

Yardımla Üreme Tekniklerinin Klinikte Kullanımı

Doç. Dr. Sinan Özkavukcu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Üremeye Yardımcı Tedavi ve Eğitim Merkezi

Laboratuvar Sorumlusu

Terimler

- ◆ Üremeye Yardımcı Tedaviler (ÜYT)
- ◆ Assisted Reproduction Techniques (ART)
- ◆ İntra-uterin inseminasyon (IUI) - Aşılama
- ◆ In-vitro fertilization (IVF)
 - ◆ Vücut dışında dölleme
- ◆ İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu (ICSI) - Mikroenjeksiyon
- ◆ Kriyoprezervasyon
- ◆ Oosit + sperm = Gametler
- ◆ Ovaryum + testis = Gonadlar
- ◆ Zigot, embriyo, blastokist
- ◆ Doğurganlık = Fertilité (Fertility)
- ◆ Kısırlılık = İnfertilité (Infertility)
- ◆ Pre-implantasyon genetik tanı (PGT)



Hedef

- ◆ Üremeye Yardımcı Tekniklerin yardımıyla kısırlık problemi olan bir çiftin, tek ve sağlıklı bir bebeği eve götürmesidir.
 - ◆ Eve bebek götürme oranları
 - ◆ Gebelik oranları
 - ◆ Blastokist oranları
 - ◆ Fertilizasyon oranları



Endikasyonlar

◆ Kısırlık

- ◆ Çocuk sahibi olmak için korunmadan cinsel ilişkiye giren bir çiftin 1 yıl süre ile denemesine rağmen çocuk sahibi olamaması

◆ Doğurganlığın korunması (Fertility preservation)

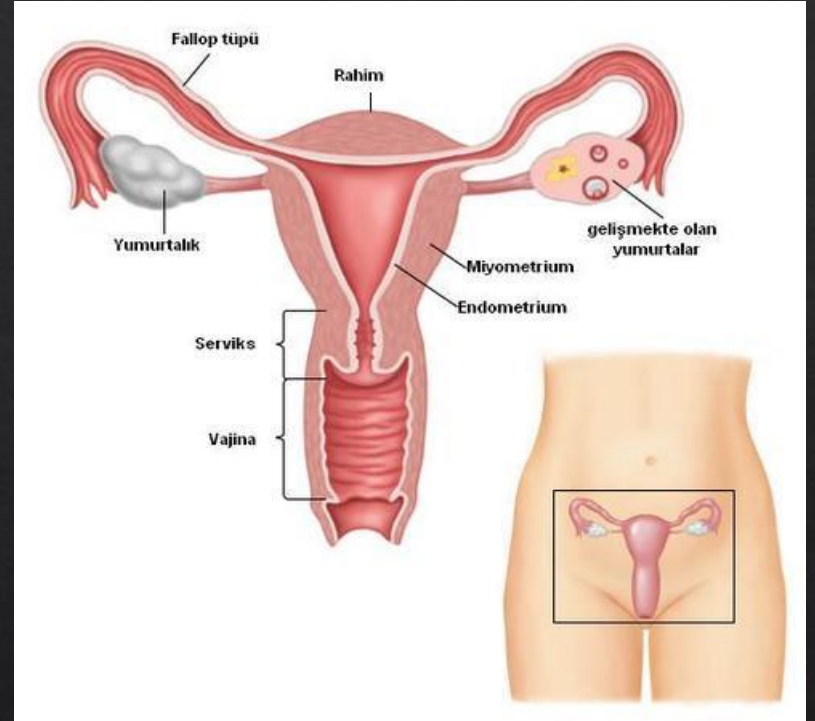
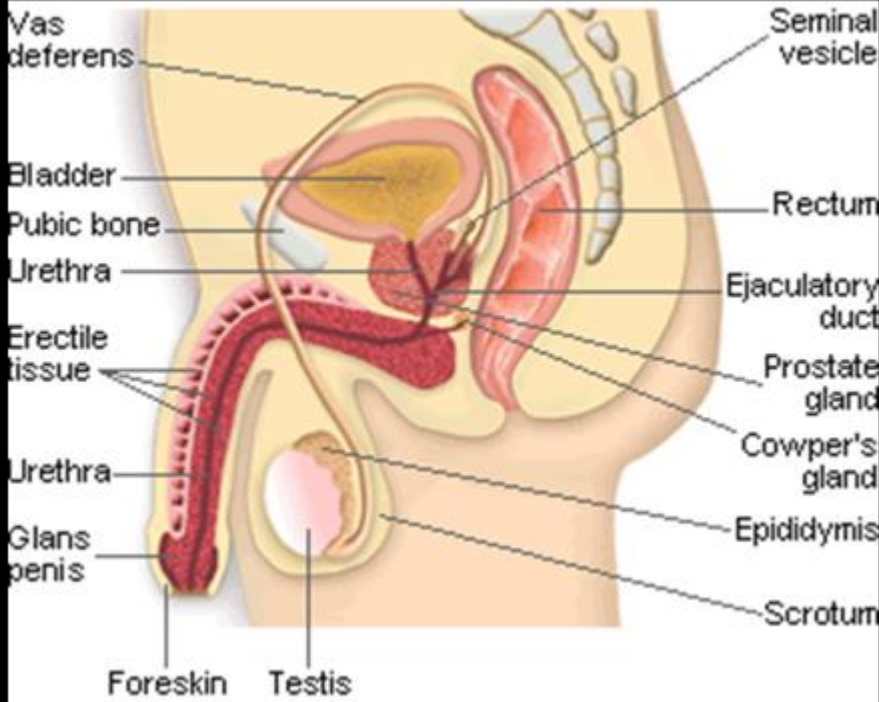
- ◆ Herhangi bir nedenle ileriki hayatında kısırlık sorunuyla karşılaşma riski yüksek olan bireylerin gametlerinin ya da gonadlarının dondurularak saklanması, ihtiyaç duyulduğunda kullanılması esasına dayanır. Kanser kemo/radyoterapisi öncesi, gonad rezervinin azalmasıyla seyreden hastalıklar (Turner Sendromu, prematür ovaryen yetmezlik vb.)

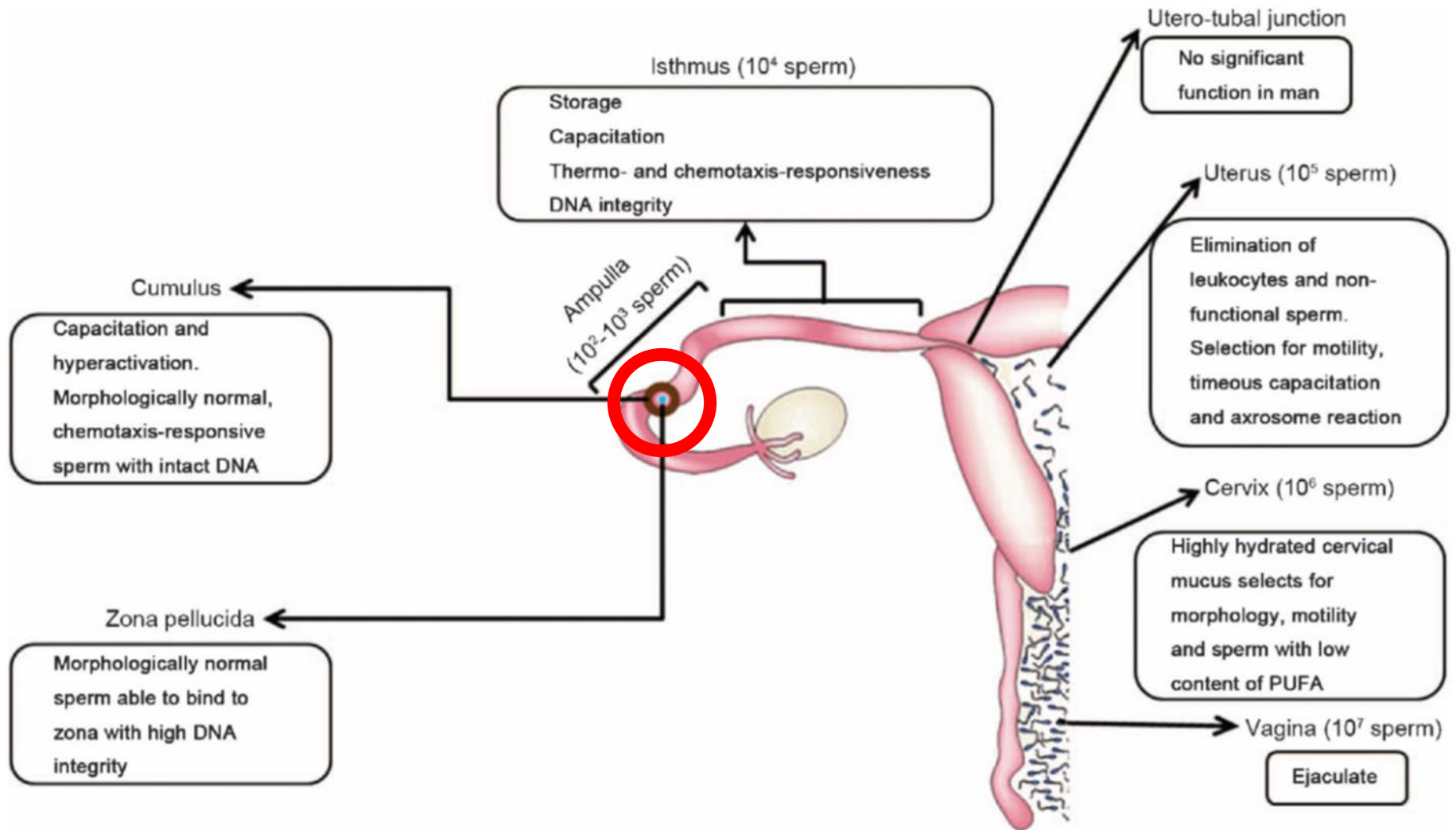
◆ Kök hücre vericisi kardeş elde etmek

Üremek neden önemlidir?

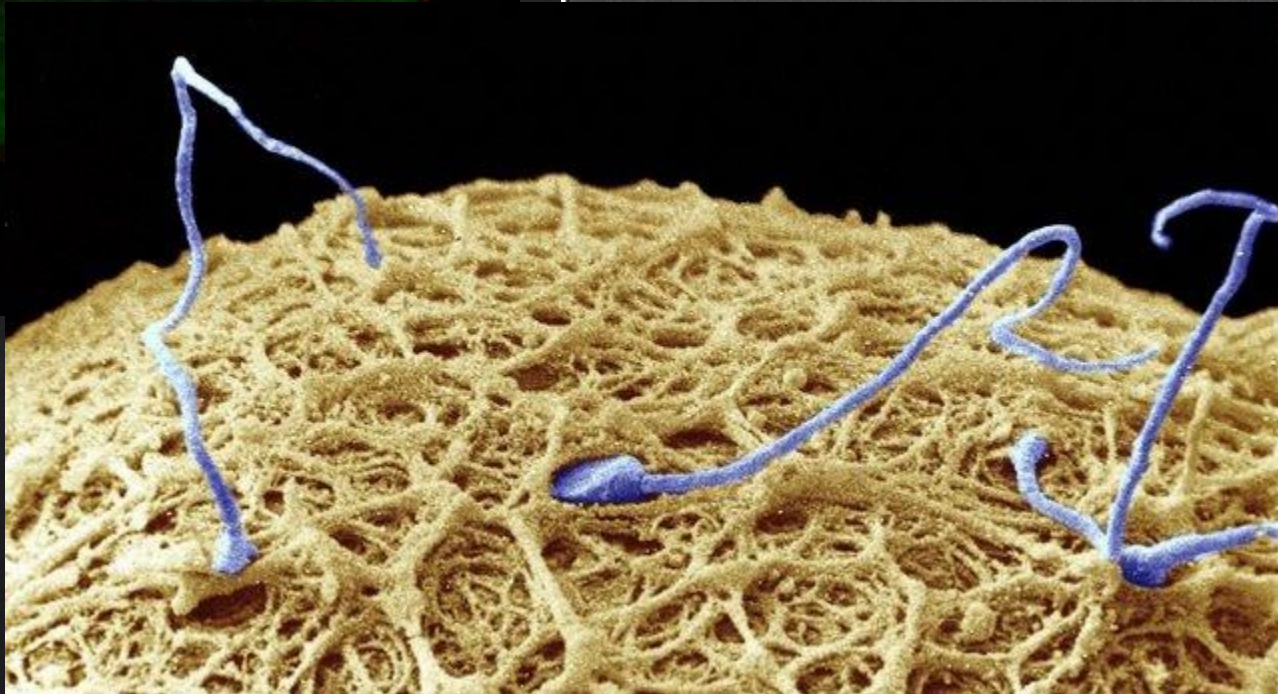
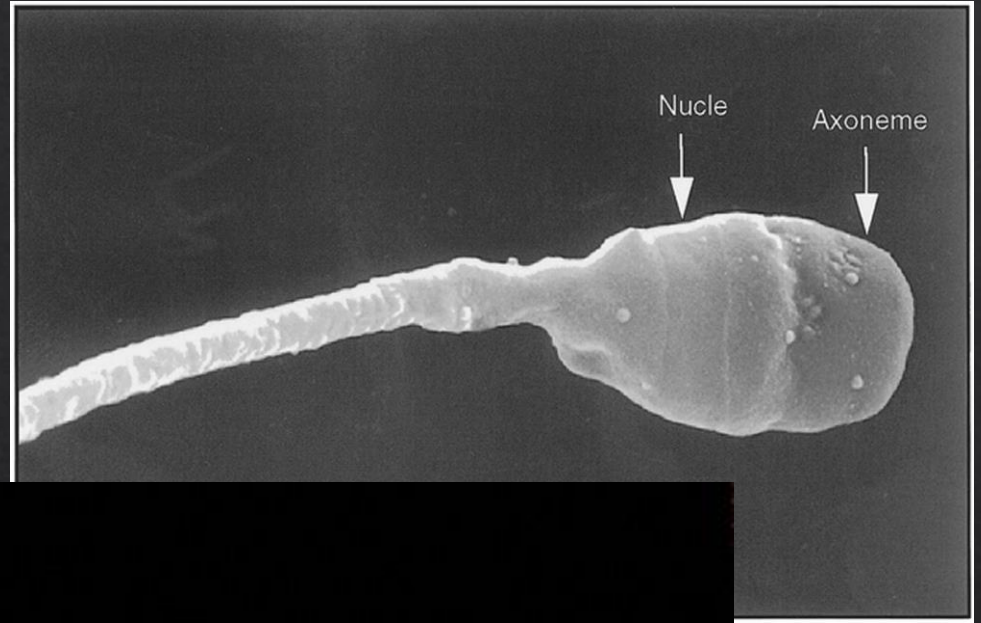
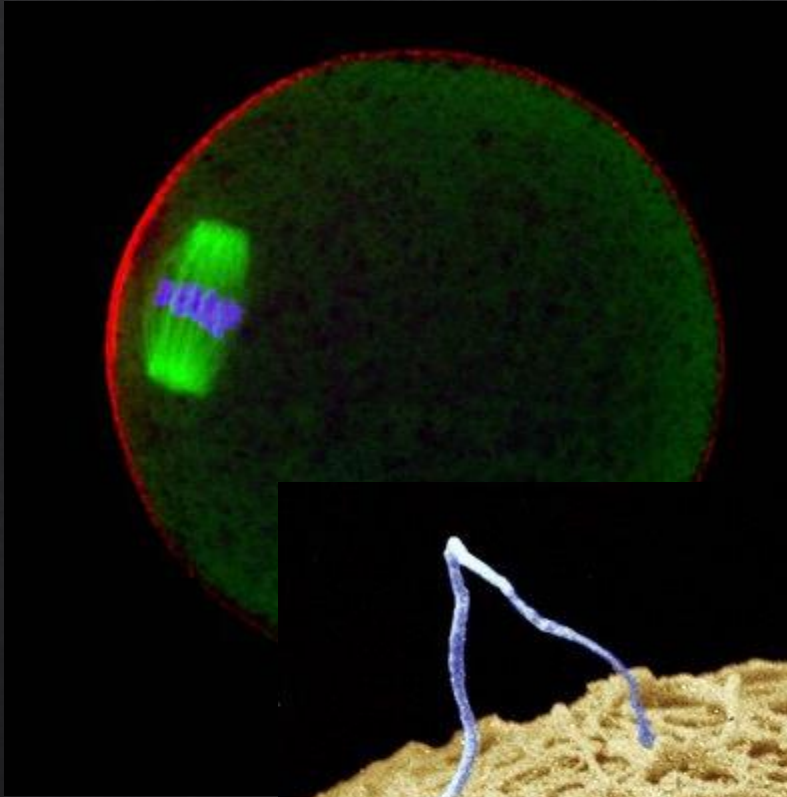
- ◆ Bireylerin aile kurma ve üreme içgüdüleri/hakları
- ◆ Hayatın devamlılığı (popülasyon)
- ◆ Gen ve kişisel özelliklerinizin yeni nesillere aktarılması
- ◆ Farklı genlerin ortaya çıkışı, çeşitlilik

Nasıl ürüyoruz?

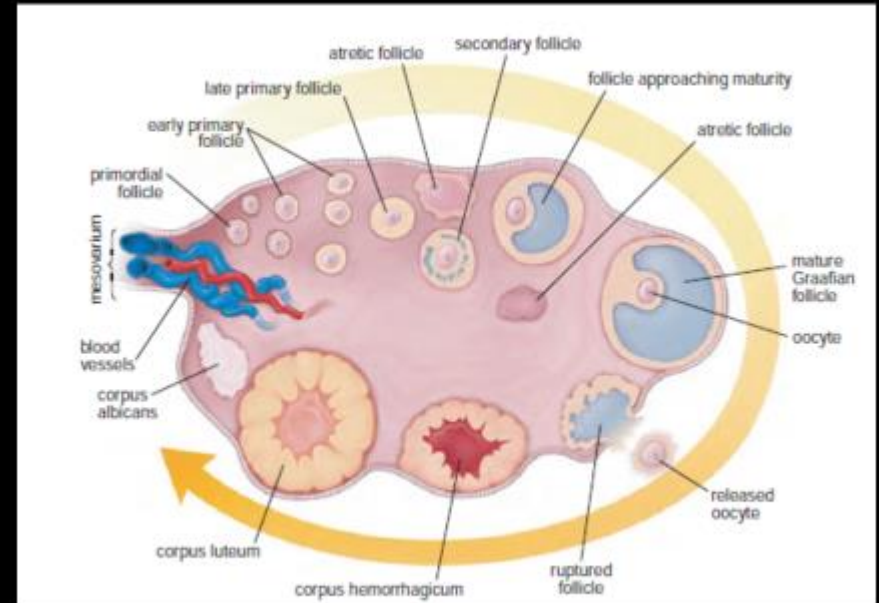
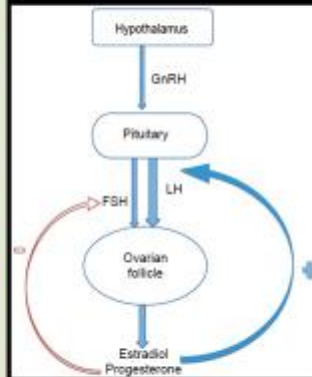
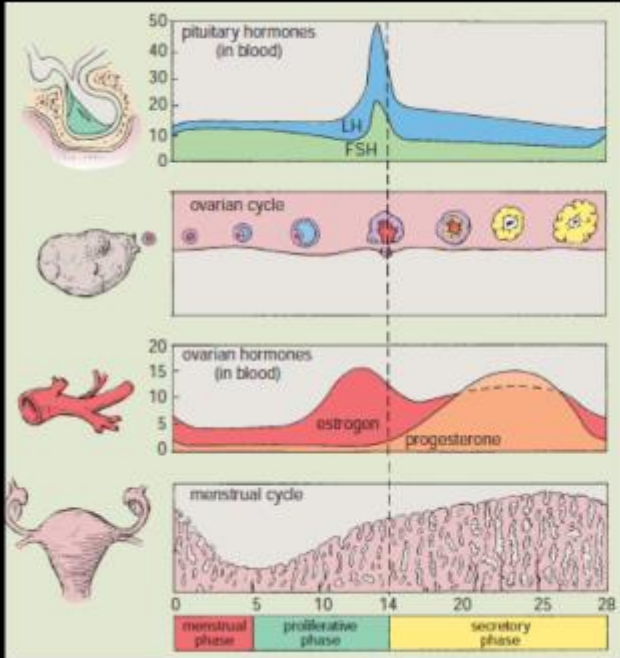




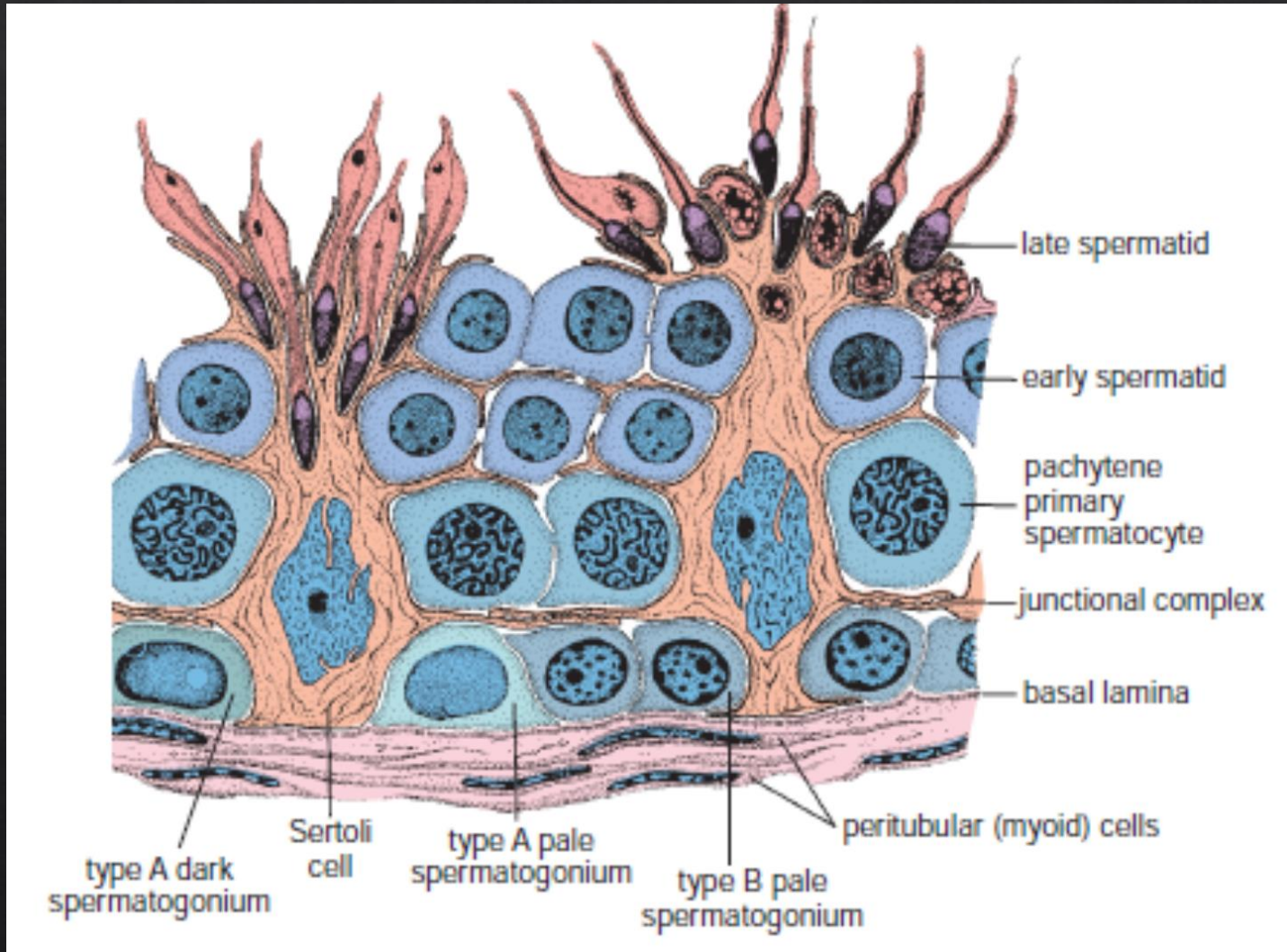
Oosit ve spermatozoon



Oogenesis



Spermatogenesis



www.7activemedical.com

During normal fertilization



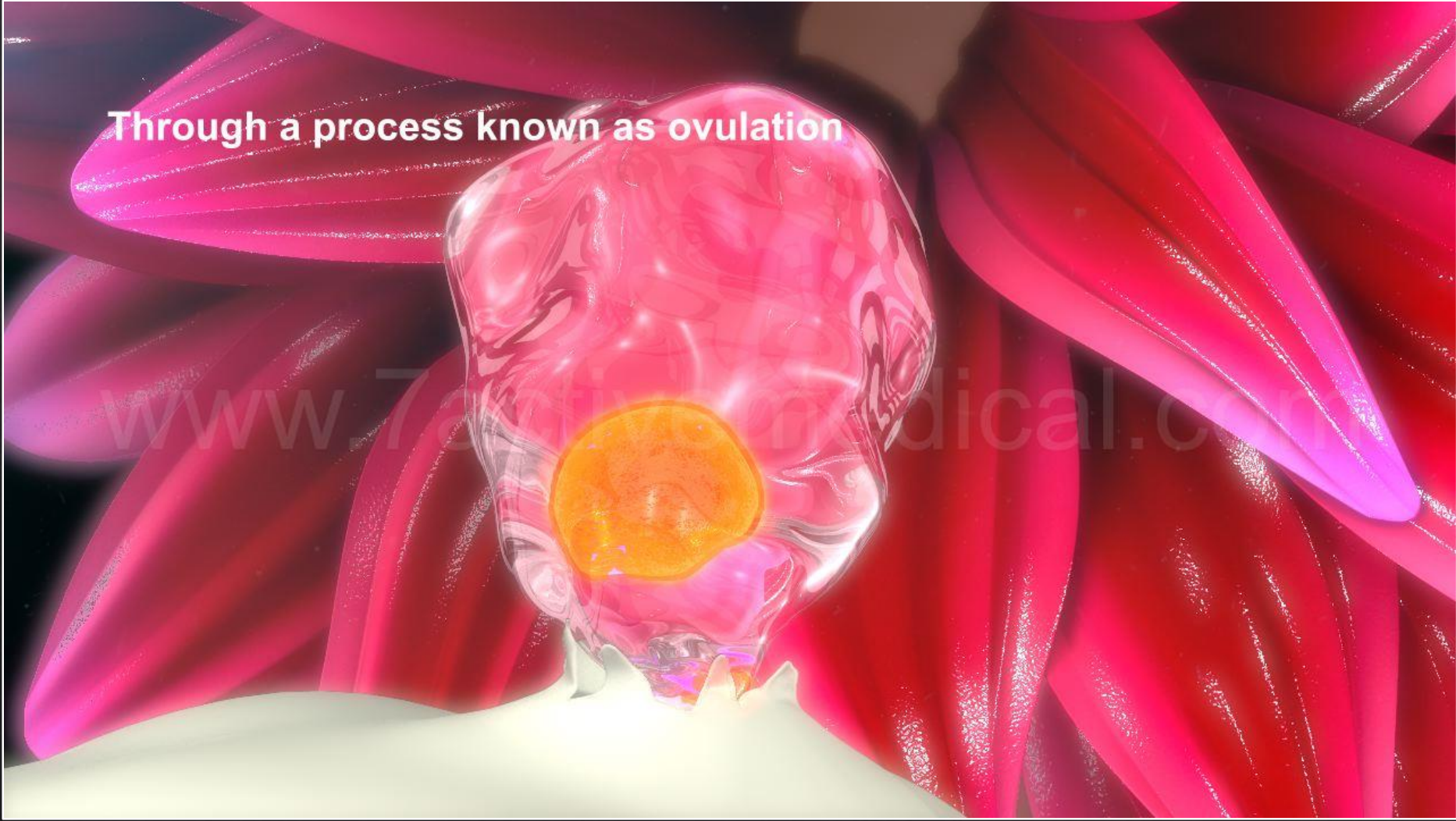
A mature egg is released by the ovary

www.7actical.com



Through a process known as ovulation

www.fertilitymedical.com






Which is then picked up by the fallopian tube

The image features a central, glowing yellow sphere with a textured, granular surface. This sphere is surrounded by a dense field of long, thin, pink and purple fibers that radiate outwards, creating a tunnel-like or web-like structure. The overall color palette is dominated by these vibrant pink and purple hues, with the yellow sphere providing a strong focal point. A semi-transparent watermark reading 'Medical.com' is visible across the middle of the image. In the bottom left corner, the text 'En route to the uterus' is displayed in a white, sans-serif font.

En route to the uterus



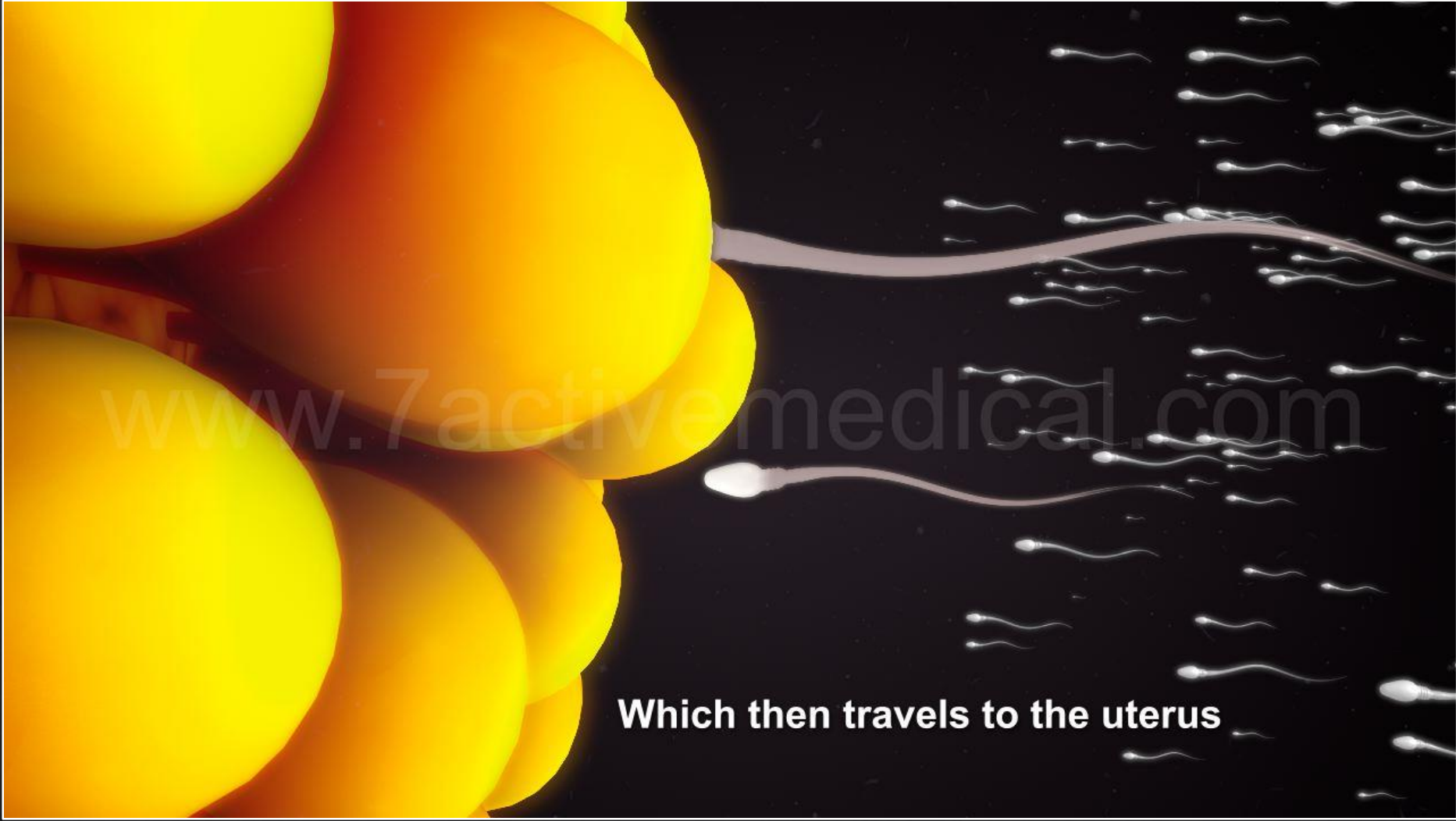
A woman's chances of conceiving, are best, before during or immediately after ovulation takes place.

A 3D illustration of a sperm cell cluster and individual sperm cells. The central focus is a large, spherical cluster of numerous small, yellow, glowing spheres, representing a sperm cell or a cluster of sperm cells. Surrounding this central cluster are several individual sperm cells, each depicted as a small, white, teardrop-shaped head with a long, thin, wavy tail. The background is a dark, black space. A watermark "www.7a.com" is visible across the center of the image.

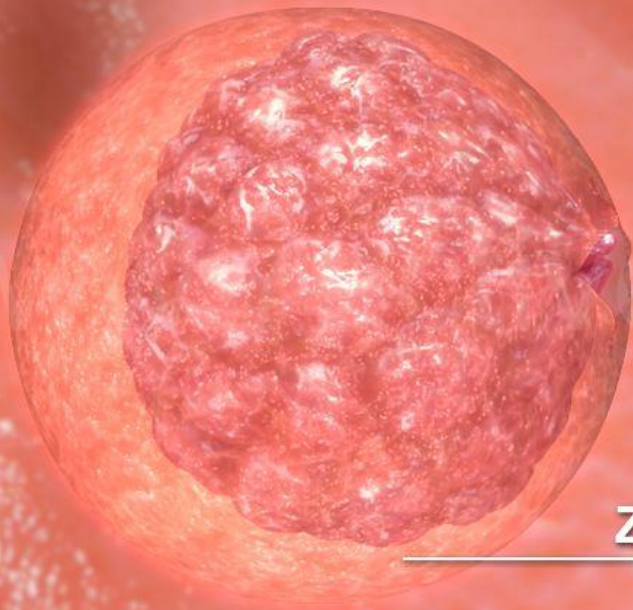
Sperm cells from the man's semen



Fertilize the egg inside the fallopian tube



Which then travels to the uterus



Zona pellucida

In the uterus, the egg loses its outer protective covering, known as the zona pellucida



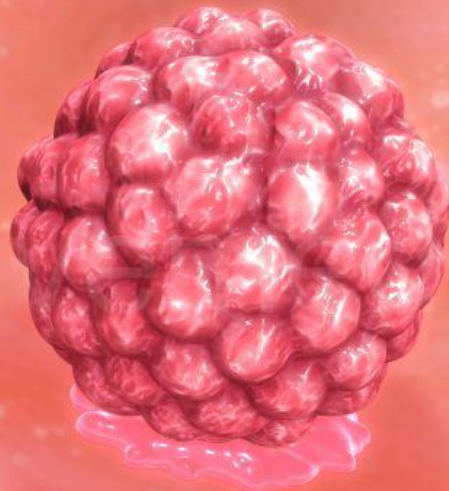
Zona hatching

Through a process known as zona hatching



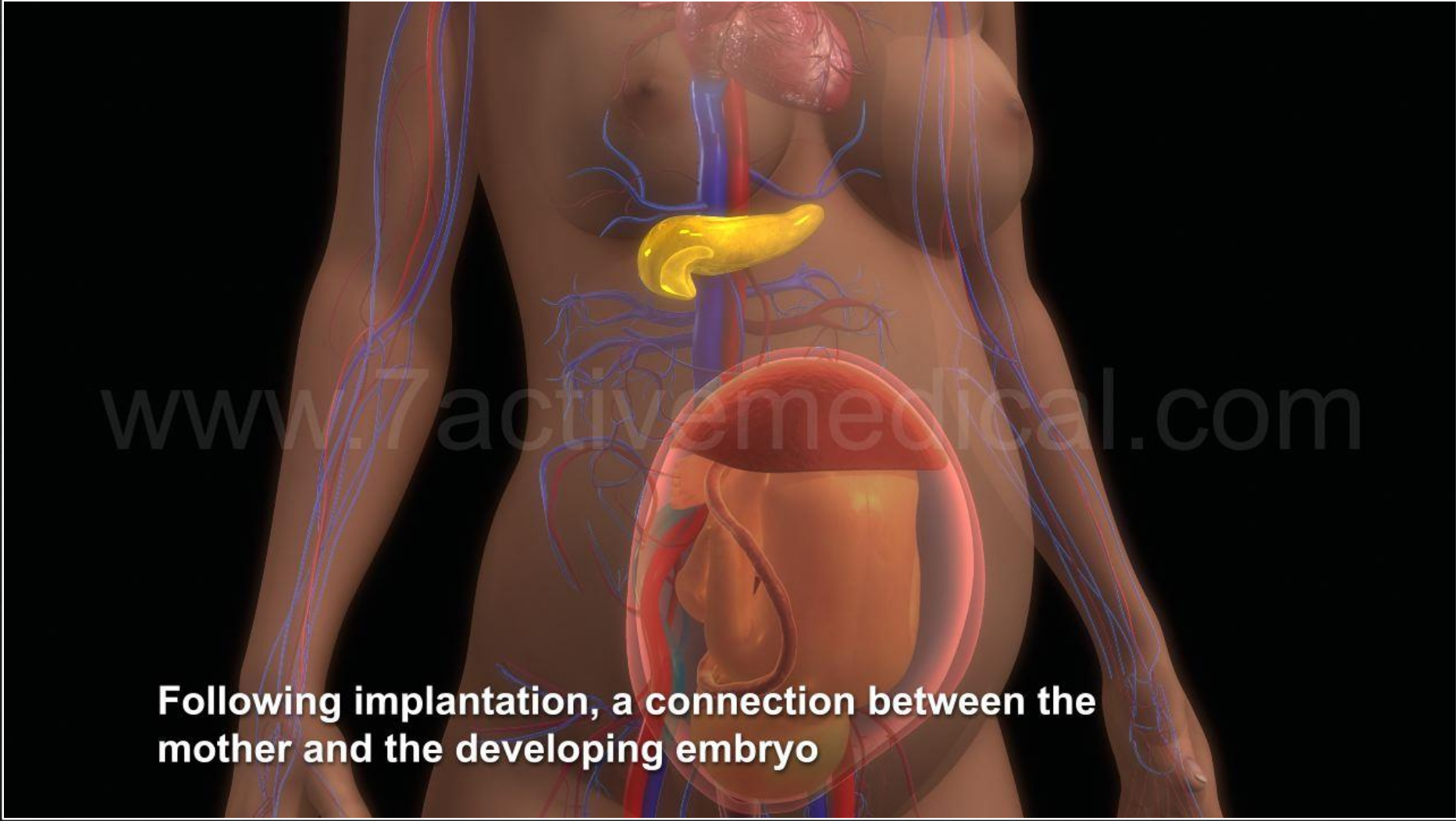
Implantation

Which is important for the implantation of the fertilized egg

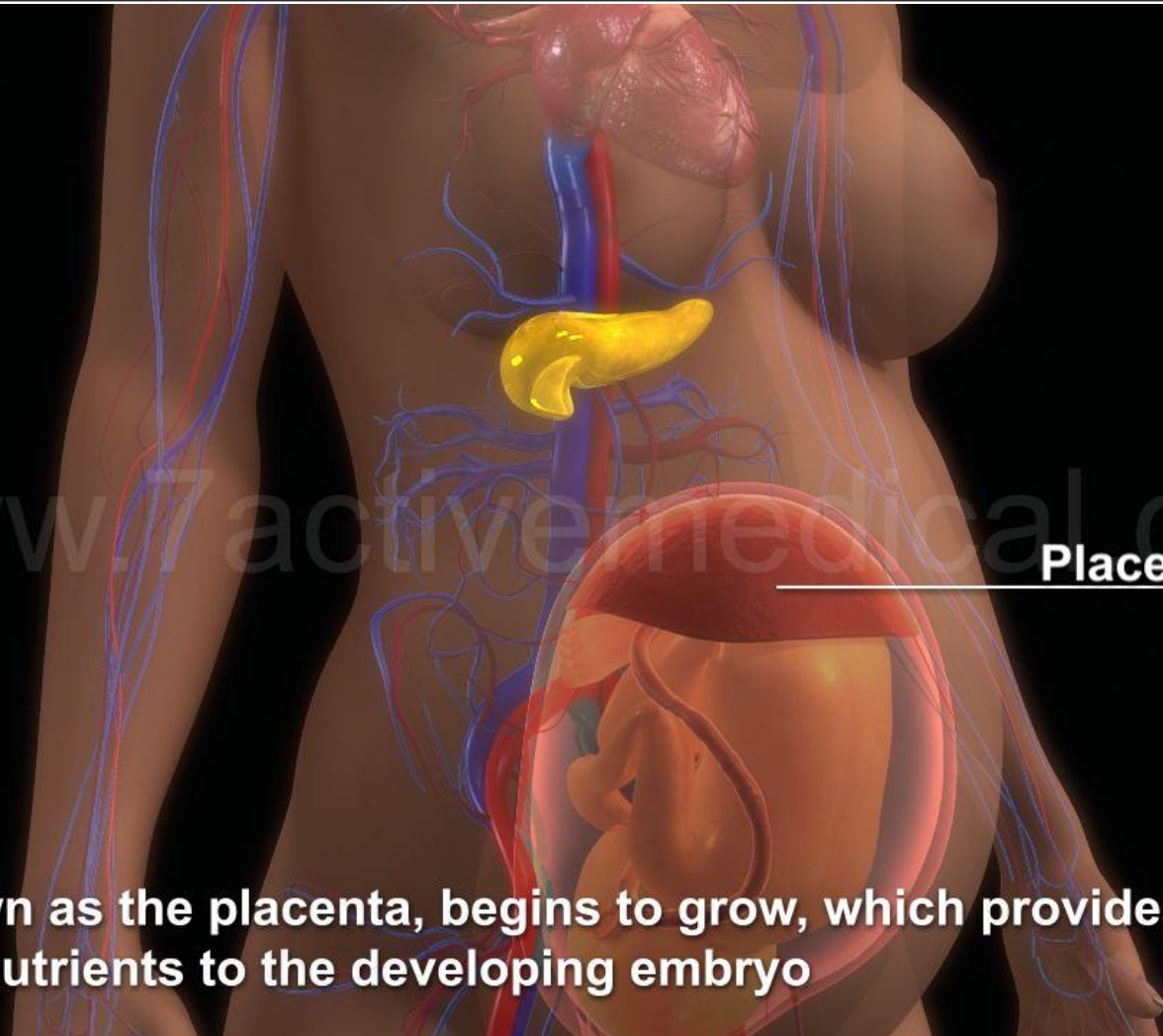


www.7active.com

Onto the endometrial lining of the uterus



Following implantation, a connection between the mother and the developing embryo



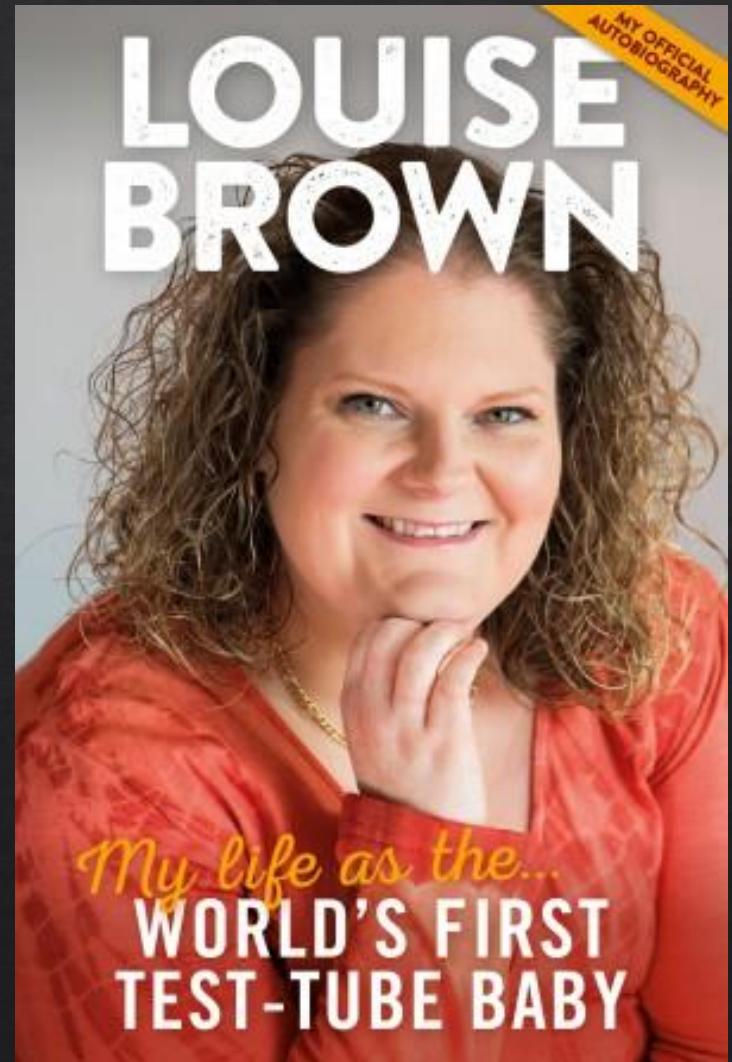
www.7active⁷medical.com

Placenta

Known as the placenta, begins to grow, which provides oxygen and nutrients to the developing embryo

TARİHÇE

Louise Joy Brown



2010 yılı Fizyoloji Alanında Nobel Ödülü
«vücut dışında döllemenin gerçekleştirilmesi»



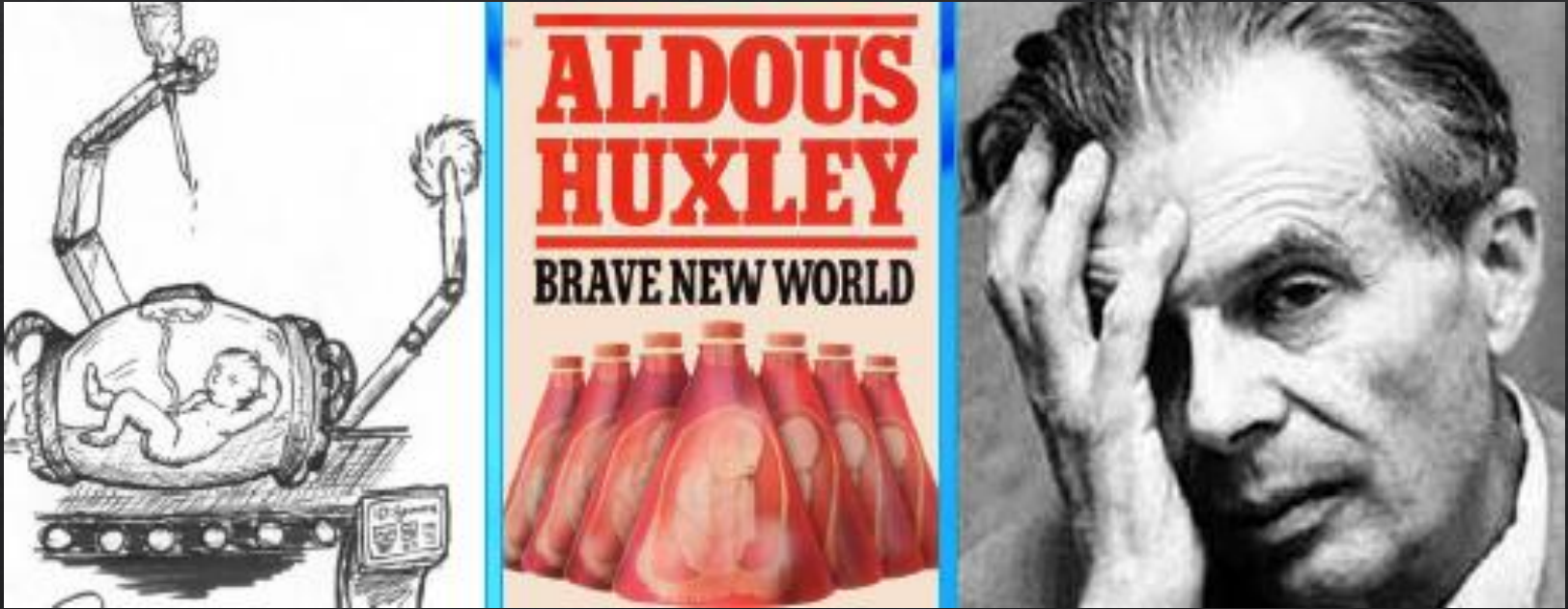
Robert G. Edwards
1925 - 2013



Patrick Steptoe
1913 - 1988



Sadece hayal edenler başarabilir!



1931



1958 – Carl Gemzell

Dışarıdan hormon vererek ilk gebeliğin elde edilmesi (İsveç)

1959 – M.C. Chang

Dışarıda dölllenmeyle elde edilen ilk tavşan embriyoları
ve canlı doğum (ABD)





Son gülen iyi güler



çıkarılması

Erken gebelik kaybıyla sonuçlandı
(Avustralya)





1992 - Gianpiero D. Palermo

İntrastoplazmik Sperm Enjeksiyonu Sonrası İlk Doğum
(Belçika)

23 Haziran 1988 - Türkiye’de ilk **tüp**
bebek merkezi **Prof.Dr. Refik Çapanođlu** ve
arkadaşlarının çalışmalarıyla
Ege Üniversitesi’nde açılmıştır. Türkiye’nin
ilk **tüp bebeği** 18 Nisan 1989’da bu merkezde
dünyaya geldi.



Ece okar

Türkiye'nin ilk tüp
bebeği Őimdi
Harvard'da

18 Nisan 1989'da Türkiye'nin ilk
tüp bebeği olarak dünyaya gelen Ece
Çokar, bugün 27 yařında.
Harvard'da hukuk eęitimi gören
Ece, annesiyle avukatlık yapıyor.



İlk Vaka



Lesley ve John Brown

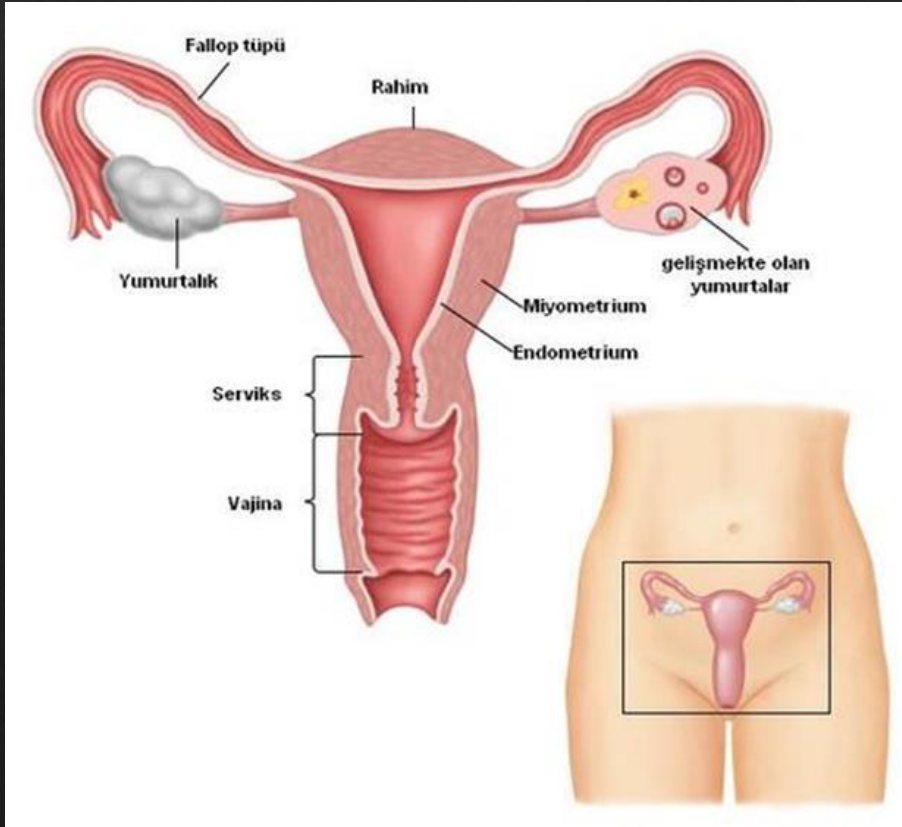
Dokuz yıldır bebek sahibi
olamıyorlardı

Lesley Brown'un Fallop tüpleri
tıkalıydı

10 Kasım 1977'de IVF uygulandı

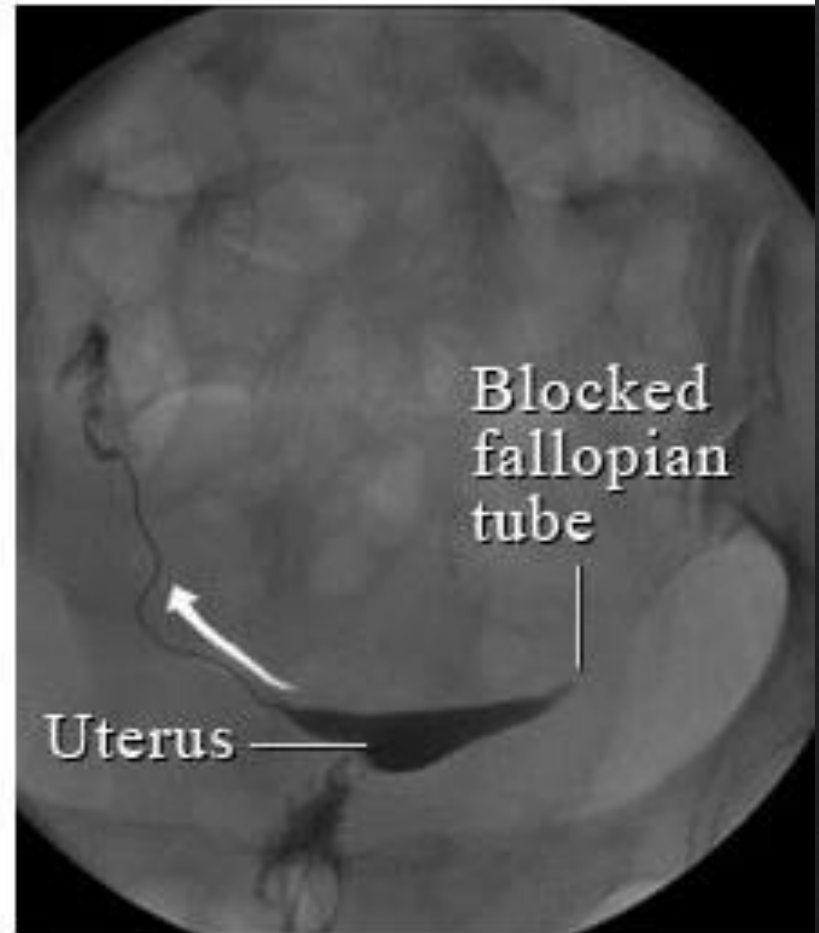
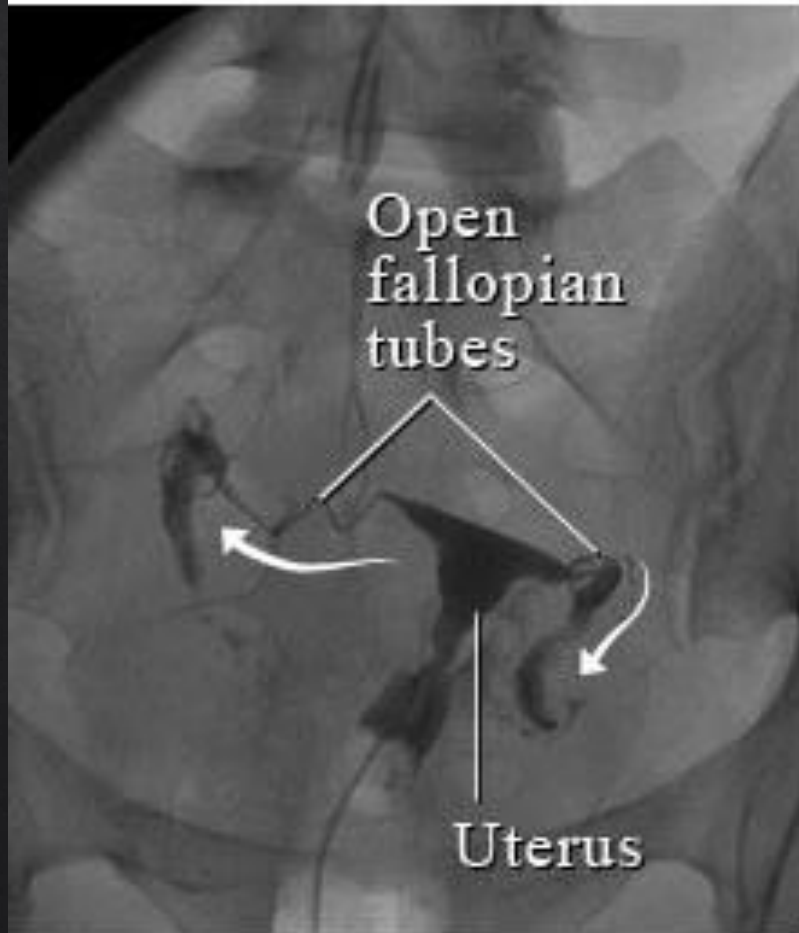


Histerosalpingografi (HSG)

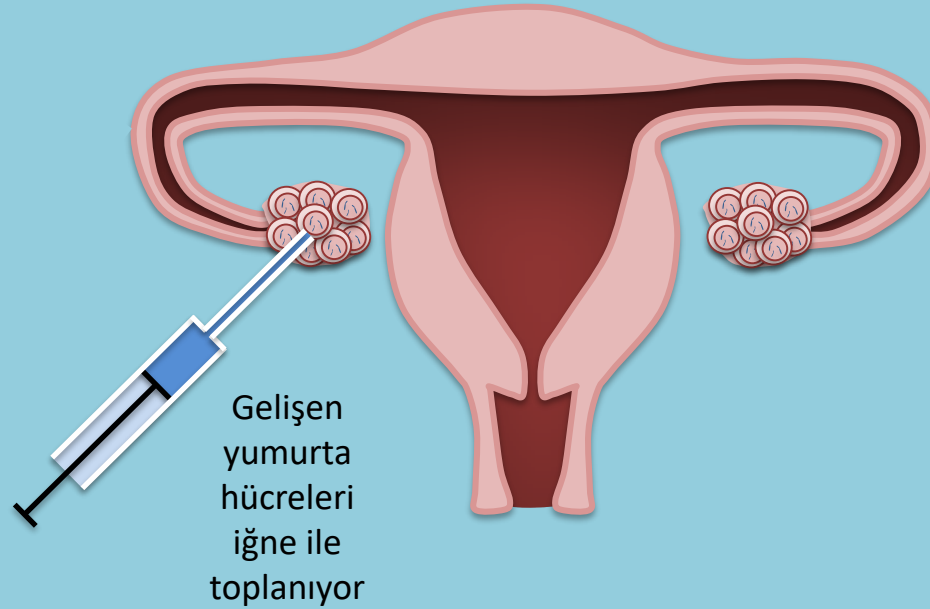


Tubal Faktör

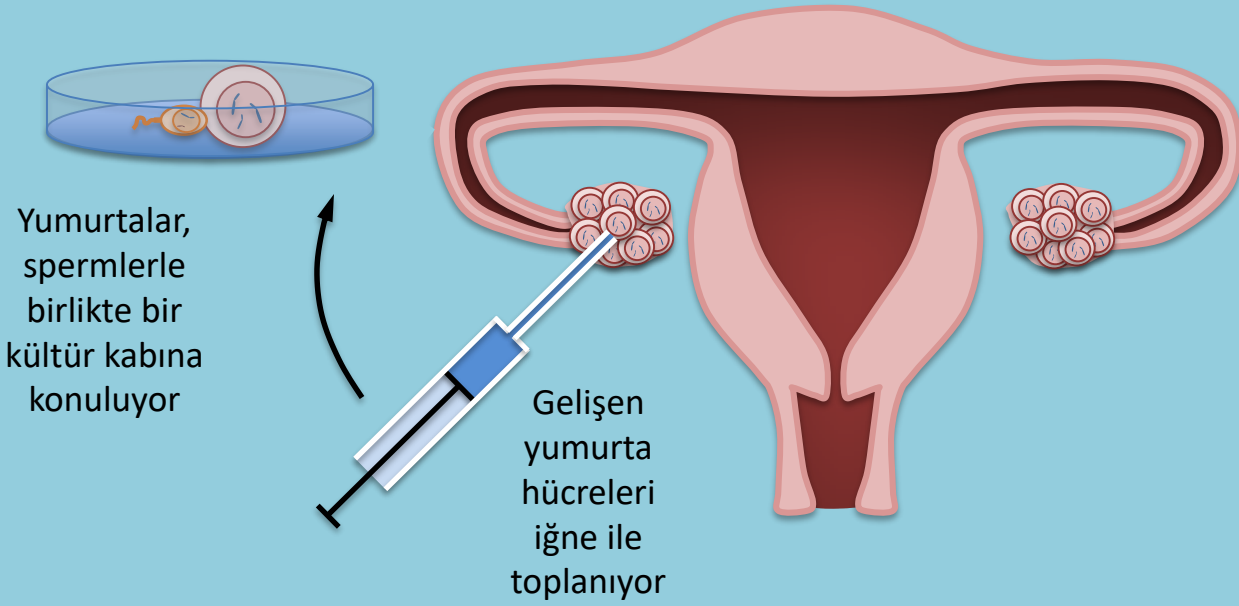
Histerosalpingografi (HSG)



Dışarıdan hormon verilip yumurta hücrelerinin
normalden daha çok sayıda gelişmesi sağlanıyor
(10-15 gün)

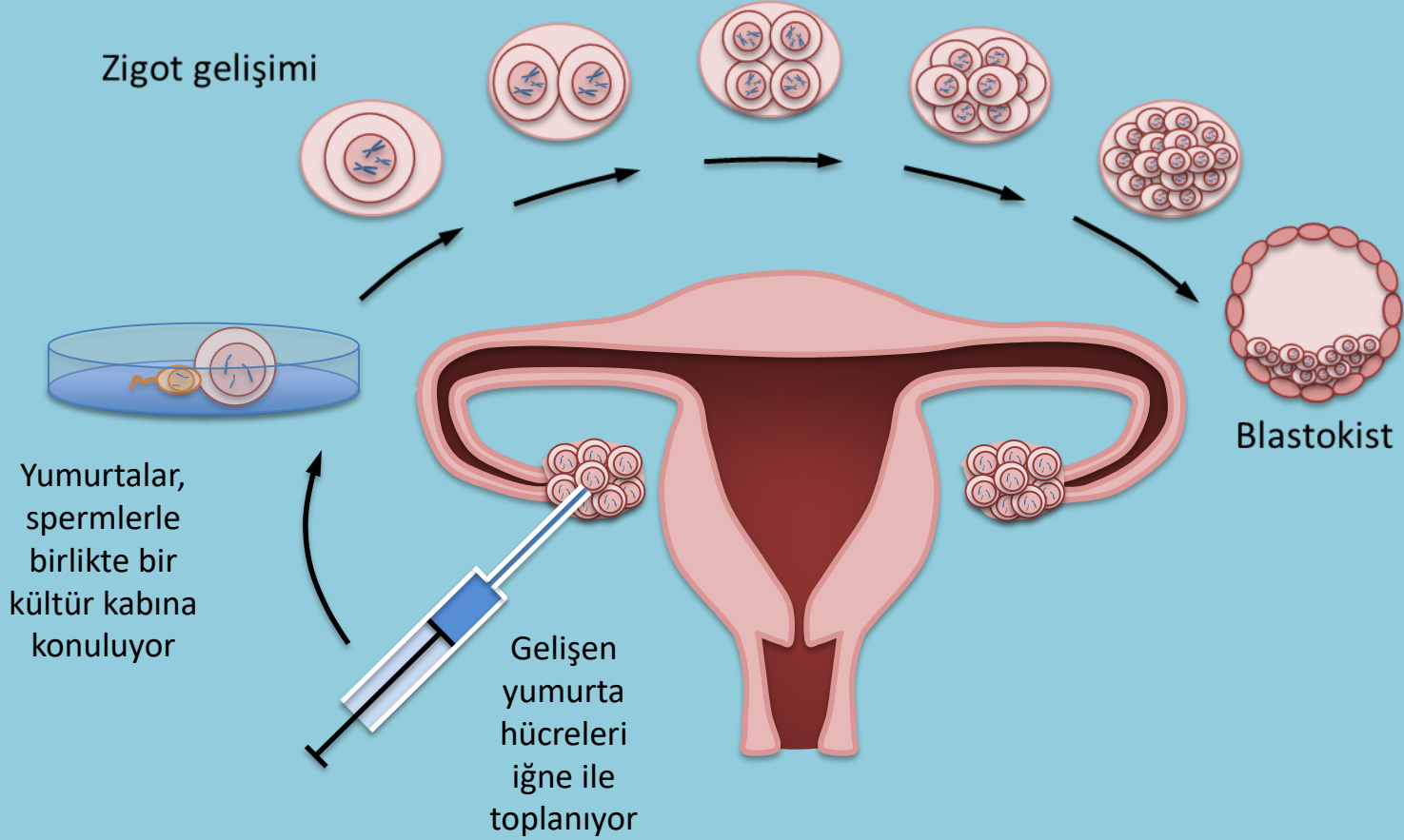


IVF-yumurta toplama



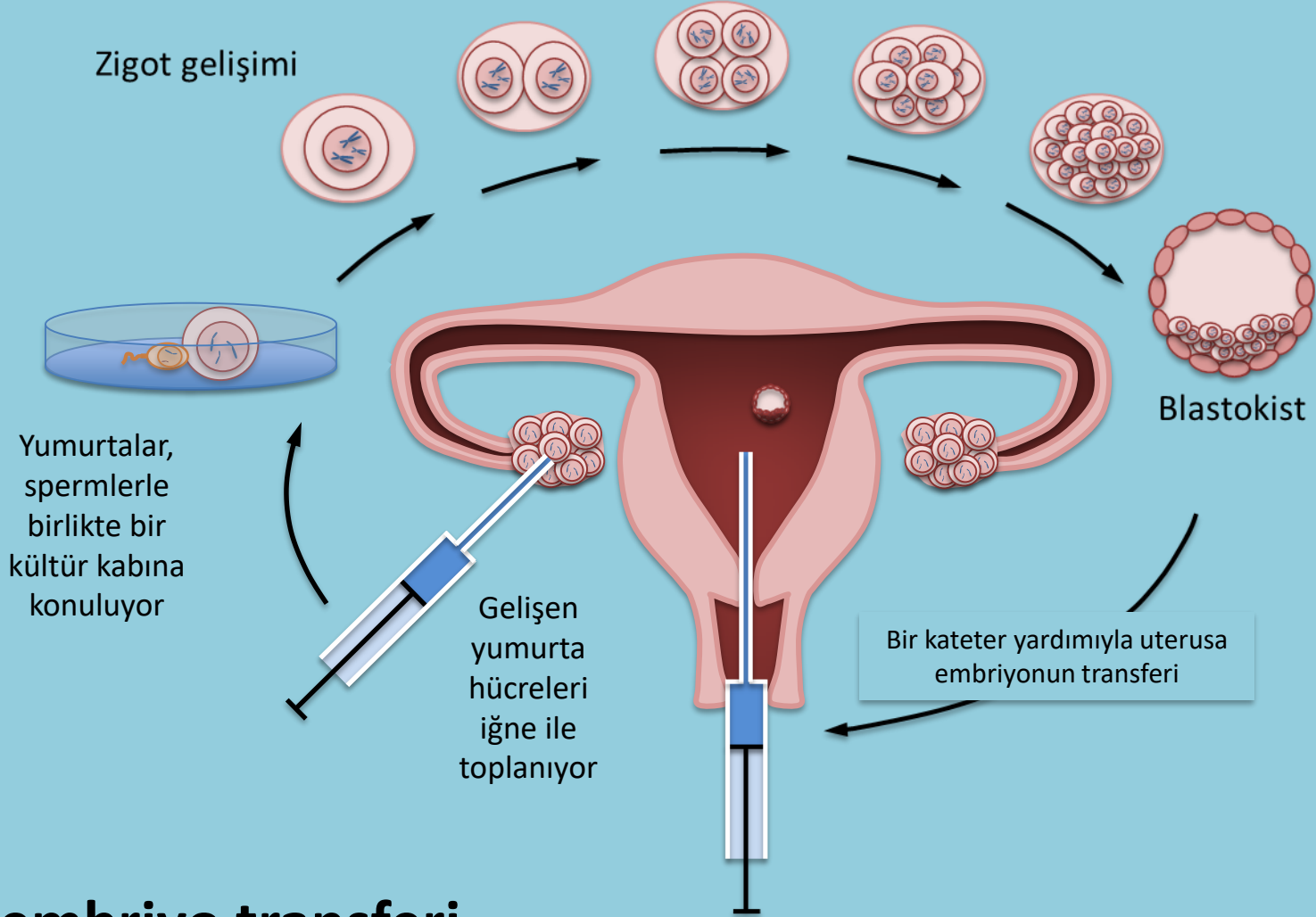
IVF-klasik IVF

Embriyonun 2-5 gün süreyle in-vitro kültürü



IVF-embriyo kültürü

Embriyonun 2-5 gün süreyle in-vitro kültürü



IVF-embriyo transferi



1978

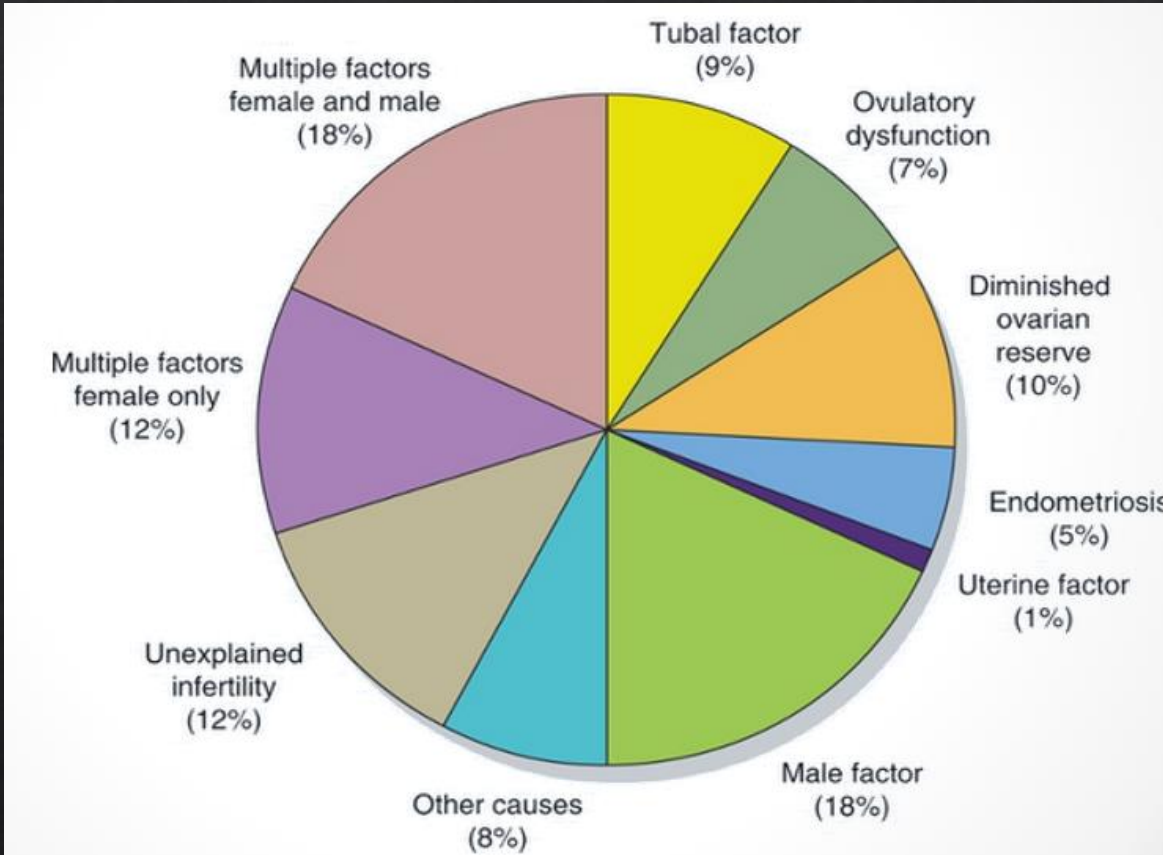


Natalie Brown – 1982
IVF ile doğan 40. bebek oldu



Natalie Brown
– IVF ile
doğan ve
doğum yapan
ilk kişi (1999)
(Doğal yoldan
gebelik)

IVF ENDİKASYONLARI



Kadın: %35
Erkek : %35
Her ikisi de: %18
Açıklanamayan: %12

Erkeğe bağı faktörler

◆ Endokrin Bozukluklar

- ◆ Hipotalamik disfonksiyon (Kallmann S.)
- ◆ Hipofizer yetmezlik (tümör, rad., cerrahi)
- ◆ Hiperprolaktinemi, Adrenal hiperplazi
- ◆ Eksojen androjenler, Tiroid hastalıkları

◆ Anatomik bozukluklar

- ◆ Vas deferensin konjenital yokluğu
- ◆ Vas deferensin obstruksiyonu
- ◆ Ejekülatör sistemin konjenital anomalileri

Erkeğe bağlı faktörler

◆ Anormal Spermatogenez

- ◆ Kromozomal anormallikler
- ◆ Kabakulak orşiti, Kriptorşidizm, Varikosel
- ◆ İlaç veya radyasyona maruz kalma

◆ Anormal Motilite

- ◆ Silya yokluğu (Kartegener sendromu)
- ◆ Varikosel, Antisperm antikor

◆ Seksüel Disfonksiyon

- ◆ Retrograd ejakülasyon, İmpotans (ED), Libido eksikliği

Kadına bağlı faktörler

◆ Tubal faktör

- ◆ Fallop tüplerinin bilateral tıkalı olması

◆ Anatomik bozukluklar

- ◆ Uterin anomaliler, gelişim bozuklukları
- ◆ Myom varlığı


◆ Ovulatuvar bozukluklar

- ◆ Yumurta gelişimi var ancak ovaryumdan atılmıyor – Polikistik over sendromu

◆ Endometriyozis

SART

← → ↻ 🏠 Güvenli | <https://www.sartcorsonline.com/Predictor/Patient> ☆ Uygulamalar ★ Bookmarks Welcome to Facebook maps - Google'da Ara Favorilerim Google Maps Wikipedia, the free en Google Translate Home - PubMed - NC » | Diğer yer işaretleri



Society For Assisted
Reproductive Technology

What are my chances with ART?

While more models are coming soon, this model includes sequential transfers of fresh embryos only, no frozen transfers.

Welcome to the SART Patient Predictor. SART has developed this predictor based on nearly 500,000 cycles of therapy to more than 320,000 women throughout the United States since 2006^{1,2}. This calculator is meant to help you understand your chances of having a live birth, based on your personal situation. The answers to the following questions influence the likelihood that the IVF treatment will be successful. Some of the answers you may know — like your height and weight. Other answers — such as the diagnosis of the cause of infertility — will depend on whether or not you have been seen by a physician, and may change during your course of treatment. The calculations from this Patient Predictor assume that you have not had prior IVF treatment.

Background and Reproductive History

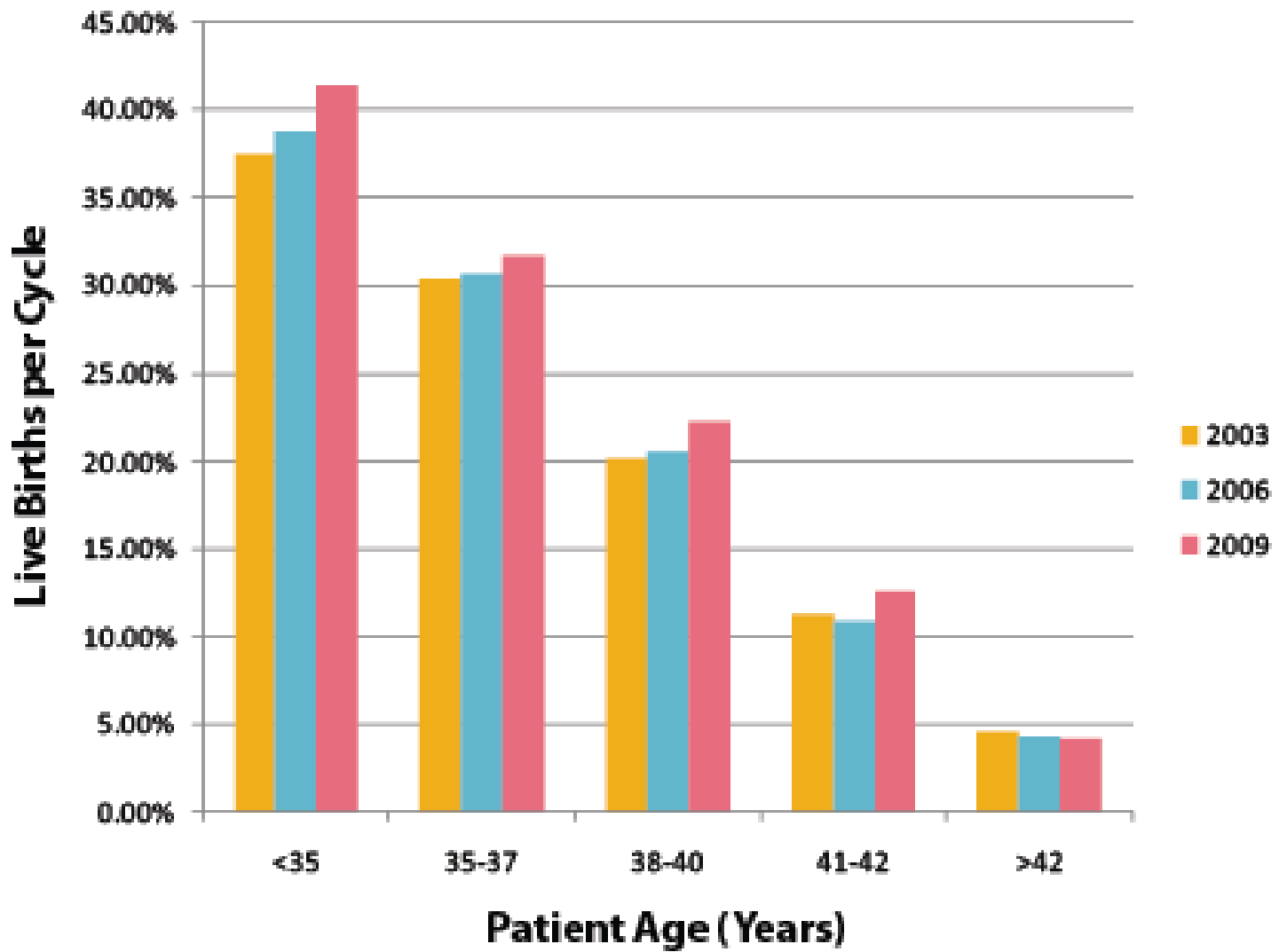
How old are you?

How tall are you?
 feet inches feet meters

How much do you weigh?
 lbs lbs kgs

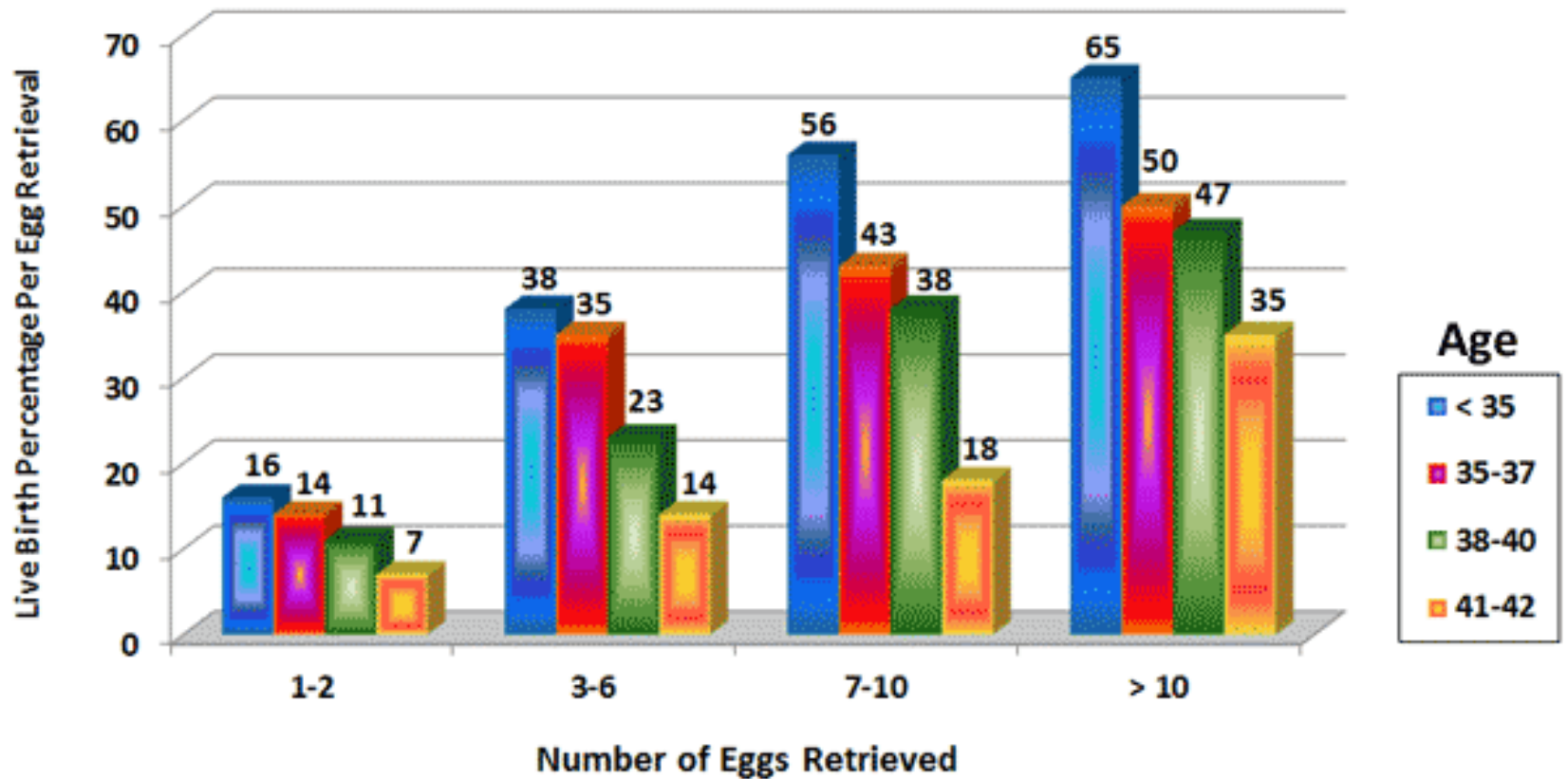
How many prior pregnancies have you had? ⓘ

How many prior full-term (>= 37 weeks) births have you had? ⓘ

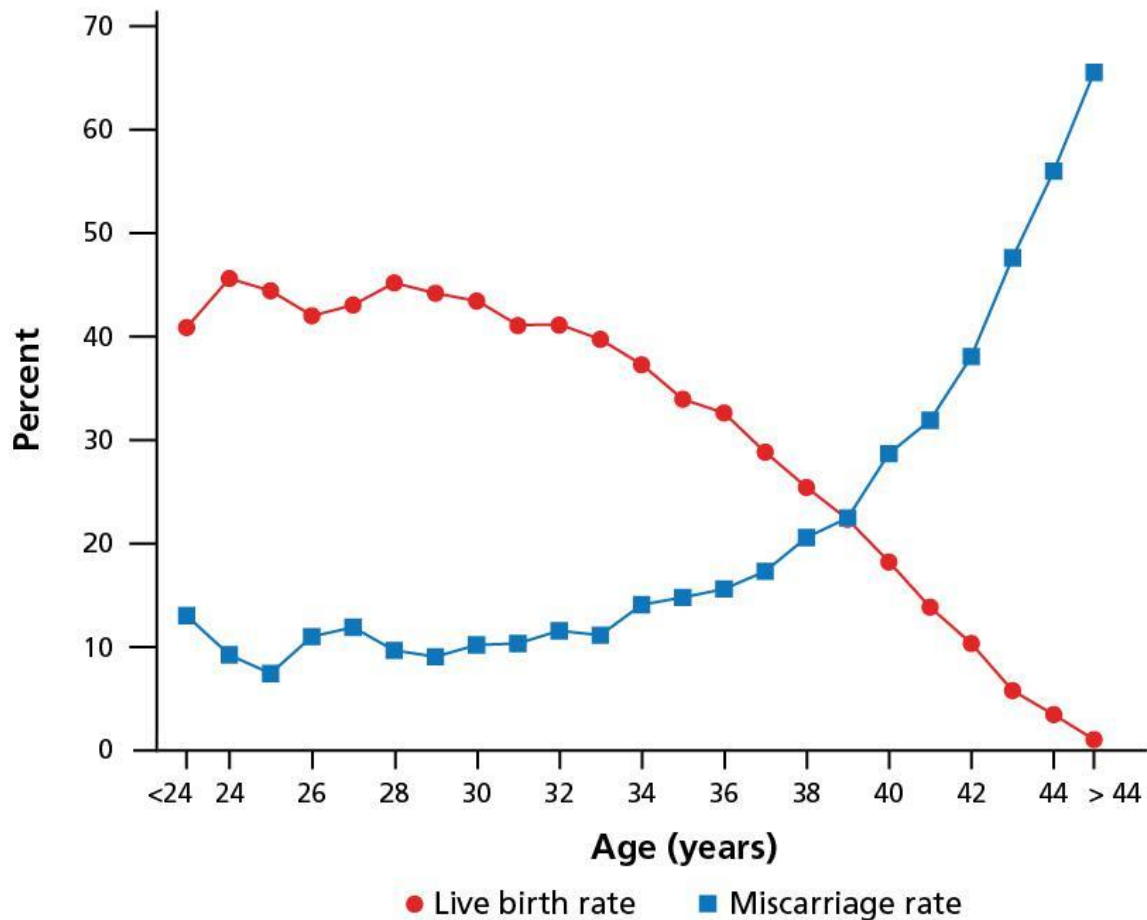


Live Birth Rate Per Egg Retrieval by Number of Eggs and Age

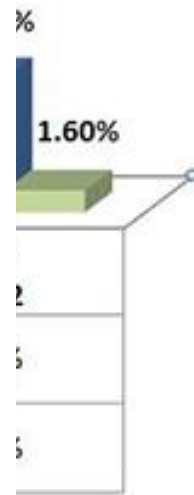
Jan 2001 - June 2009, 2043 Egg Retrievals



Percentages of ART Cycles Using Fresh Nondonor Eggs or Embryos That Resulted in Live Birth and Miscarriage, by Age of Woman (U.S. 2010).



■ % of Cycles in Pregnan
 ■ % of Cycles in Live Bir



Adapted from: Centers for Disease Control and Prevention, American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology. 2010 *Assisted Reproductive Technology National Summary Report*. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services; 2012.

PRENATAL TANI YÖNTEMLERİ

Tüm çiftlerin konjenital anomalili çocuk sahibi olma olasılığı %3 tür

AMAÇ

- ◆ Gebeliği tespit etmek
- ◆ Gelişen Fötüs için olası riskleri belirlemek
- ◆ Doğumda oluşabilecek komplikasyonları önceden belirlemek
- ◆ Gebeliğin devamına yada sonlandırılmasına karar vermek
- ◆ Sonraki gebelikleri etkileyebilecek durumları tespit etmek

YÖNTEMLER

- ◆ MATERNAL SERUM TARAMA TESTLERİ
- ◆ ULTRASONOGRAFİ
- ◆ AMNİYOSENTEZ
- ◆ KORİYON VİLLUS BİYOPSİSİ

MATERNAL SERUM TARAMA TESTLERİ

ÜÇLÜ TEST (triple test)

MSAFP + hCG + E3 bakılır

beraberce değerlendirilir

◆ Alfa Feto Protein

Fötüs Karaciğeri tarafından salgılanır

Erişkindeki albümine karşılıktır

gebelik ilerledikçe anne kanında yükselir (MSAFP)

16-18. haftalar arasında hassas

◆ hCG (human chorionic gonadotrophin)

Plasentadan sinsityotrofoblastlardan salgılanır

14. haftada en yüksek giderek azalır

◆ Estriol (E3)

Fötüs Adrenal bez korteksinden salgılanır plasentada

metabolize ederek östriol oluşur

DÖRTLÜ TEST

(quadruple test)

Üçlü teste ek olarak

İnhibin A da ölçülür

Fötüs ve plasenta tarafından
salgılanır



Nöral tüp defekti

Down sendromunda

hCG ve İnhibin A
E3 ve MSAFP

YÜKSEK
DÜŞÜK

NÖRAL TÜP DEFECTİ
Amniyotik Sıvıda'da

MSAFP

YÜKSEK
YÜKSEK

ULTRASONOGRAFİ

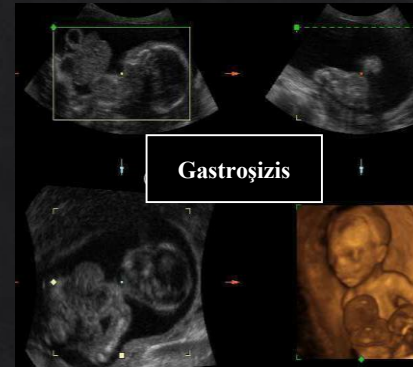
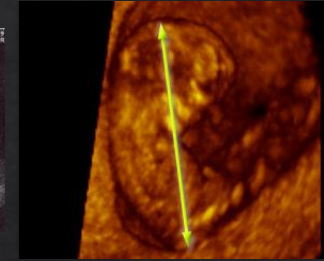
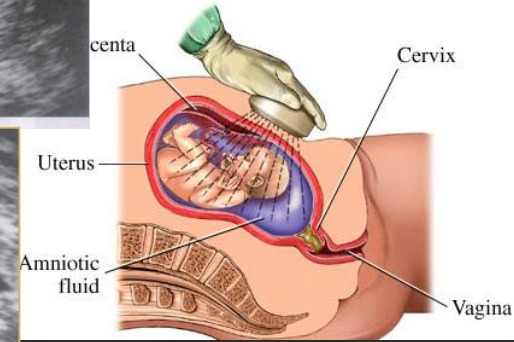
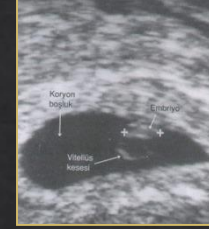
- ◆ Non-invaziv ve güvenli %80 sıklıkta kullanılır
- ◆ TRANS ABDOMİNAL/TRANSVAJİNAL yolla

- ◆ 2 boyutlu yada 3 boyutlu
- ◆ Gebelik kesesi en erken 6.haftada görülebilir
- ◆ Fötüs yaşı ve büyüme takip edilir

5-10 haftalar arasında Crown-rump uzunluğu ölçümü

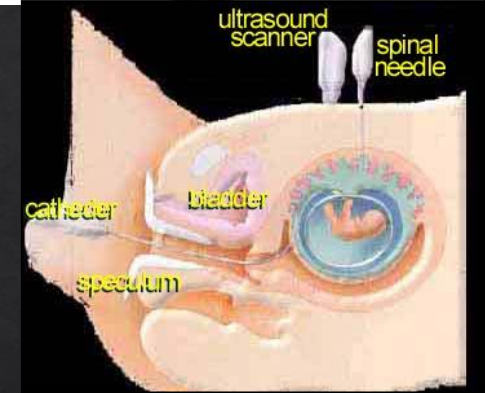
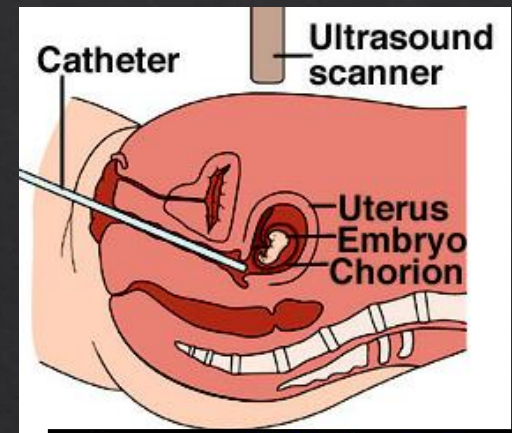
10 haftadan sonra Bipariyatal çap,
femur uzunluğu,
Karın çevresi ölçümü

- ◆ Uterusun durumu, Plasental yerleşim Amniyotik sıvı miktarı
- ◆ Çoğul gebelik, Fötal pozisyon, cinsiyet belirlenebilir
- ◆ Konjenital anomaliler (16-20. haftalar)
- ◆ Nöral tüp defektleri (anensefali, spina bifida)
- ◆ Karın duvarı defektleri (omfalosel, Gastroşizis)
- ◆ Kalp defektleri
- ◆ Yüz defektleri (yarık damak/dudak)



KORİYON VİLLUS BİYOPSİSİ (CVS Chorionic villus sampling)

- ◆ Trans abdominal / Transvajinal yolla plasentaya doğru ilerletilen iğne yardımıyla 5-30mg koriyon villus doku örneği alınır
- ◆ Gebeliğin 10-13. haftalarda yapılır
En erken 9.haftada yapılabilir
- ◆ Villus ortasındaki embriyonal mezenşim dokusundan fetal hücreler elde edilir
- ◆ Çok sayıda hücre elde edilir 2-3 günlük kültür süresi yeterlidir.
Hızlı sonuç alınır
- ◆ Kromozom analizi karyotip cinsiyet tayini yapılır
- ◆ İnvaziv bir tekniktir Riskli gebeliklerde yapılır
- ◆ Fötüs kaybı amniyosenteze göre iki kat yüksektir %1
- ◆ Fetal doku yerine anneye ait doku örneği alınabilir
ve bu durumda yanlış sonuç verir



AMNİYOSENTEZ

◆ Transabdominal yolla amniyon boşluğuna ilerletilen iğne yardımıyla 20-30ml amniyon sıvısı alınır

◆ Gebeliğin 15-20. haftalarında yapılır (yeterli amniyon sıvısı nedeniyle)

◆ 13hafta < Yapılırsa club ayak deformitesi oluşabilir

◆ Amniyon sıvısı

◆ Biyokimyasal (Alfa Föto Protein bakılır
Nöral tüp defektlerinde yüksektir)

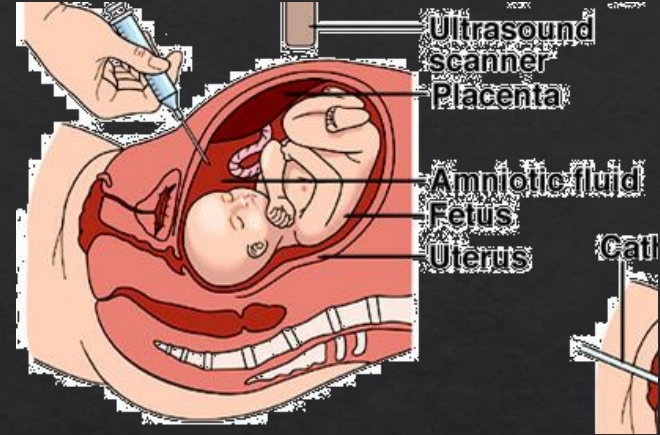
◆ Amniyotik hücreler kültür edilir

Kromozom analizi karyotip cinsiyet tayini

◆ Kültür süresi uzundur 8-14 gün

(elde edilen hücre sayısı az) Tanı gecikebilir

◆ İnvaziv bir tekniktir Fötüs kaybı %0,5



DOĞUM DEFEKTLERİNİN ÖNLENMESİ

Pek çoğu önlenebilir

İYOT DESTEĞİ Tuza/suya iyot eklenmesi
KRETENİZİM'e bağlı mental
retardasyon ve kemik deformitelerini önler

MATERNAL DİYABET metabolik kontrolü

FOLİK ASİT (FOLAT) DESTEĞİ

Nöral tüp defektlerini
(Anensefali, Spina bifida oluşumunu önler)

ALKOL ALIMININ ENGELLENMESİ

**GEBELİĞİN TÜM EVRELERİNDE İLAÇ
ALIMININ ENGELLENMESİ**

VİTAMİN A ALIMININ ENGELLENMESİ

(Kistik akne tedavisi için oral/Topikal)

GEBELİĞİN SONLANDIRILMASINA GEREK KALMADAN DOĞUM DEFEKTLERİNİN ÖNLENMESİ

PREİMLANTASYON GENETİK TANIYLA MÜMKÜN OLABİLİR

Uterus endometriyuma tutunmadan önce gelişmekte olan embriyonda varolan genetik bozukluklar tespit edilir

Yardımla üreme tekniklerinin uygulanması gereklidir

Bu teknikler oldukça pahalıdır

PREİMPLANTASYON GENETİK TANI ENDİKASYONLARI

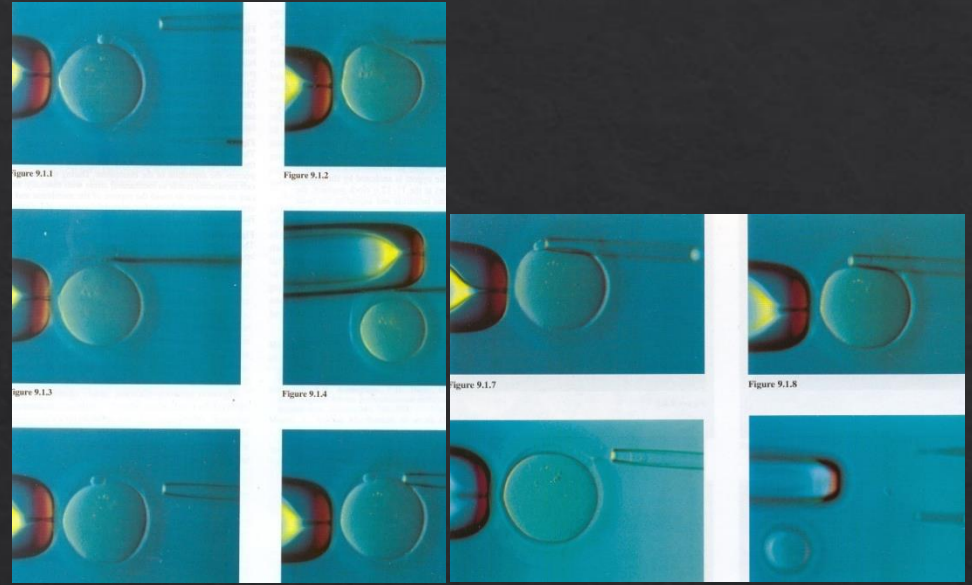
- ◇ İlerlemiş kadın yaşı
- ◇ Ağır erkek faktörlü infertilite
- ◇ Ebeveynlerden birinde yada her ikisinde anormal karyotip varlığında
- ◇ Tek gen için taşıyıcılık olanlarda
- ◇ Tekrarlayan düşüklerde

Preimplantasyon Genetik tanı için
iki yaklaşım var

- ◇ EMBRİYON BİYOPSİSİ
3-5. gün embriyondan 1-2 blastomer
alınarak incelenir
- ◇ 1. Ve 2. KUTUP CİSİMCİKLERİ
alınarak incelenir

PREİMLANTASYON GENETİK TANI (PGD)

1. ve 2. KUTUP CİSİMCİĞİ BİYOPSİSİ

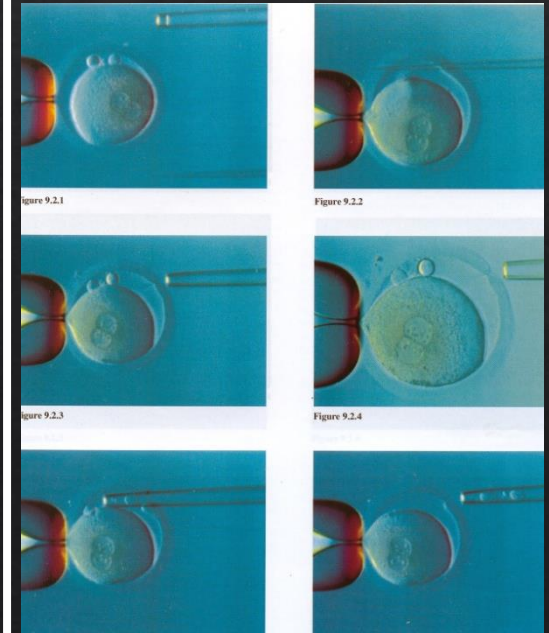


Ovositte 1. mayoz bölünme sonrasında kromozomların bir kısmı kutup cisimciğiyle birlikte perivitellin aralığa atılır.

1.Kutup cisimciği biyopsisiyle paternal olarak geçiş gösteren genetik defektler döllenme sonrası ve yarıklanma sırasında oluşan genetik defektler anlaşılabilir.

Genetik tanı için daha doğru sonuçların alınabilmesi için 1. ve 2. kutup cisimciği beraber incelenmelidir.

Bu yolla 2. mayoz bölünmede oluşabilecek kromozom anomalileride tanımlanabilir.



Pre-implantasyon genetik tanı



- Embriyo biyopsisi
- FISH, CGH, PCR, NGS yöntemleri
- Tekrarlayan düşükler
- Bilinen genetik hastalıklar
- İleri kadın yaşı
- HLA uyumlu kemik iliği verici kardeş

Çocuk da yapın, kariyer de...

Chance of realisation	1-child family	2-child family	3-child family
Without IVF			
50%	41	38	35
75%	37	34	31
90%	32	27	23
With IVF			
50%	42	39	36
75%	39	35	33
90%	35	31	28

**İlginiz için
Teşekkür ederim...**



2012 itibariyle 5 milyon IVF bebeği