek olarak süperoksit radikalleri hidrojen peroksit dismutazı için SOD bulunduğu ortamda oluşan peroksiti ortadan kaldırmak için katalaz ve/veya glutatyon gerekebilir. Birden fazla antioksidanın bulunması bu şekilde antioksidanın tekrar indirgenmiş formlarına dönüştürülmesini sağlayabilir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar antioksidanların tek başına değil, gruplar halinde kullanılmasını öneren yaklaşımın, %20 oksijen içeren fare embriyo kültür ortamının gelişim ve dayanıklılığı üzerinde çok önemli etkileri olabileceğini açığa çıkarmıştır. Troung ve arkadaşları asetil-L-karnitin, asetil-L-sistein ve alfa- lipoik asitin tek başlarına ve birlikte etkilerini inceleyerek her bir antioksidanın önemli yararlı etkilerinin olmasına rağmen üç oksidanın bir grup olarak bulunmasının bir sinerji oluşturduğunu doğrulamıştır (Şekil 14.3) (190). Bunun yanı sıra bu antioksidan grubunun bulunmasının %5 oksijen ile kültür edilen embriyolara faydasını da göstermiş olup, gelişimde oluşan artışın mutlak düzeyi atmosferik oksijene maruz bırakılan embriyolarınki kadar



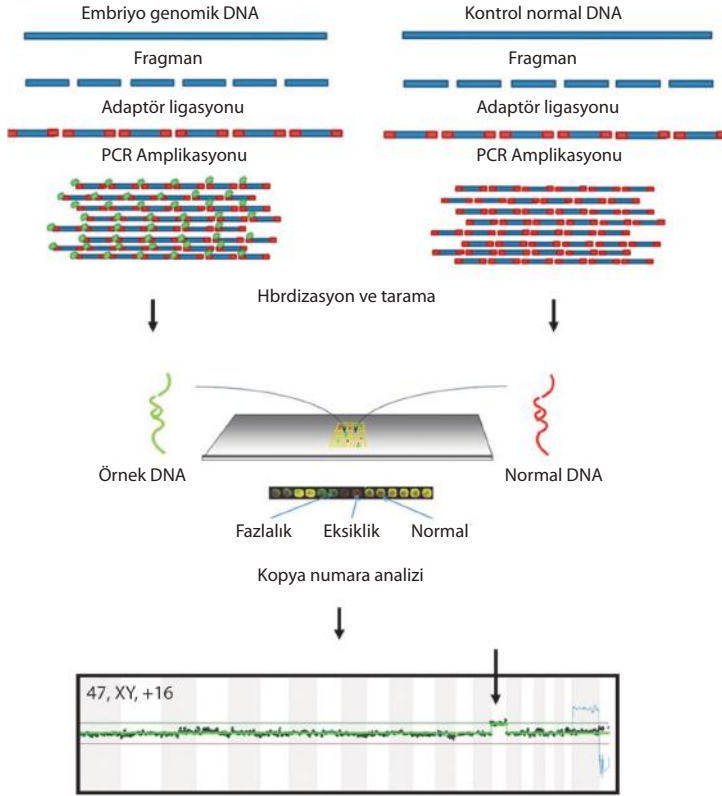
ŞEKİL 14.3 Antioksidanların (acetyl-l-carnitine, acetyl-l-cysteine, ve α -lipoic acid) birlikte ve gruplar halinde ya da bireysel olarak %5 ve %20 oksijen düzeyinde kültür edilen embriyolarda blastokist hücre sayısı ve yerleşimi üzerine etkileri. Açık ve koyu çubuk kısımları sırasıyla ortalama ICM ve TE hücrelerini gösterir. Kontrol, 10 μ M acetyl-l-carnitine ile kültür edilmiş embriyolar, 10 μ M acetyl-l-cysteine ve 5 μ M α -lipoic acid. (a) %20 oksijen altında gruplar halinde kültür edilen embriyolar. (b) %20 oksijen altında bireysel olarak kültür edilen embriyolar. (c) %5 oksijen altında gruplar halinde kültür edilen embriyolar. (d) %5 oksijen altında bireysel olarak kültür edilen embriyolar. * $p < 0.05$; *** $p < 0.001$. (Truong TT, Soh YM, Gardner DK. *Hum Reprod.* 2016;31(7):1445–54, izin alınarak uyarlanmıştır).

	PB biyopsisi	Blastomer biyopsisi	TE biyopsisi
			
Embriyo canlılığına olan etkisi	?	✗ Embriyo gelişimine ve üreme potansiyeline olumsuz etki (class I data) ^[26]	✓ Embriyo üreme potansiyeline etkisi yok (class I data) ^[26]
Moleküler analizin güvenilirliği	✗ -Yüksek amplifikasyon hata oranı (PBI+PB2 ≈ 15%) ^[40] -Yüksek FP/FN hata oranları ^[43-45] -Paternal genom ve post-zigotik hataların ekarte edilmesi ^[43-45]	✗ -Yüksek FB hata oranı ^[33-40] -Tek hücre analizi ^[8,30] -Yüksek amplifikasyon hata oranı ^[11]	✓ -Multipl hücre analizi -TE and ICM arasında yüksek tutarlılık (≈%99) ^[67-69] -Mozaisizme etkisi düşük (≈%4%mozaik diploid/aneuploid blastosistler) ^[69]
Etkinliğine dair klinik kanıtlar	?	✗ FISH-tabanlı analiz ^[6] ? CCS-tabanlı analiz	Standart IF'e göre kalıcı implantasyon oranında artış: ✓ Her ET için ^[77,78] ? Her OPU için
IVF 'te uygulanması	✗ -Harcanan zaman fazla -Maliyet/verim açısından zayıf	✓ En yüksek uluslararası uzmanlık ^[81,82] ✗ Tanı konmamış embriyolar için blastokist biyopsisi gerekir (Olguların ≈%10'u)	✓ -En az zaman alan ✓ -Maliyet/verim oranı en iyi olan -Uluslararası uzmanlık az ^[81-82] ✗ -Yüksek kültür ve vitrifikasyon standartları gerekli

ŞEKİL 15.2 Embriyo canlılığı üzerine etki kanıtlarına, aşağı yönlü moleküler analizin güvenilirliğine, klinik etkinliğe ve IVF'de uygulanmasına göre, polar cisim biyopsisi, blastomer biyopsisi ve trofektoderm biyopsi yaklaşımlarının karşılaştırılması. PB, polar cisim; TE, trofektoderm; FP, yalancı pozitif; FN, yalancı negatif; FISH, Floresan in situ hibridizasyon; CCS, kapsamlı kromozom taraması; ET, embriyo transferi; OPU, oosit toplama; kırmızı çapraz, olumsuz yön; yeşil işaret, olumlu yön; soru işareti, henüz araştırma altında olan konu.



ŞEKİL 15.3 ESHRE PGD konsorsiyumundan elde edilen veriler. ESHRE PGD konsorsiyumu veri toplama çalışmaları, TE-biyopsi uygulamasının büyük bir artışı ile telafi edilen, 2009-2010 ve 2012-2013 yılları arasında blastomer ve PB biyopsi yaklaşımında keskin bir düşüş bildirmiştir. PB, polar cisimler; TE, trofektoderm



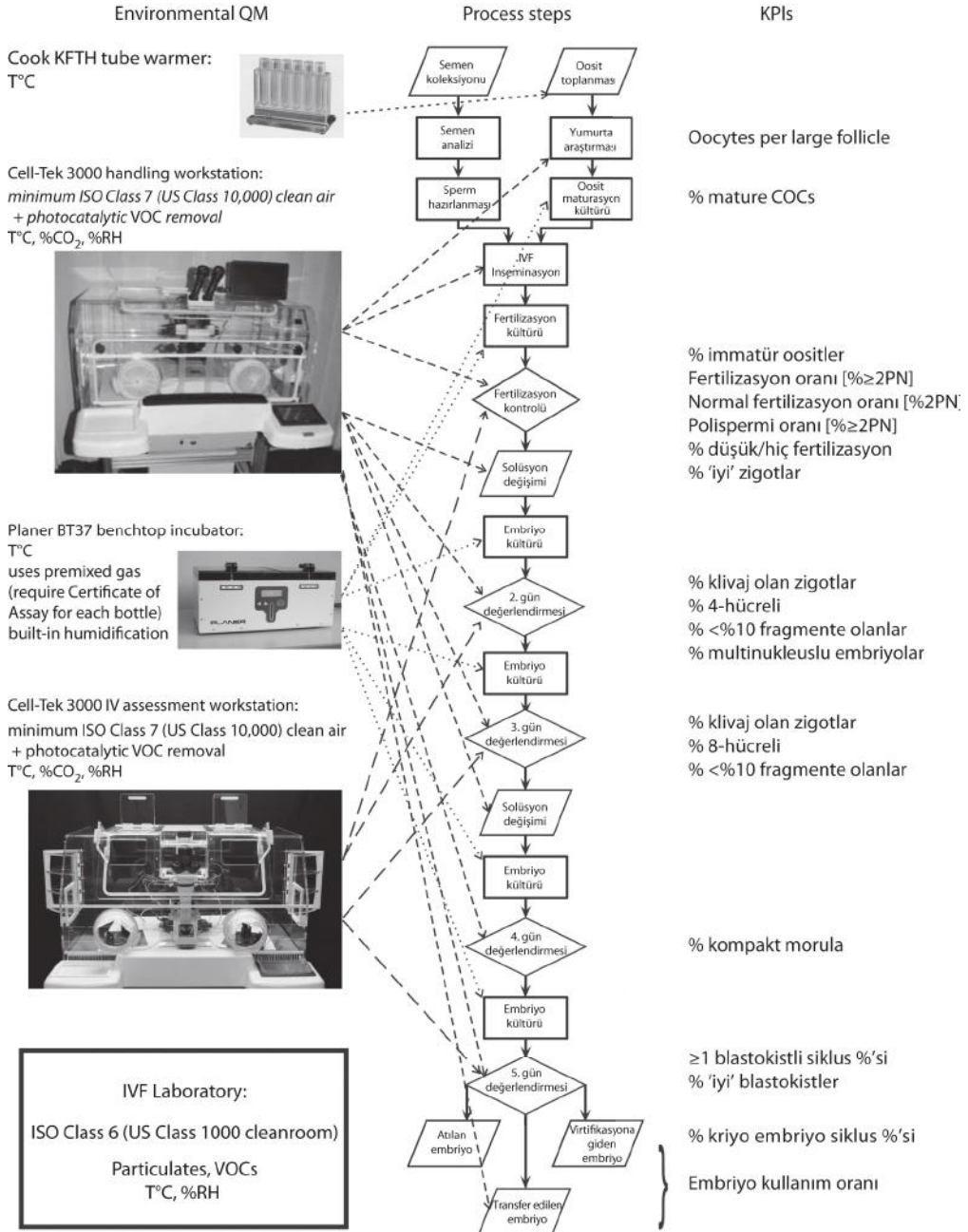
ŞEKİL 16.2 Dizi karşılaştırmalı genomik hibridizasyon (aCGH) tekniği, embriyonik DNA ve kontrol normal DNA'sının tüm genom amplifikasyonu (TGA) ile başlar. Burada kontrol DNA'sı kırmızı fluorofoz ve embriyoya ait DNA yeşil bir fluorofoz ile etiketlenir. Numuneler birlikte karıştırılır ve bir dizi üzerindeki problemlere hibridizasyon için yarışır. Sorgulanan her lokustaki sonuç rengi kopya sayılarını değerlendirmek için kullanılır. Örnek sonuç, ekstra bir kromozom 16 (bir ok ile gösterilmiştir) ve bir 47, XY, +16 karyotip kopyası olan bir örneği göstermektedir.

biyopsileri üzerinden gerçekleştirilmiştir). Her iki embriyo biyopsisinde bireysel kromozom başına yüksek doğrulama oranları (3. gün %98.8'e karşı, trofoektoderm biyopsisinde %98.5) gösterilmiştir ve bu oranlar PGS teşhisinin yüksek doğrulama oranlarına da yansımıştır (3. gün için %98'e karşı, trofoektoderm aşamasında %97.6) (8).

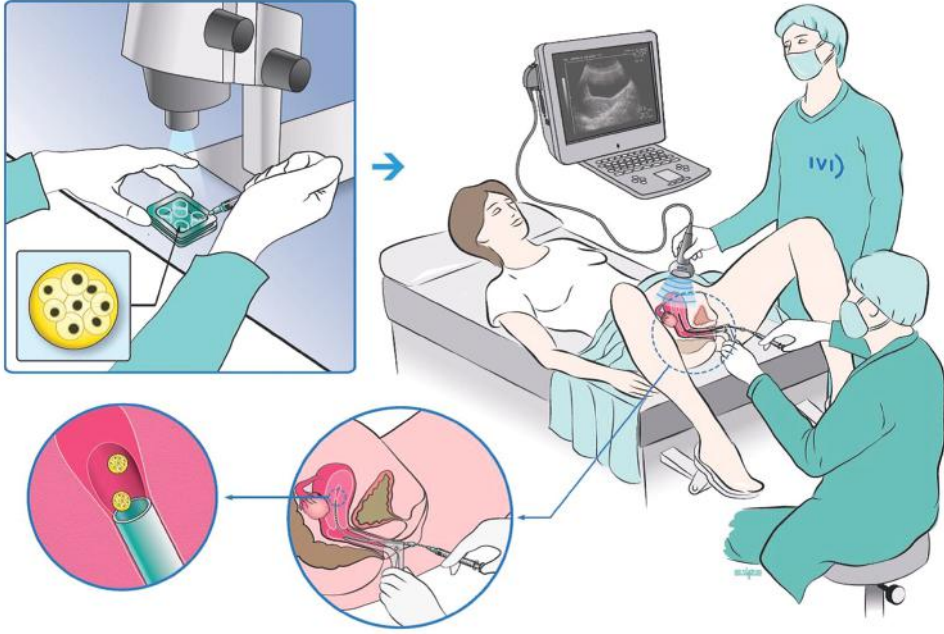
NGS

Yeni nesil sekanslama (NGS) yakın zamanda kullanıma girmiş, tek hücreden elde edilen ya da trofoektoderm biyopsisi yapılan embriyolarda kopya sayısı varyasyonunun analizi için yeni bir teknik olarak doğrulanmıştır (9,10). Sekanslamanın maliyetindeki azalma, sadece anöploidlerin değil, aynı zamanda mitokondriyal DNA'nın ve tek gen bozukluklarının da aynı anda analiz edilmesi için umut verici bir platform sağlar (11).

Bazı NGS protokolleri, aCGH tekniğinde gerçekleştirildiği gibi aynı TGA adımı ile başlar (Şekil 16.3). Bunu, farklı örneklerin, aynı anda karıştırılıp dizilenecek şekilde dizilerle etiketlendiği bir barkodlama prosedürü takip eder, ancak daha sonra her bir numunenin kaynaklandığı orijinal embriyo biyopsisine geri biyoinformatik olarak ayrılır. Bu havuzlama adımı tekniğin maliyetini önemli ölçüde azaltmaya ve klinik uygulama potansiyelini artırmaya katkıda bulunmuştur. PGT: VeriSeq PGT (Illumina) ve ReproSeq PGT (Thermo Fisher Scientific) olmak üzere iki farklı ticari olarak temin edilebilen NGS platformu bulunmaktadır.



ŞEKİL 18.2 Bu figür modern IVF Laboratuvarının kalite yönetim sisteminin farklı yönlerini özetlemektedir; çeşitli laboratuvar işlemlerinin çevresel kontrolü ve işlemlerin izlenmesi ve APGLeri ile sonuçları, laboratuvar ortamının kontrolünü entegre ederek gösterilmiştir. Cook Medikal'den Cook K-FTH-1012 tüp ısıtıcısı (Bloomington, IN, USA; www.cookmedical.com/products/wh-fth-webds/); Tek-Event'den Cell-Tek IVF istasyonu (Round Corner, NSW, Australia; www.tekevent.com/); Planer'dan BT37 tezgahüstü inkubatör (Sunbury-on-Thames, UK; www.planer.com/products/incubators.html).



ŞEKİL 21.1 Trans-abdominal ultrason eşliğinde trans-servikal embriyo transferinin şematik gösterimi.

büyük değişiklikler bulunur (3). Yapan kişinin tecrübesi düşükse, gebelik oranları da düşük olur (4); hekimlerin, deneyimli personel ile aynı sonuçlara ulaşmaları ancak uygun eğitimlerden sonra olur (5).

Deneme Transferi

Bir ART siklusunda farklı zamanlarda deneme transferleri yapılabilir: ilk başvuru sırasında, ovaryan stimülasyona başlanmadan önce, oosit çıkarılması sırasında ya da “gerçek” transferden hemen önce. Deneme transferinin ne zaman yapıldığı embriyo implantasyonunu ya da gebelik oranlarını etkilemez (6). Deneme transferinin asıl avantajı, klinik sonuçları etkileyebilecek zorlu transfer insidansının azaltılmasıdır (7). Aslında her hasta için en uygun ET kateterin seçilmesine olanak sağlar ve hem uterin kaviteye giriş zorluğunun derecesinin hem de servikal kanalın, uterus derinliğinin ve pozisyonunun değerlendirilmesine imkan verir (8).

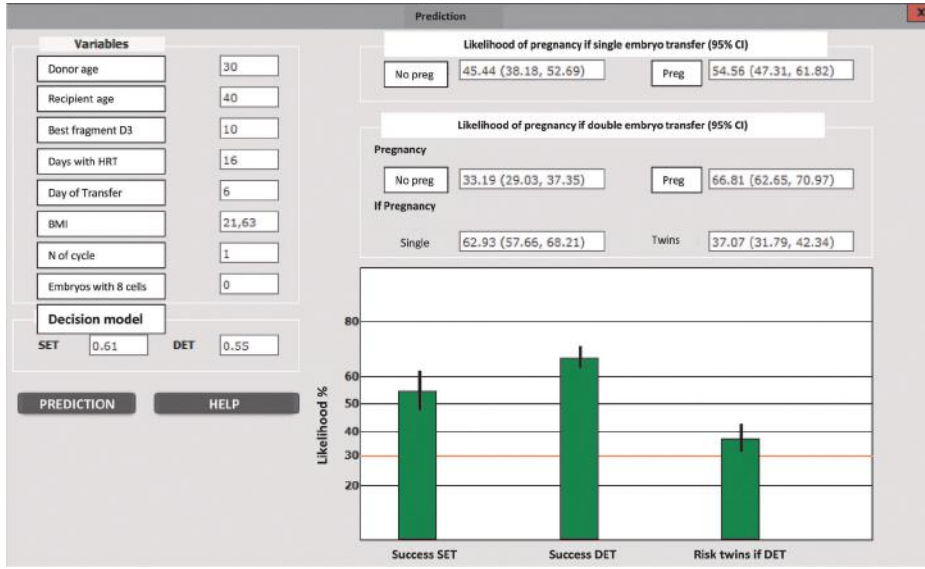
Deneme transferi stimülasyon öncesinde gerçekleştirildiğinde, uterus uzunluğunu ve yönünü değerlendirmek için bir kateter körlemesine servikal kanaldan uterus kavitesinin içine gönderilir; eğer bir zorluk tespit edilirse ultrason kullanılabilir.

Ovaryan stimülasyona başlamadan önce yapılan deneme transferi ve gerçek embriyo transferi arasında, taze ET’de deneme transferinin rolünü sınırlayacak şekil, uterus pozisyonu ve derinliğinin değişebildiği gösterilmiştir (9,10).

Uterin kavitenin mümkün olan en doğru şekilde değerlendirilmesi için, deneme transferinin gerçek ET zamanına yakın yapılması daha iyi olacaktır. Bu durumda kateter sadece internal servikal os’tan geçirilmeli, oluşabilecek endometriyal hasarı önlemek için uterin kaviteye ilerletilmemelidir (11). Bu işlem kolay yapılırsa, kateter çıkartılabilir ve embriyo yüklü transfer kateteri yerleştirilebilir. İki farklı kateterin geçişi ile oluşabilecek ilave travmaların önlenmesi için, “afterloading” olarak da bilinen, kateterin dış kılıfının servikal kanala kılavuz olarak gönderilip embriyoları içeren yumuşak ince katetere öncülük ettiği bir başka işlem önerilmektedir (12).

Servikal Mukus Aspirasyonu

Embriyoların retansiyonunun ve servikal kontaminasyon insidansının azaltılması için ET gerçekleştirilmeden önce rutin servikal mukus temizliği önerilir. Servikal mukusun giderilmesi, gebelik



ŞEKİL 22.4 IVI elektronik çizelgesi için geliştirilen oosit bağışlama döngülerinde gebelik ve ikiz gebeliğin tahmini. Bilinen değişkenler, ilgili alanlara (sol üst taraf) girilir ve “Tahmin” gerektiğinde, hastalara ve klinisyenlere karar verme sürecinde karar vermede yardımcı olmak için sonuçlar sistem tarafından otomatik olarak görüntülenir (panelin sağ tarafı). transfer edilecek embriyo sayısı.

Analiz edilen değişkenlerin sayısı, vericinin verilerini, alıcı hastayı ve laboratuvarı düşünen 51 değişkenli bir paket içermektedir. Laboratuvar verileri oosit, sperm ve embriyo kalite parametrelerini içermektedir. Embriyo kalitesi, embriyo gelişiminin 3. gününde bulunan hücre sayısı ve fragmentasyon derecesi ile tanımlandı.

Bu verilerin kalitesi, istatistiksel modelleme uygulanmadan önce değişkenlerin, aşırı değerlerin ve kayıp veya tutarsız verilerin dağılımı hakkında bilgi edinilmesini sağlayan otomatik bir kontrol prosedürü (31) ile değerlendirilmiştir.

Çoklu gebelik riski, lojistik regresyon modeli oluşturularak elde edildi. Dahil edilen 3189 siklusa 2392’si rastgele seçildi ve modeli oluşturmak için kullanıldı, 797’si ise uluslararası geçerlilik için kullanıldı. Bu süreç sonuçların tutarlılığını artırmak için 1000 kez tekrarlandı.

Birinci aşamada, $p < 0.25$ (32) değerine sahip olanlar da dahil olmak üzere, bağımlı değişkenle ilgili bir ilişkiye sahip olan değişkenleri tanımlamak için dahil edilen her değişken ile tek değişkenli bir analiz yapılmıştır. İkinci aşamada, çok değişkenli bir lojistik regresyon modeli inşa edildi. Üçüncü aşamada, tüm olası ikinci dereceden etkileşimler, temel model elde etmek için değerlendirildi. Son olarak, alınan hastanın yaşının ve VKİ’nin donör oositlerle tedavinin sonucuyla ilişkili olduğunu gösteren önceki çalışmalarda olduğu gibi (33-36), bu iki değişken modele dahil edildi ve bu model kesin model verdi.

Nihai sonuç, doğruluk oranı (ACC) ve AUC-ROC tarafından %95 güven aralığı ile sunulmaktadır (Tablo 22.3) (37). Analizimize dahil edilen popülasyonumuzdaki ikiz gebelik oranı %42.7 idi ve %15- %80 aralığındaydı. Olguların %81.8’inde ikiz gebelik olasılığı %30 ile %50 arasındaydı. Siklusların sadece %1.3’ü olasılık %30’un altındadır ve vakaların %16.8’inde %50’ye eşit veya daha fazladır (Şekil 22.5).

Çoğul gebelik riski ile yakından ilişkili olan değişkenler 3. günde, sekizinci hücreli embriyo sayısı olarak tanımlanan transfer günü ($p = 0.008$) ve embriyo kohort kalitesiydi ($p < 0.001$). İkiz gebelik riskine ters olarak hasta döngülerinin sayısı ($p = 0.021$) ve endometrial preparat tedavi süresi ($p = 0.006$).

Elde edilen AUC-ROC 0.59 (0.56-0.62) ve doğruluk oranı (ACC) 0.59 (0.57-0.60) idi. Bu verilerle uyumlu olarak, tahmini ikiz gebelik riski olan hastaların %40’ını aşan tek bir embriyo transferi gerçekleşmişse, ikiz gebelik oranı yarıya inecektir.

bir isimlendirmenin geliştirmesi ve tabii ki kaynak tahsisi gibi bir dizi zorlukla karşılaşılacaktır. Bu amaçların ortak hedefi; uluslararası ve etkili, verimli ve giderek güvenli hale gelen infertilite tedavilerinin devamlı gelişimini garantilemeyi içeren ve terazinin giderek yükseldiği platformlar boyunca analizinde kullanılmak üzere uluslararası kabul edilebilir ve devamlı güncellenen tanımlama setleri geliştirmektir. YÜT aynı zamanda, bir hastada kullanılan teknik yeniliklerin, henüz var olmayan varsayımsal bir kişi üzerinde esas olarak etkide bulunmasıyla da benzersizdir. Bu nedenle, karar verme sürecine oturtulması gereken ve böylece geri bildirim hiyerarşileri içinde izlenmesi gerekli olan bir dizi gereksinim ile ilgileniyoruz. Bu nedenle, infertilite için klinik temelli tedavi ve gelişimsel anormallikler hakkında bilgi ve eğitim performansının standartlaştırılmış değerlendirme-leriyle ilgili ayrıntılı klinik kayıtlar dahil olmak üzere, iyi tanımlanmış bir popülasyondan, gruplar için yeterli zamana ilişkin verilere erişim gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Mansour R, Ishihara O, Adamson GD, Dyer S, de Mouzon J, Nygren KG et al. International committee for monitoring assisted reproductive technologies world report: Assisted reproductive technology 2006. *Hum Reprod.* 2014;29(7):1536–51.
2. Donabedian A. Evaluating the quality of medical care. 1966. *Milbank Q.* 2005;83(4):691–729.
3. Hansen M, Bower C. The impact of assisted reproductive technologies on intra-uterine growth and birth defects in singletons. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2014;19(4):228–33.
4. Henningsen AA, Gissler M, Skjaerven R, Bergh C, Tiitinen A, Romundstad LB et al. Trends in perinatal health after assisted reproduction: A Nordic study from the CoNARTaS group. *Hum Reprod.* 2015;30(3):710–6.
5. Marino JL, Moore VM, Willson KJ, Rumbold A, Whitrow MJ, Giles LC et al. Perinatal outcomes by mode of assisted conception and sub-fertility in an Australian data linkage cohort. *PLoS One.* 2014;9(1):e80398.
6. Davies MJ, Moore VM, Willson KJ, Van Essen P, Priest K, Scott H et al. Reproductive technologies and the risk of birth defects. *N Engl J Med.* 2012;366(19):1803–13.
7. Messerlian C, Maclagan L, Basso O. Infertility and the risk of adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2013;28(1):125–37.
8. Zhu JL, Basso O, Obel C, Bille C, Olsen J. Infertility, infertility treatment, and congenital malformations: Danish national birth cohort. *BMJ.* 2006;333(7570):679.
9. Wilson CL, Fisher JR, Hammarberg K, Amor DJ, Halliday JL. Looking downstream: A review of the literature on physical and psychosocial health outcomes in adolescents and young adults who were conceived by ART. *Hum Reprod.* 2011;26(5):1209–19.
10. Schieve LA, Rasmussen SA, Reefhuis J. Risk of birth defects among children conceived with assisted reproductive technology: Providing an epidemiologic context to the data. *Fertil Steril.* 2005;84(5):1320–4.
11. Bay B, Mortensen EL, Hvidtjorn D, Kesmodel US. Fertility treatment and risk of childhood and adolescent mental disorders: Register based cohort study. *BMJ.* 2013;347:f3978.
12. Bracken BA, Walker KC. The utility of intelligence tests for preschool children. In: *Contemporary Intellectual Assessment: Theories, Tests and Issues*, Flanagan DP, Genshaft JL, Harrison PL (Eds.). New York: Guilford Press, 2007, 484–502.
13. Gerber PJ. The impact of learning disabilities on adulthood: A review of the evidenced-based literature for research and practice in adult education. *J Learn Disabil.* 2012;45(1):31–46.
14. Golombok S, Cook R, Bish A, Murray C. Families created by the new reproductive technologies: Quality of parenting and social and emotional development of the children. *Child Dev.* 1995;66(2):285–98.
15. Golombok S, Brewaeys A, Cook R, Giavazzi MT, Guerra D, Mantovani A et al. The European study of assisted reproduction families: Family functioning and child development. *Hum Reprod.* 1996;11(10):2324–31.
16. Levy-Shiff R, Vakil E, Dimitrovsky L, Abramovitz M, Shahar N, Har-Even D et al. Medical, cognitive, emotional, and behavioral outcomes in school-age children conceived by in-vitro fertilization. *J Clin Child Psychol.* 1998;27(3):320–9.
17. Golombok S, MacCallum F, Goodman E. The “test-tube” generation: Parent-child relationships and the psychological well-being of in vitro fertilization children at adolescence. *Child Dev.* 2001;72(2):599–608.
18. Golombok S, Brewaeys A, Giavazzi MT, Guerra D, MacCallum F, Rust J. The European study of assisted reproduction families: the transition to adolescence. *Hum Reprod.* 2002;17(3):830–40.

İN VİTRO FERTİLİZASYON EL KİTABI

4. Baskı

Bu kitabın yeni baskısı, in vitro fertilizasyonda (IVF) ana başlıkları içeren temel kaynak boşluğunu takdire şayan şekilde çözmektedir. Bu kaynak IVF'e kapsamlı ve uygulamalı yaklaşım sağlayarak, bu alandaki en güncel araştırmalarla birlikte, var olan en gelişmiş teknik ve prosedürleri sunar. Aynı zamanda uzman yazarlar IVF'in tarihini ve gelecek çalışmaların potansiyelini de tartıştılar. Bu kitap üreme endokrinologları, IVF uygulayıcıları ve embriyologları için esas bilgileri sunarak, hastaların tedavi öncesinden sonuçların değerlendirilmesine kadar, yardımcı üreme tekniklerinin her basamağında yol göstermektedir. Kitap, ovaryan stimülasyonun anahtar prosedürlerini, oosit toplamayı, gamet ve buna müteakip konsepsiyonu, embriyo kültürünü, preimplantasyon genetik tanıyı ve İntra Sitoplazmik Sperm Enjeksiyonu (ICSI) gibi mikromanipülasyon prosedürlerini tanıtmaktadır. İmplantasyonu etkileyen faktörler ve transfer tekniklerinin yönleri ile birlikte embriyo seçimi metodları ve kriyobiyoloji sunulmaktadır. Optimal IVF sonuçlarını sağlamak ve korumak için kaliteli bir yönetimin önemi incelenmiştir. Bu yeni baskı uzman uygulayıcılardan bu alanda yeni olanlara kadar IVF uygulayan bir takımında yer alan herkes için çok kıymetli bir kaynak olacaktır.

ARADIĞINIZ TÜM TIP KİTAPLARI BU ADRESTE



www.guneskitabevi.com

GENEL DAĞITIM

GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

ANKARA

M. Rauf İnan Sokak No: 3
06410 Sıhhiye / Ankara
Tel: (0312) 431 14 85 • 435 11 91-92
Faks: (0312) 435 84 23

İSTANBUL

Gazeteciler Sitesi Sağlam Fikir Sokak
No: 7 / 2 Esentepe / İstanbul
Tel: (0212) 356 87 43
Faks: (0212) 356 87 44

KADIKÖY

Rasimpaşa Mah. İskele Sokak
No: 4 / A Kadıköy / İstanbul
Tel&Faks: (0216) 546 03 47



Türkiye'nin her yerinden...
0505 734 13 13



ISBN 978-975-277-748-4
9 789752 777484