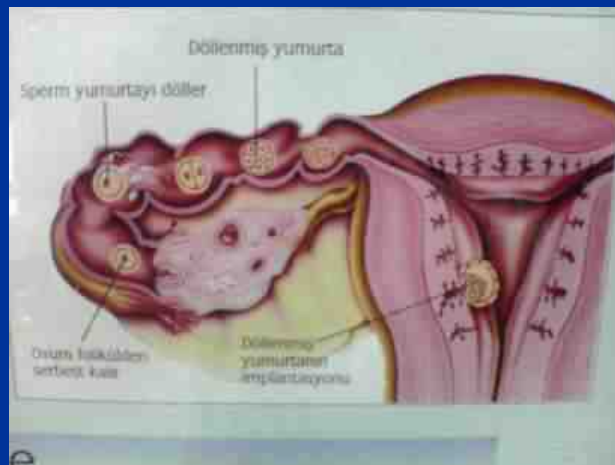
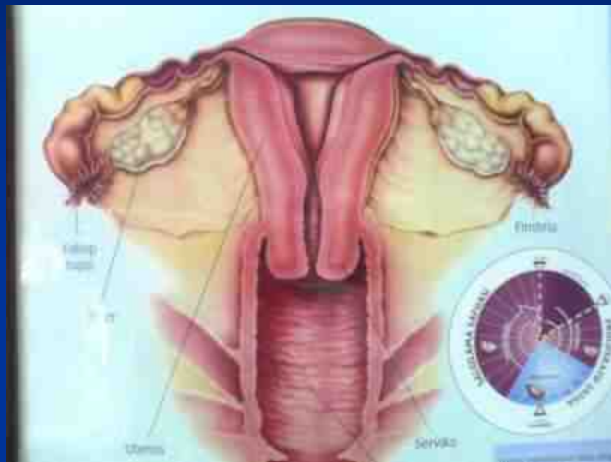


Tedavi gebeliklerinde takip ve problemler

Prof.Dr.Ali Acar

N.E Ünv. Meram Tıp Fakültesi



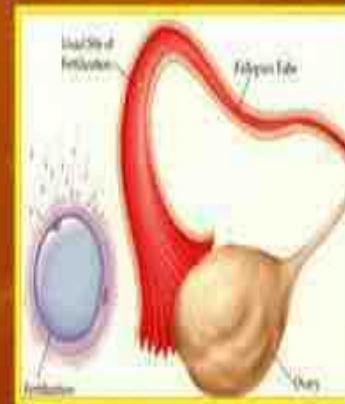


In Vitro Fertilization

In Vivo

vs.

In Vitro



- İsveç 1/50
- Avustralya 1/60
- ABD 1/80

ART Gebelikleri

- 15-44 yaş arası kadınların % 11.9'u infertilite servislerine başvurmakta.
- ART tedavisi ile doğan bebek 3 500 000
- İngiltere'de 1992 → % 0.5
2006 → % 1.7

Chandra et al. Vital Health Stat 2005

Williams et al. Ultrasound Obstet Gynecol 2010

http://www.hfea.gov.uk/docs/Latest_long_term_data_analysis_report_91-06.pdf



ART Yöntemiyle Doğan Bebeklerde Sađlık Riskleri var

mı?

- Çoğul gebelik ve doğum
- Prematurite
- Perinatal mortalite ve morbidite
- Dođumsal anomaliler
- Gelişimsel bozukluklar
- İmprintleme problemleri
- Çocukluk çağı kanserleri

Kromozomal Anomali Açısından Kimler Riskli ?

- İleri Anne Yaşı
- Anoploidi Hikayesi
- Ebeveynlerde Translokasyon
- Anormal biokimyasal test
- USG'de patolojik bulgu

Prenatal Tanı Yöntemleri

- I Non İnvaziv Yöntemler
 - Üç boyutlu USG
 - Obstetrik USG (ayrıntılı USG)
 - Biokimyasal Testler
- II İnvaziv Yöntemler
 - Amniosentez
 - Koryon villus biopsisi
 - Kordosentez
 - Fetal doku biopsisi

BIOKİMYASAL TESTLER

■ I. Trimester Tarama Testleri

- PAPP A (Pregnancy Associated Plasma Protein A)
- PAPP A ve Serbest Beta HCG
- PAPP A, Serbest Beta HCG ve Nukkal Kalınlık

■ II. Trimester Tarama Testleri

- Alfa fetoprotein (AFP)
- Beta HCG
- Estriol (E3)

USG ZAMANLAMASI

A

- İlk üç ay (11-14)
- Birinci üç ay tarama testi
- Birinci üç ay sonografik değerlendirme

B

- İkinci üç ay ayrıntılı USG
- Anomaliler
- Sonografik belirteçler
- Ekokardiyografi
- Doppler USG

10-14 Haftada Kromozomal Defektlerin Sonografik Markerları

- Nukkal Kalınlık
- Nazal Kemik
- Maksiller Uzunluk
- Duktus venosus doppleri
- Brakisefali
- Kulak uzunluđu
- Femur uzunluđu
- Humerus uzunluđu
- Fetal kalp hızı
- CRL
- Megacistis
- Tek umbilikal arter

Genel Hasta Populasyonlarında Nokal Kalınlık alışmaları

- NT'nin 3,4,5,6 mm olması sadece anne yaşıyla karşılaştırıldığında , 3,18,28,36 kat daha fazla Kromozal anomali insidansında artış gözlenir.







r, unner dr a acar

RAB 2-5L/08

MI 1.1

S.U MERAM TIP FAK.KADIN DOGUL

40039-08-03-07-13 GA=10w6d

2.9/8.8cm / 37Hz

Tls 0.3

07.03.2008 14:02:21

1. Trim.
Har-high
Pwr 100 %
Gn 2
C7 / M5
P4 / E3
SRI II 3



NT

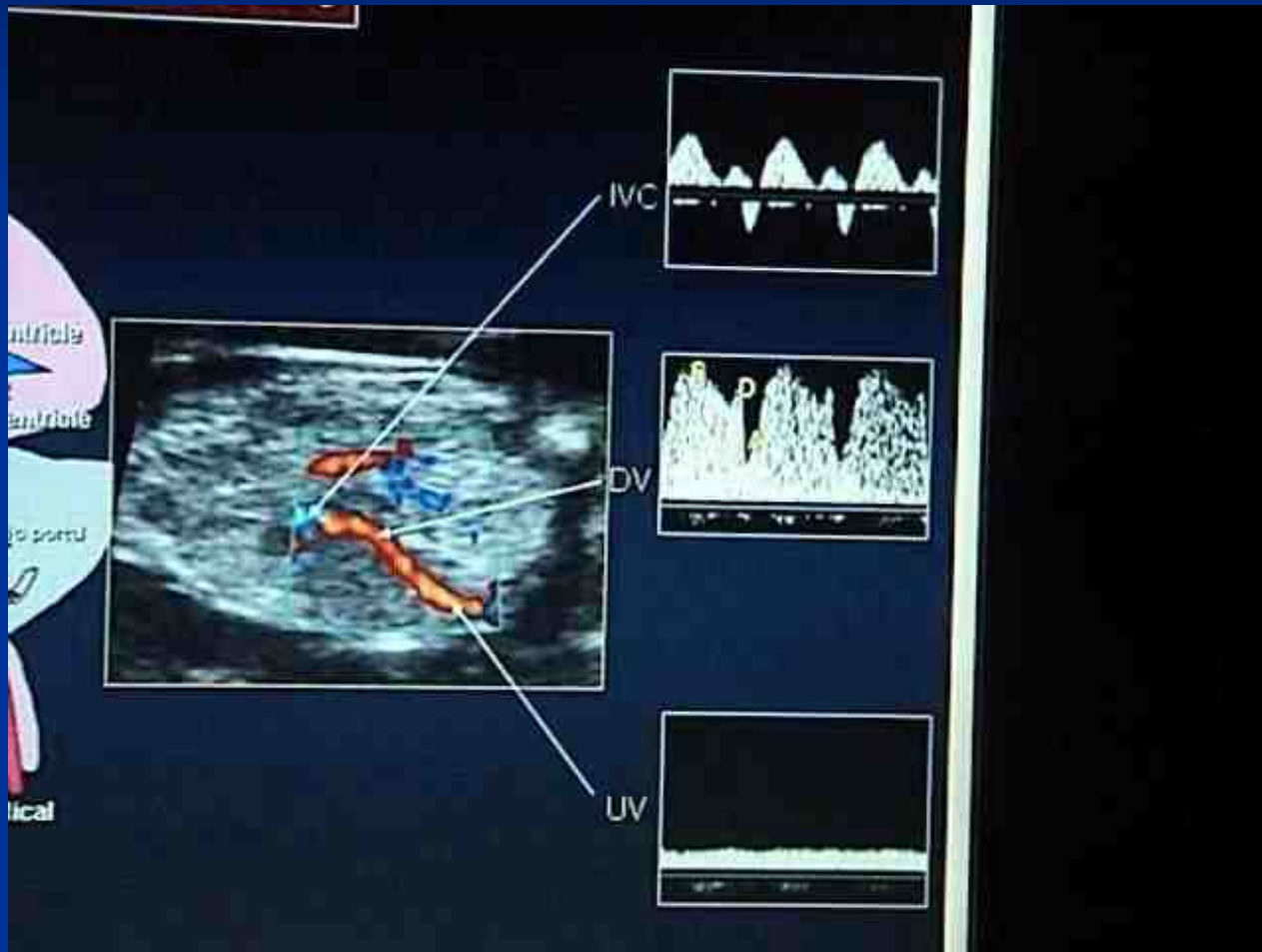
x a zari

NT 0.84mm





11-14. Hafta Duktus Venosus Akımı



Minör Anomalilerde Risk Artışı

<u>USG BULGUSU</u>	<u>Risk Artış Hızı</u>
Nukkal Kalınlık	25,76
Hidronefroz	2,46
Nazal Kemik	50.0
Hiperekojen barsak	1,82
Koroid Pleksus kisti	1,87
NORMAL USG	0,17

Viore et al

Çoğul Gebeliklerde Riskler

Fetal

- Abortus
- Prematürite
- Kongenital anomaliler
- İUGG
- Transfüzyon send

Maternal

- Preterm doğum
- Preeklampsi
- Vaginal kanama
- Anemi
- Hidramnios

S.Ü Tıp 3 yıllık Çoğul Gebelik

- 251 İkiz
 - * 186 Tedavi Gebeliği
 - * 65 Spontan Gebelik

- 32 Üçüz
 - * 29 Tedavi Gebeliği
 - * 2 Spontan Gebelik

- 23 Dördüz
 - * 24 Tedavi Gebeliği
 - * 1 Spontan Gebelik

- 7 Beşiz
 - * 7 Tedavi Gebeliği
 - * 0 Spontan Gebelik

- 1 Altız
 - * 1 tedavi gebekiği
- 1 yediz
 - * 1 tedavi gebeliği

N.E.Ünv.Meram Tıp Redüksiyon

	N	20haf.altı %	20-28hf%	29haf.uzer%
Üçüz	7	1(14.2)	1(14.2)	5(71.4)
Dördüz	41	8(19.5)	5(12.1)	28(69.3)
Beşiz	3	1(33.3)	-	2(66.6)
Altız	1	0	0	1
Yediz	1	0	0	1
Toplam	53	10(%18.8)	6(%11.3)	37(%69.6)

ART GEBELİKLERİ

IUGR

OR: 1.59

Erken doğum

< 33 hafta

OR: 2.99

< 37 hafta

OR: 1.93

Düşük doğum ağırlığı (1,500 g)

OR: 3.78

İntra uterin ölüm

OR: 2.40

Angelman sendromu ve Beckwith-Wiedemann sendromu

Jackson RA, Obstet Gynecol 2004, Halliday J, Am J Hum Genet 2004,
Wennerholm , 2000, Anthony 2002, Hansen 2005, Klemetti 2005,
Kallen 2005, Schieve 2004; Jackson 2004, Helmerhorst 2004



ART Gebelikleri & Doğum Defektleri

İlk kez 1987'de Lancaster NTD ve büyük arterlerin transpozisyonu oranının ART bebeklerinde beklenenden daha yüksek olduğunu bildirdi.

Lancaster P. Lancet 198



ART Gebelikleri & Doğum Defektleri

Bu konuda tartışmalar başladı.

Barlow, 2002; Lambert, 2002; Mitchell, 2002; Schultz and Williams, 2002; Winston and Hardy, 2002; Kovalevsky et al., 2003; Powell, 2003

ART Gebelikleri & Doğum Defektleri

IVF ve/veya ICSI ile konjenital malformasyon riskinde artış yoktur.

Spesifik riskler başta olmak üzere (hipospadias ve diğer genito üriner defektler, nöral tüp defektleri, yarı damak dudak, gastroentestinal defektler, kas iskelet sistemi defektleri, kromozomal defektler ve kardiyovasküler defektler) konjenital anomaliler artmakta.

Lambalk et al. Fertil Steril 2001,
Olivennes et al. Hum Reprod 1993,
Strömberg et al. Lancet 2002,
Bonduelle et al. Hum Reprod 1996,
Bonduelle et al. Hum Reprod 1999,
Bonduelle et al. Hum Reprod 2002

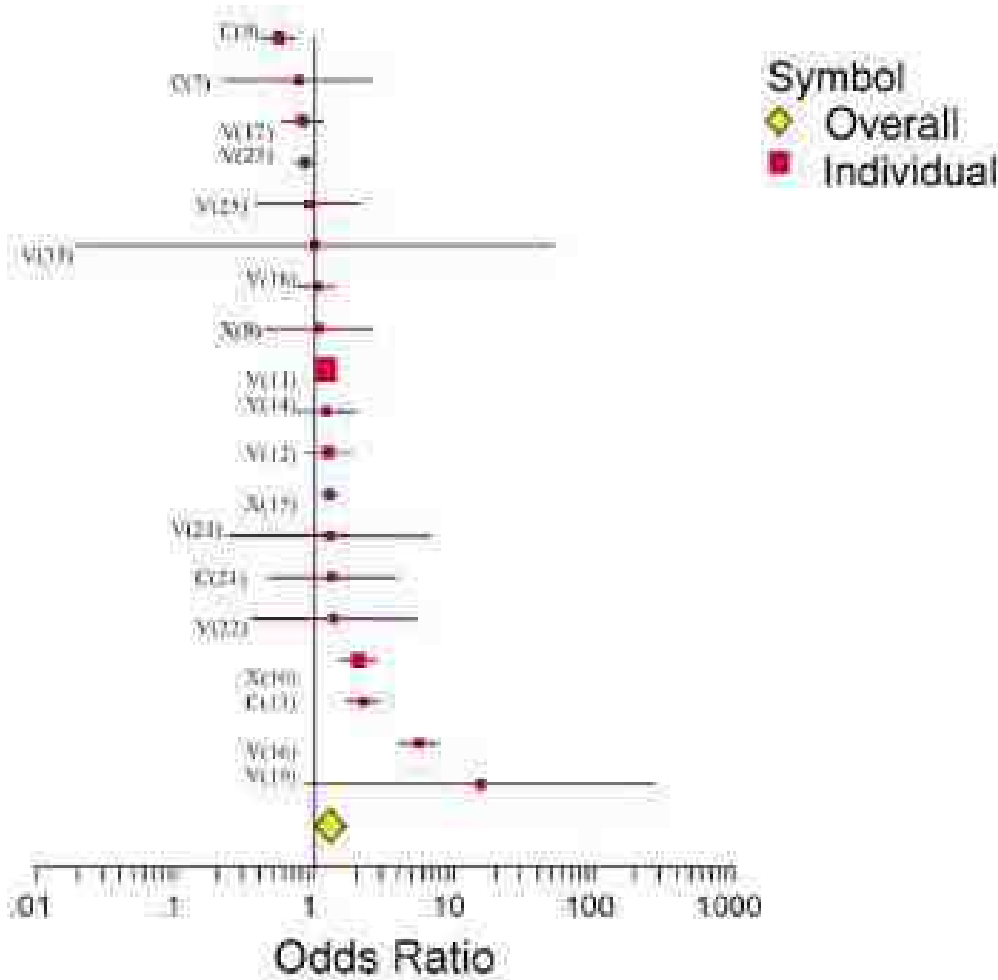
Katalinic et al Fertil Steril 2004, Schieve et al. Obstet Gynecol 2004, Ericson et al. Hum Reprod 2001, Lancet 1999, Hansen et al. N Engl J Med 2002, Olson et al. Fertil Steril 2005, Klemetti et al. Fertil Steril 2005, Zhu et al. BMJ 2006, Reefhuis et al Hum Reprod 2009, El-Chaar et al. Fertil Steril 2011

Anne yaşı, parite, infertilite süresi ve sigara gibi parental özelliklere göre düzeltme yapılınc ART ile artan konjenital malformasyon riski ortadan kalkıyor.

Kallen et al. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2005

ART Gebelikleri

Forest Plot of Odds Ratio



2 meta analize göre
ART gebeliklerinde
bebeklerin majör
malformasyon riski
% 30-40 daha fazla.

Hansen et al. Hum Reprod 2005, Rimm
et al. J Assist Reprod Genet 2004

ART Gebelikleri

- İsveçte ART ile doğan 16 280 çocuğun kayıtlarının incelendiği çalışmada konjenital malformasyon oranı aynı süre içinde doğan ve rastgele seçilmiş bebeklere göre % 42 fazla.

Kallen et al. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2005

- Kayıt sistemine göre retrospektif kohort çalışmada malformasyon oranı OR:1.3

Olson et al. Fertil Steril 2005

ART Gebelikleri

Tüm konjenital
anomalilerin bir arada tek
bir grup olarak ele alınması
spesifik defektleri veya
defekt tiplerini
maskeleyebileceđi için
çalıřmalarda alt gruplar ile
ilişki araştırılmış.

THE RISK OF MAJOR BIRTH DEFECTS AFTER INTRACYTOPLASMIC SPERM INJECTION AND IN VITRO FERTILIZATION

MICHELE HANSEN, M.P.H., JENNIFER J. KURINCZUK, M.D., CAROL BOWER, M.B., B.S., PH.D., AND SANDRA WEBB, PH.D.

N Eng J Med 2002

TABLE 4. PREVALENCE OF MAJOR BIRTH DEFECTS ACCORDING TO THE ORGAN SYSTEM AFFECTED.*

TYPE OF MAJOR DEFECT	ALL INFANTS					SINGLETONS ONLY				
	ICSI	P	IVF	P	NATURAL CONCEPTION	ICSI	P	IVF	P	NATURAL CONCEPTION
	(N=301)	VALUE	(N=837)	VALUE	(N=4000)	(N=186)	VALUE	(N=527)	VALUE	(N=3906)
	no. (%)		no. (%)		no. (%)		no. (%)		no. (%)	
Any	26 (8.6)	<0.001	75 (9.0)	<0.001	168 (4.2)	18 (9.7)	<0.001	50 (9.5)	<0.001	164 (4.2)
Cardiovascular	4 (1.3)		15 (1.8)	<0.001	24 (0.6)	3 (1.6)		7 (1.3)		24 (0.6)
Urogenital	7 (2.3)		22 (2.6)	0.01	54 (1.4)	5 (2.7)		14 (2.7)	0.03	52 (1.3)
Musculoskeletal	10 (3.3)	0.004	28 (3.3)	<0.001	45 (1.1)	5 (2.7)		20 (3.8)	<0.001	44 (1.1)
Gastrointestinal	3 (1.0)		5 (0.6)		25 (0.6)	2 (1.1)		2 (0.4)		24 (0.6)
Central nervous system	0		3 (0.4)		6 (0.2)	0		2 (0.4)		6 (0.2)
Chromosomal	3 (1.0)	0.05	6 (0.7)	0.03	9 (0.2)	3 (1.6)	0.02	3 (0.6)		9 (0.2)
Metabolic	1 (0.3)		2 (0.2)		4 (0.1)	0		1 (0.2)		4 (0.1)
Other†	2 (0.7)		21 (2.5)	<0.001	25 (0.6)	2 (1.1)		15 (2.8)	<0.001	25 (0.6)

Congenital malformations which occur with increased frequency in ART conceptions compared with spontaneous conceptions

Type of malformation	Approximate OR of increased risk with ART vs. spontaneous conception	Comments
All malformations	1.3–1.5	ICSI and IVF rates similar*
Cardiovascular defects	2–4	Especially cardiac septal defects
Neural tube defects	5	
Facial clefts	2	
Urogenital defects	2–5	Especially hypospadias with ICSI*
Imprinting defects	3–9	Especially Beckwith–Wiedemann syndrome

IVF vs ICSI

- ICSI de zorlanmış sperm seçimi ve enjeksiyonun invasivliği gibi fizyolojik olmayan durumlar sperm DNA sının bütünlüğünü bozabilir.

Menezo et al. J Assist Reprod Genet 2007

IVF vs ICSI

- Hayvan çalışmalarında ICSI'de fragmente DNA kullanılması preimplantasyon embryo gelişimi sırasında genetik ve epigenetik değişikliklere neden olur.
- Bunun sonucu fetal/placental gelişim etkilenecek aberan büyüme ve davranışlı, erken yaşlanan ve tümörleri olan bebekler doğar.

Meta analiz ve çalışmaların sonuçlarına göre doğum defektleri IVF ile artmakta ancak ICSI ek bir risk getirmemekte.

Hansen et al. Hum Reprod 2005, Lie et al. Int J Epidemiol 2005, Sutcliffe et al. Lancet 2010, Bonduelle et al. Hum Reprod 2002

IVF vs ICSI

- Bunun tek ayrıcalığı başta hipospadias olmak üzere ürogenital defektler daha fazla.

Bonduelle et al. Hum Reprod 2005, Kallen et al. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2005, Wennerholm et al. Hum Reprod 2000

Neonatal outcome of 937 children born after transfer of cryopreserved embryos obtained by ICSI and IVF and comparison with outcome data of fresh ICSI and IVF cycles

F. Belva^{1,4}, S. Henriët², E. Van den Abbeel², M. Camus², P. Devroey², J. Van der Elst², I. Liebaers¹, P. Haentjens³ and M. Bonduelle¹

Table V. Major malformations in liveborns after transfer of cryopreserved and fresh embryos.

	ICSI			IVF			
	Cryo ICSI <i>N</i> (%)	Fresh ICSI <i>N</i> (%)	OR (95% CI) cryo ICSI versus fresh ICSI	Cryo IVF <i>N</i> (%)	Fresh IVF <i>N</i> (%)	OR (95% CI) cryo IVF versus fresh IVF	OR (95% CI) cryo ICSI versus cryo IVF
Liveborn group							
Total	35 (6.4)	96 (3.4)	1.96 (1.31–2.91)	12 (3.1)	112 (3.8)	0.81 (0.44–1.48)	2.15 (1.10–4.20)
Singleton	24 (6.3) ^a	46 (3.1)	2.11 (1.27–3.50)	6 (2.1) ^b	49 (3.1)	0.67 (0.28–1.56)	3.09 (1.25–7.66)
Multiples	11 (6.7) ^a	50 (3.6)	1.87 (0.95–3.67)	6 (5.7) ^b	63 (4.5)	1.27 (0.54–3.01)	1.21 (0.43–3.37)
All groups ^c							
Total	46 (8.4)	122 (4.2)	2.05 (1.44–2.91)	16 (4.1)	135 (4.6)	0.86 (0.51–1.46)	2.15 (1.20–3.85)

In cryo ICSI compared with cryo IVF, prenatal and neonatal outcome results were comparable, except for a higher major malformation rate in the cryo ICSI group.

Comparison of the major malformation rate of children conceived from cryopreserved embryos and fresh embryos

LI Hong-zhen, QIAO Jie, CHI Hong-bin, CHEN Xin-na, LIU Ping and MA Cai-hong

Chinese Med J 2010

Table 1. Malformation rates in children (singletons and multiples) from frozen ICSI, fresh ICSI, frozen IVF or fresh IVF cycles

Items	Cryo ICSI	Fresh ICSI	OR (95%CI)	Cryo IVF	Fresh IVF	OR (95%CI)
Number of children (n)	1161	1528	-	1864	2076	-
Total anomaly (n (%))	8 (0.69)	28 (1.83)	0.34 (0.16-0.75)*	26 (1.39)	27 (1.3)	1.07 (0.52-1.85)
Cardiovascular	1 (0.09)	7 (0.46)	0.17 (0.02-1.40)	9 (0.48)	11 (0.53)	0.91 (0.38-2.20)
Neural tube	0	4 (0.26)	-	2 (0.11)	4 (0.19)	0.56 (0.10-3.04)
Gastrointestinal	3 (0.16)	1 (0.07)	2.43 (0.22-26.78)	0	2 (0.10)	-
Urogenital	1 (0.08)	2 (0.13)	0.61 (0.04-6.69)	3 (0.11)	3 (0.10)	1.11 (0.16-7.92)
Musculoskeletal	3 (0.24)	3 (0.20)	1.21 (0.24-6.02)	2 (0.11)	4 (0.19)	0.56 (0.10-3.04)
Facial	0	4 (0.26)	-	6 (0.32)	2 (0.10)	3.35 (0.68-16.61)
Ear	0	1 (0.07)	-	3 (0.16)	0	-
Tumor	1 (0.08)	3 (0.20)	0.40 (0.04-3.88)	1 (0.05)	1 (0.05)	1.11 (0.07-17.82)

*Significant difference was found between cryo ICSI group and fresh ICSI group

The major malformation rate is similar between fetuses/children conceived from cryopreserved embryos and those from fresh embryos.

Çocukluk çağı malignite

- Kolorektal kanser
- Retinoblastoma

Independent of congenital genetic syndromes, epigenetics may also play a critical role in human cancer. Alterations in DNA methylation are linked to disrupted gene expression in a wide variety of tumours. Loss of imprinting is also common in both childhood and adult tumours, and loss of imprinting in normal cells has recently been linked to an increased personal and family history of colorectal cancer.¹⁰⁴ Retinoblastoma has a frequency of 1:17 000 in the general population. Although 1 study demonstrated a 5- to 7-fold increased risk of retinoblastoma following ART,¹⁸ other studies have demonstrated no association between ART and retinoblastoma and other childhood cancers.^{37,38,109,110} Further, in a 1-year follow-up study, spontaneously conceived twins were more likely to develop childhood cancer than IVF twins.⁵³

MARCH JOGC MARS 2006

EPİGENETİK YENİDEN PROGRAMLAMA

- Embriyogenez sırasında DNA sentez hızı yüksek olduğu için embryo çevresel etkenlere karşı çok duyarlıdır.
- Duyarlılığın yüksek olduğu bu dönemlerde uygun olmayan çevresel koşullar uzun ve kısa dönemde kişiyi etkilediği gibi gelecek nesillerini de etkiler.

KROMOZOMAL ANOMALİLER & ART

- Subfertil erkek sperminin kullanılmasının ve ICSI işleminin kendisinin kromozomal ve gen anomalilerini artırması konusunda endişeler vardır.
- Subfertil erkeklerde (ve kadınlar) fertil kişilere göre daha fazla kromozomal anomaliler (anöploidi, yapısal anomaliler, gen mutasyonları, mikrodelsyon) vardır ve bunlar subfertiliteye neden olabildiği gibi çocuklarına da geçebilir.
- Monokoryyonik ikizler dahil çoğul gebelik oranları
- ART de kullanılan ilaçlar
- ART işlemi (kültür koşulları, ICSI sırasında gametler üzerine fizik stres gibi çevresel faktörler)

A meta-analysis of the impact of IVF and ICSI on major malformations after adjusting for the effect of subfertility

Alfred A. Rimm · Alyce C. Katayama ·
 K. Paul Katayama

Table 1 Congenital malformations in singletons according to time to pregnancy (TTP) and infertility treatment

Malformations	No (%) singletons born of fertile couples (TTP>12 months) (group A; n=50 897)	Singletons born of infertile couples who conceived naturally (TTP>12 months) (group B; n=5764)				Singletons born of infertile couples who received infertility treatment (group C; n=4588)			
		No (%)	Hazard ratio (95% CI) with group A as reference*		No (%)	Hazard ratio (95% CI) with group A as reference*		Hazard ratio (95% CI) with group B as reference*†	
			Crude	Adjusted‡		Crude	Adjusted‡	Crude	Adjusted‡
All§	2564 (5.0)	344 (6.0)	1.19	1.20 (1.17 to 1.35)	307 (6.7)	1.35	1.39 (1.23 to 1.57)	1.13	1.17 (1.00 to 1.36)
Nervous system	78 (0.2)	19 (0.3)	2.16	2.01 (1.21 to 3.34)	15 (0.3)	2.14	2.16 (1.23 to 3.80)	0.99	1.18 (0.59 to 2.35)
Eye, ear, face, and neck	180 (0.4)	30 (0.5)	1.48	1.45 (0.98 to 2.15)	19 (0.4)	1.20	1.20 (0.74 to 1.94)	0.81	0.84 (0.47 to 1.51)
Circulatory system	494 (1.0)	71 (1.2)	1.27	1.25 (0.97 to 1.61)	53 (1.2)	1.20	1.21 (0.91 to 1.62)	0.94	0.92 (0.64 to 1.32)
Respiratory system	92 (0.2)	9 (0.2)	0.98	0.77 (0.38 to 1.53)	11 (0.2)	1.33	1.21 (0.64 to 2.28)	1.54	1.76 (0.72 to 4.32)
Cleft lip/palate	117 (0.2)	16 (0.3)	1.21	1.15 (0.68 to 1.95)	5 (0.1)	0.47	0.48 (0.19 to 1.18)	0.39	0.38 (0.14 to 1.06)
Digestive system	187 (0.4)	33 (0.6)	1.56	1.51 (1.04 to 2.19)	24 (0.5)	1.43	1.44 (0.94 to 2.22)	0.92	0.94 (0.55 to 1.60)
Genital organs	172 (0.3)	15 (0.3)	0.77	0.81 (0.48 to 1.38)	30 (0.7)	1.96	2.03 (1.37 to 3.01)	2.54	2.32 (1.24 to 4.35)
Urinary system	175 (0.3)	21 (0.4)	1.06	1.07 (0.68 to 1.69)	24 (0.5)	1.53	1.45 (0.94 to 2.24)	1.44	1.34 (0.74 to 2.43)
Musculoskeletal system	1142 (2.2)	158 (2.7)	1.23	1.27 (1.07 to 1.51)	147 (3.2)	1.45	1.54 (1.29 to 1.83)	1.18	1.23 (0.98 to 1.55)
Other malformations	199 (0.4)	27 (0.5)	1.20	1.20 (0.80 to 1.80)	28 (0.6)	1.57	1.63 (1.09 to 2.44)	1.31	1.34 (0.78 to 2.30)
Chromosomal abnormalities	98 (0.2)	8 (0.1)	0.72	0.68 (0.33 to 1.41)	10 (0.2)	1.14	0.98 (0.50 to 1.89)	1.57	1.51 (0.59 to 3.87)

SONUÇ

- İnfertilite tedavisi sonucu gebe kalan tekil gebelerde hipospadias dahil olmak üzere konjenital malformasyon prevelansı doğal yollardan gebe kalan tekil gebeliklere göre daha yüksek.
- İnfertilite veya subfertilite artmış konjenital malformation prevelansı ile ilişkili.

Sonuç

- Doğal yollardan gebe kalan infertil veya subfertil çiftlerde preterm doğum, ölü doğum veya neonatal ölüm gibi kötü gebelik sonuçları riski daha fazla
- ART'ye başvuran çiftler tüm potensiyel riskler, bu tekniklerin fizyolojik etkileri ve yararları konusunda “bilgilendirilmelidirler.



Teşekkürler

