

**Klinik  
Embriyoloji  
Derneği**

# IVF laboratuvarlarına yönelik, gözden geçirilmiş iyi uygulama kılavuzları (2015)

Avrupa Üreme ve Embriyoloji Derneği  
Kılavuzu

IVF Laboratuvarlarına yönelik ESHRE iyi uygulama kılavuzları grubu  
Aralık 2015

Maria Jose de los Santos, Susanna Apter, Giovanni Coticchio, Sophie Debrock, Kersti Lundin, Carlos E. Plancha,  
Fernando Prados, Laura Rienzi, Greta Verheyen, Bryan Woodward, Nathalie Vermeulen

(Translated from...)

Revised guidelines for good practice in IVF laboratories (2015)

Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology'nin çevirisidir

Copyright © European Society of Human Reproduction and Embryology ('ESHRE'®) – All rights reserved

## ESHRE® disclaimer

*This publication entails a translation of an original ESHRE® document – as fully referred to on the title page of this document – whereby such translation was performed in line with the provisions of the ‘Policy for the translation of ESHRE® Documents’, as consultable on the ESHRE® website (www.eshre.eu).*

*The translation of the original ESHRE® document is made by and under supervision of [name of the National Society], which is solely responsible for the content of this translation. Prior validation of ESHRE® of this translation does not affect such responsibility.*

*If any questions arise related to the accuracy of the information contained in the translation and/or its scientific value, please refer to the original ESHRE® document. Any discrepancies or differences created in the translation are not binding to ESHRE® and shall have no legal effect for compliance or enforcement purposes. The English version, being the language in which the original ESHRE® document is published, shall always prevail.*

## Yasal Uyarı

*Avrupa Üreme ve Embriyoloji Derneği (European Society of Human Reproduction and Embryology, bu belgede daha sonra 'ESHRE' olarak belirtilecektir), Avrupa'da üreme ve embriyoloji alanındaki sağlık hizmeti sunumunun kalitesini iyileştirmek amacıyla klinik öneriler sağlamak için, güncel klinik uygulama kılavuzunu geliştirmiştir. Bu kılavuzun hazırlanması esnasında mevcut olan bilimsel bulgular dikkatlice değerlendirildikten sonra ortaya konan ESHRE görüşleri sunulmuştur. Hakkında yeterli bilimsel bulgu olmayan konularda, ilgili ESHRE paydaşları arasında bir uzlaşma elde edilmiştir.*

*Klinik uygulama kılavuzlarının amacı, sağlık uzmanlarına, hastalarının uygun ve etkili bakımıyla ilgili günlük klinik kararları alırken yardımcı olmaktır.*

*Ancak, bu klinik uygulama kılavuzlarına uyulması, başarılı veya belli bir sonucu garanti etmez ya da bir bakım standardı tesis etmez. Klinik uygulama kılavuzları, sağlık uzmanının belli hastalara yönelik teşhisini ve tedavi yaklaşımını geçersiz kılmaz. Nihai olarak, sağlık uzmanları, klinik yargılarını, bilgilerini ve uzmanlıklarını kullanarak ve söz konusu hastaya ve/veya gözeticisi veya bakıcısına danışıp hastanın durumunu, koşullarını ve isteklerini dikkate alarak olgu bazında kendi klinik kararlarını almalıdırlar.*

*ESHRE, klinik uygulama kılavuzlarıyla ilgili açık ya da zımni hiçbir garantide bulunmaz, herhangi bir ticari başarıyı ve belli bir kullanım veya amaç için uygunluğu garanti etmez. ESHRE bu belgede yer alan bilgilerin kullanımıyla ilgili doğrudan, özel, rastlantısal veya dolaylı olarak oluşabilecek zararlar konusunda sorumlu tutulamaz.*

*ESHRE doğru bilgiler toplamak ve bunları güncel tutmak için elinden geleni yapsa da, her anlamda kılavuzun doğruluğunu, tamlığını ve hatasızlığını garanti edemez. Herhangi bir noktada, bu klinik uygulama kılavuzları, ESHRE üyesi olan tüm klinisyenlerin görüşlerini yansıtmayabilir.*

*Bu belgede sunulan bilgiler, tıbbi işletme alanı veya başka bir profesyonel alan ile ilgili öneriler içermez ve değişikliğe tabidir.*

*Klinik Embriyoloji Derneği Yönetim Kurulu bu belgenin hazırlanmasında değil Türkçe'ye çevrilmesinde görev almıştır.*



**Çeviri:**

**KLİNİK EMBRİYOLOJİ DERNEĞİ  
YÖNETİM KURULU**

**Başkan**  
Başak Balaban

**Başkan Yardımcısı**  
Elif Ergin

**Genel Sekreter**  
Evrin Ünsal

**Sayman**  
Engin Enginsu

**Yönetim Kurulu Üyesi**  
Sinan Özkavukcu

**Yönetim Kurulu Üyesi**  
Lale Karakoç Sökmensüer

**Yönetim Kurulu Üyesi**  
Işın Sözer

## Giriş

ESHRE'nin faaliyet alanı doğrultusunda, bu belge 2008'de yayınlanan kılavuzların güncellenmiş bir sürümünü sunmaktadır (Magli ve ark., 2008). Amaç, IVF laboratuvarındaki temel uygulamaları geniş çapta ele almak, laboratuvar çalışanlarına sürekli destek vermek ve sonuç olarak gelişen IVF tedavilerine katkıda bulunmaktır.

## 1 İstihdam ve yönetim

Personel, bir IVF laboratuvarının en önemli unsurlarından biridir. Laboratuvar personeli sayısı, bir yılda gerçekleştirilen vaka (siklus) sayısı ile orantılı olmalıdır. Bir örnek oluşturması açısından, yaklaşık yılda 150'ye kadar oosit toplama ve/veya kriyoprezervasyon gerçekleştiren klinikler her zaman iki tane vasıflı klinik embriyoloğa sahip olmalıdır. Bu sayı, yalnızca tedavi siklusuna değil, laboratuvarında gerçekleştirilen işlemlerin, tekniklerin ve görevlerin karmaşıklığına bağlı olarak da artırılmalıdır. Tesisin işletmesi, eğitim, kalite yönetimi ve iletişim gibi diğer görevler için de personel planlaması gereklidir.

İlgili insan kaynakları birimi, hasta güvenliğini ve kaliteli bakımı sağlayacak şekilde, tüm laboratuvar görevlerinin zamanında gerçekleşmesine uygun bir ortam sağlamalıdır. Laboratuvar personeline destek amaçlı yeterli sayıda vasıflı personel bulundurulmalıdır.

Hiyerarşik laboratuvar organizasyonu, personel sayısına bağlıdır. Daha büyük tesisler, farklı personel düzeylerinde sorumluluklar atayabilir, örn. Yöneticiler (süpervizörler), klinik embriyologlar, laboratuvar teknisyenleri ve idari personel.

### 1.1 Laboratuvar direktörü

Laboratuvar, klinik embriyoloji ve biyolojik/tıbbi bilimler alanında resmi olarak kabul edilmiş niteliklere ve uzmanlığa sahip bir kişi tarafından yönetilmelidir. Klinik embriyologların eğitimi ve uzmanlık durumuyla ilgili ESHRE araştırmasının sonuçları doğrultusunda (Kovacic, ve ark., 2015), bu direktörlük için yüksek akademik derece (tıp diploması, yüksek lisans, doktora) ile birlikte, en az 6 yıllık belgelenmiş beşeri klinik embriyoloji deneyimi ve tercihen "ESHRE kıdemli klinik embriyoloji sertifikası" veya benzeri bir sertifikasyon gerekir.

Laboratuvar direktörlerinin, tıbbi ve laboratuvar bulgularını değerlendirebilmesi, yorumlayabilmesi ve onları laboratuvar personeline, klinik çalışanlarına, hastalara ve kamuya iletebilmesi gerekir. Aktif şekilde klinik ve bilimsel güncellemeleri takip etmeye çalışmalı, bilimi teşvik etmeli ve mümkün olduğunda klinik çalışmalara ve araştırmalara katılmalıdır.

Laboratuvar direktörü sorumlulukları, aşağıdakileri içerir:

- 1.1.1 Klinik IVF'te en yüksek standartlara erişmek için en uygun gereç ve yöntemlerin seçilmesi ve uygulanması.
- 1.1.2 Avrupa yönetmelikleri ve/veya ulusal yönetmelikler uyarınca güvenli ve uygun bir laboratuvar tesisatı ve donanımı sağlanması.

- 1.1.3 Bir kalite yönetimi sisteminin (KYS) uygulanması.
- 1.1.4 Bir laboratuvar risk yönetimi ve önleme politikasının uygulanması.
- 1.1.5 Uygun becerileri olan yeterli laboratuvar personeli sağlanması.
- 1.1.6 Tüm yeni personel için kapsamlı bir uyum ve giriş programı planlanması.
- 1.1.7 Laboratuvar personeli eğitiminin ve bilimsel/biyomedikal öğrenimin sürekliliğinin sağlanması.
- 1.1.8 Kalite kontrolü ve kalite güvencesi amaçlı tüm laboratuvar uygulamaları için Anahtar Performans Göstergelerinin (APG, *key performance indicators*, *KPIs*) uygulanması ve incelenmesi.
- 1.1.9 Klinik verilerin ve yan etkilerin Avrupa yönetmelikleri ve/veya ulusal yönetmeliklere uygun şekilde rapor edilmesi.
- 1.1.10 Araştırma projelerinin yetkili merciler tarafından onaylanması.

## **1.2 Laboratuvar süpervizörleri**

Bazı laboratuvarlar için ilave yönetim pozisyonları gerekebilir. Bunlar özellikli nitelikler gerektirir, örn. en azından biyomedikal bilimler alanında bir lisans derecesi, 3 yıllık belgelenmiş beşeri klinik embriyoloji deneyimi ve tercihen ESHRE klinik embriyoloji sertifikası veya benzeri bir sertifikanın edinilmesi.

Laboratuvar süpervizörü sorumlulukları, aşağıdakileri içerir:

- 1.2.1 Sorumluluk alanlarında günlük çalışmaların etkili şekilde organize edilmesi
- 1.2.2 Laboratuvar personeli ve klinik çalışanlarıyla etkili iletişim.
- 1.2.3 Mümkün olduğunca sürekli gelişim.
- 1.2.4 Personelin ve öğrencilerin yapılandırılmış eğitimi.

## **1.3 Klinik embriyologlar**

Klinik embriyologlar, günlük klinik uygulamalara ilk katılım basamağını temsil eder. Bu pozisyonlar için en azından, biyomedikal bilimler alanında bir lisans derecesi gerekir. Yeni personel, deneyimli klinik embriyologlar tarafından gözetilen yapılandırılmış bir eğitim programına alınmalıdır.

3 yıllık deneyimi olan klinik embriyologlar, “ESHRE klinik embriyoloji sertifikası” için başvurmaya çaba göstermeli, daha yüksek dereceleri ve 6 yıllık deneyimi olanlar ise, “ESHRE kıdemli klinik embriyoloji sertifikası” için başvurmaya çabalamalıdır.

Klinik embriyolog sorumlulukları aşağıdakileri içerir:

- 1.3.1 “Standart Çalışma Prosedürlerinin” (SÇP’ler) yürütülmesi.
- 1.3.2 Günlük uygulama, iletişim ve organizasyona katılım.
- 1.3.3 Laboratuvarın klinik kararlarına katılım.
- 1.3.4 Personelin ve öğrencilerin eğitilmesi

## 2 Kalite yönetimi

Avrupa yönetmelikleri ve tavsiyelerine göre (Avrupa Komisyonu, 2006a, c, 2012; Avrupa Konseyi, 2013), bir KYS ile uyumlu çalışılması zorunludur. İçeriğinde, organizasyon, yönetim, personel, donanım ve materyaller, tesisler/yerleşkeler, belgeleme, kayıtlar ve kalite incelemesini barındırması gereklidir. Kapsamında aşağıdakileri içermelidir:

- Sorumlulukları tanımlama ve tüm personelin vasıflı ve yetkin olmasını sağlama;
- Yan etkiler ve beklenmedik olayların yönetimi de dahil olmak üzere, her prosedür (SÇP) için doğrulanmış, yazılı yönergelere sahip olma;
- Hücre ve dokuların, materyallerin, ekipmanların ve laboratuvar işlerinden sorumlu personelin kayıtları uygun şekilde tutularak tam izlenebilirliği sağlama;
- Tüm medyum/kimyasal/sarf malzemenin mümkün olduğunda, uygun testler kullanılarak kalite açısından test edildiğini onaylama;
- Doğru ve periyodik donanım bakımı, servis ve kalibrasyonunu sağlama;
- Şartname ve tariflere uyumu doğrulama;
- Prosedürleri uygulamak için düzeltici eylemleri devreye sokma;
- Sürekli ve sistematik KYS iyileştirmesi sağlamak amacıyla performansı inceleme;
- Tüm laboratuvar aktiviteleri için risk değerlendirme analizi sağlama.

2.1 Bir klinik embriyoloğun laboratuvar içinde kalite yönetiminden sorumlu hale getirilmesi önerilir.

2.2 Sonuçları optimize etmek amacıyla, tüm işlemler için yazılı, yetkili imzalı ve güncel SÇP'ler bulunmalıdır.

2.3 KYS, hastaların ve üreme hücre/dokularının en mükemmel şekilde tanımlanıp etiketlenmesine yönelik hükümler içermeli, bu sırada hasta bilgilerinin mahremiyetinin korunmasına özen gösterilmelidir.

2.4 Laboratuvar çalışmalarıyla ilgili tüm veriler, APG eldesi ve istatistiksel analiz sağlayan bir veritabanında kaydedilmelidir. Yazılı ya da elektronik düzeltmeler takip edilebilir olmalıdır. Veriler aşağıdakileri içermelidir:

- Gamet ve embriyoların morfolojik özellikleri;
- İşlem tarih/saatleri ve işlemi yürüten personel de dâhil olmak üzere, prosedürlerin ayrıntılı kayıtları;
- Bütün bilgilerin, ulusal ve uluslararası veri kayıt formatlarıyla uyumluluğu

2.5 Hastayla yapılan her türlü iletişim, hastanın dosyalarına kaydedilmelidir.

2.6 Laboratuvar çalışmaları sırasında gerekli yüksek mental konsantrasyon düzeyi göz önünde bulundurularak, dikkat dağıtıcı unsurlar en aza indirilmelidir.

2.7 Olası risk değerlendirmeleri yapılmalı ve uyumsuzlukları en aza indirmek için önleyici eylemlerde bulunulmalıdır.

- 2.8 Uyumsuzluklar, acil durumlar, hatalar, beklenmedik olaylar ve şikâyetlerin ele alınması için bir belgeleme sistemi yürürlükte olmalıdır. Düzeltici ve önleyici eylemler, uygulama tarihleri ve bunların etkinliği değerlendirilerek belgelenmelidir. Belirli durumlarda, eylemlerin yeterliliğini değerlendirmek için bir takip süresi tavsiye edilebilir. Uyumsuzluklar düzenli olarak ele alınmalı ve en azından yılda bir gözden geçirilmelidir.
- 2.9 APG'ler objektif ve ilgili olmalı, düzenli olarak kontrol edilip üzerinde tartışılmalı ve tüm personele iletilmelidir. APG'ler iyi prognozlu bir referans hasta grubunu veya tüm hasta popülasyonunu temel alabilir. Hasta çeşitliliğine ve hastaların önceki siklus sayısına göre uygun istatistikler kullanılabilir.
- 2.10 Her APG için, ESHRE'nin IVF izleme programı tarafından toplanan Avrupa kayıt verileri ve ulusal veriler temel alınarak, kritik performans düzeyleri tanımlanmalıdır. Gerekirse, uygun eylemlerde bulunulmalıdır.
- 2.11 Laboratuvar performansı ve klinik performansa ek olarak, işlemleri uygulayanların bireysel performansı düzenli olarak kontrol edilerek prosedürel becerilerin direkt gözlemlenmesi (PBDG, *DOPS*) ve/veya tek tek APG'lerin doğrudan gözlemlenmesi yoluyla yetkinlik, uyum ve tutarlılıktan emin olunmalıdır. Gerekirse, yeniden eğitim uygulanmalıdır.
- 2.12 Ticari olarak ya da diğer laboratuvarlarla işbirliği içinde İç Kalite Kontrolü (İKK) ve Dış Kalite Değerlendirme (DKD) programlarına katılım önemle tavsiye edilir. Kalite kontrolü kayıtları, sonuçların dokümantasyonu ve varsa düzeltici eylem kayıtları oluşturulmalı ve gözden geçirilmelidir.
- 2.13 Laboratuvar KYS'si yılda bir kere sistemli şekilde incelenerek, mevcut zorlukların, sorunların, hata veya iyileştirmelerin belirlenmesiyle bütün süreçlerin sürekli olarak iyileştirilmesi sağlanmalıdır.
- 2.14 Hem iç hem de dış denetim sistemi yürürlükte olmalıdır. Bağımsız, yetkin bir denetçi, tüm süreçlerin SÇP'ler ve gereksinimlerle uyumunu doğrulamalıdır. Herhangi bir bulgu, düzeltici eylem ve bunların etkinliği belgelenmelidir.

## 3 Laboratuvar güvenliği

### 3.1 Laboratuvarın tasarımı

IVF laboratuvarı, üreme hücreleri üzerine hasar verici herhangi bir etkiyi en aza indirmek ve iyi laboratuvar uygulaması sağlamak için uygun özelliklere sahip olmalıdır. Laboratuvar, klinik prosedürlerin yapıldığı ameliyathaneye bitişik olmalıdır.

IVF laboratuvarı hizmete sokulurken, tesislerde, cihazlarda ve işlemlerde ortaya konan en yeni gelişmeler dikkate alınmalıdır. Dikkat dağılması ve yorgunluğa bağlı hata riskini en aza indiren, güvenli bir çalışma ortamı sağlamak için işlemleri yürütenlerin konforuna dikkat edilmelidir. Yerel, ulusal ve Avrupa iş sağlığı ve güvenliği kuralları dikkate alınarak, tezgâhların yüksekliği, ayarlanabilir koltukların kullanımı, kişi başına düşen yeterli çalışma alanının varlığı, uygun mikroskop göz yüksekliği, alan ve yüzeylerin etkin kullanımının önemi, yeterli çevre aydınlatmasının olması ve kontrollü nem ve sıcaklıkla iklimlendirmenin sağlanması göz önünde bulundurulması gereken durumlardır.

Daha özellikli olarak:

- 3.1.1 Laboratuvarın inşasında kullanılan boya, zemin kaplaması ve eşyalarda kullanılan malzemeler, temiz oda standartları için uygun olmalı, Uçucu Organik Bileşik (UOB, *volatile organic compounds, VOC*) yayılımını ve embriyo toksisitesini en aza indirmelidir.
- 3.1.2 Laboratuvar tasarımı, tüm tedavi aşamaları sırasında üreme hücreleri kullanılırken en az mesafelerde, optimum iş akışı sağlamalıdır.
- 3.1.3 Laboratuvar erişimi, yetkili personelle sınırlandırılmalıdır.
- 3.1.4 Laboratuvara personel ve materyallerin temiz bir şekilde geçişini sağlayacak bir sistem önemle tavsiye edilir.
- 3.1.5 Giysi değiştirme odaları laboratuvardan ayrı olmalıdır.
- 3.1.6 El yıkama tesisleri laboratuvarın dışında konumlanmalıdır.
- 3.1.7 İdari işler için ayrı ofis alanları, laboratuvarın dışında bulunmalıdır.
- 3.1.8 Fiksatiflerin ve diğer toksik reaktiflerin kullanıldığı analizler için güvenlik kabinli çeker ocak bulunan ayrı bir laboratuvar, kullanılmalıdır.
- 3.1.9 Malzemelerin temizlenme ve sterilizasyon alanı, laboratuvardan ayrı olmalıdır.

### 3.2 Laboratuvarın hava kalitesi

- 3.2.1 Çevresel koşulları optimize etmek için, laboratuvar havası “yüksek verimli partiküllü hava” (HEPA) ve UOB kontrolüne tabi tutulmalıdır.
- 3.2.2 Laboratuvar dışından hava kontaminasyonunu en aza indirmek için laboratuvarda pozitif basınç önerilir.
- 3.2.3 Gamet veya embriyo manipülasyonu ile ilgili işlemler, kontrollü bir ortamda yapılmalıdır. Genel ve çalışma alanındaki hava kalitesi, Avrupa'nın kullandığı ve ulusal yönergelerle uyumlu olmalı ve düzenli olarak izlenmelidir.
- 3.2.4 Avrupa Birliği Doku ve Hücre Direktifi (EUTCD) uyarınca, doku ve hücre işlemleri, İyi Üretim Uygulaması (GMP) Sınıf A düzeyinde bir alanda ve en azından GMP Sınıf D genel hava kalitesine sahip bir genel ortamda gerçekleştirilmelidir. Ancak, özel işlemlerin yürütülmesinde Sınıf A ortam hücre ve



dokulara zarar verici olacaksa, en azından Sınıf D ortamda yapılabilir.

### **3.3 Laboratuvar malzemeleri**

- 3.3.1 Laboratuvar, IVF için gerekli tüm temel öğeleri, iş yüküne uygun miktarda içermelidir.
- 3.3.2 İnkübatör sayısı kritik önemdedir ve siklus sayısı ile embriyo kültür süresine göre belirlenir. İnkübatör açma-kapamaları en aza indirmek için gametler ve embriyolar inkübatörlere uygun şekilde paylaşılmalıdır.
- 3.3.3 Malzemeler optimum laboratuvar çalışması için uygun, dezenfekte edilmesi kolay olmalıdır ve kontaminasyonu önlemek için temiz tutulmalıdır.
- 3.3.4 Tüm malzemeler, kullanıma uygunluk doğrultusunda test edilmeli ve kalibre edilmiş cihazlarla performansı onaylanmalıdır. Malzemelerin tercihen CE belgesi olmalıdır.
- 3.3.5 Gaz içeren silindir tüpler laboratuvarın dışında konumlanmalıdır. Anında yenileme için stoklanmış yeterli sayıda tüp ve otomatik değiştirme sistemi bulunmalıdır. Yüksek saflıkta gaz kullanılması ve hat üzerinde HEPA ve UOB filtrelerinin yerleştirilmesi önemle tavsiye edilir.
- 3.3.6 Malzeme validasyonu, kalibrasyonu, bakımı ve onarımı belgelenmeli ve kayıtlar saklanmalıdır.
- 3.3.7 Medyum sıcaklıklarının sağlanması ve üreme hücrelerinin işlenmesi sırasında olumsuz etkilerden korunması amacıyla yüzey ısıtma cihazları takılı olmalıdır.
- 3.3.8 Tüm ölçüm parametreleri için kabul edilen kullanım aralıkları belirlenmeli ve kaydedilmelidir. Ölçümler aralık dışındaysa, düzeltmeler yapılmalı ve etkinlikleri doğrulanmalıdır.
- 3.3.9 Her malzeme için, kullanım kılavuzu ve gerektiğinde basitleştirilmiş talimatlar mevcut olmalıdır.
- 3.3.10 Arızalanan malzemeler, yanlışlıkla kullanımlarını önlemek için "kullanım dışı" olarak etiketlenmelidir.
- 3.3.11 Kritik malzemeler, inkübatörler ve soğukta depolama üniteleri sürekli olarak izlenmeli ve alarm sistemleriyle donatılmalıdır.
- 3.3.12 Tüm kritik malzemeleri destekleyecek şekilde bir otomatik acil durum kesintisiz güç kaynağı kurulu olmalıdır.

### **3.4 Kriyoprezervasyon için kurulum ve malzemeler**

- 3.4.1 Kriyoprezervasyon işlemleri için kurulum, laboratuvarın dışında, ancak uzak olmayan bir yerde, makul ve güvenli biçimde konumlanmalıdır. Güvenlik nedeniyle, laboratuvardan görülebilir bir konumda olmalıdır (örn. bir pencere ya da kamera aracılığıyla).
- 3.4.2 Uygun havalandırma imkânları ve düşük oksijene karşı alarm sistemleri kurulu olmalıdır. İlave güvenlik önlemi olarak, kişisel düşük oksijen alarmları önerilir.
- 3.4.3 Kriyoprezervasyon üniteleri, sürekli olarak izlenmeli ve alarm sistemleriyle donatılarak sıcaklık değişimleri ve sıvı azot seviyeleri takip edilmelidir.
- 3.4.4 Sıvı azot (LN<sub>2</sub>) kullanımı sırasında koruyucu malzemeler (örn. gözlük, yüz koruması, soğuktan koruyucu eldivenler, önlük, ayakkabı) kullanılmalıdır.
- 3.4.5 LN<sub>2</sub> ile çalışan tüm personel, kullanıma dair güvenlik unsurları konusunda eğitim almalıdır.

### **3.5 Enfeksiyon ajanları**

Üremeye yardımcı teknolojilerin (ÜYTE) her aşamasında biyolojik numunelerin kullanımı söz konusudur. Bu numunelerden personele ve diğer hastaların biyolojik materyallerine hastalıkların bulaş riski mevcuttur (çapraz kontaminasyon).

- 3.5.1 Avrupa ve ulusal güvenlik yönetmelikleri dikkate alınarak, personel güvenliğini sağlama ve çapraz kontaminasyonu önleme prosedürleri tesis edilmelidir. Bu nedenle:
- Tüm personelin hepatit B veya aşısı bulunan diğer viral hastalıklara karşı aşılanması önerilir.
  - Hastalar, ulusal ve uluslararası yönetmeliklere göre bulaşıcı hastalıklar için taranmalıdır.
  - Virüs belirteçleri pozitif bir hasta tedavi edileceği zaman personele bilgi verilmelidir ve enfekte biyolojik materyallerin kullanımıyla ilgili riskler konusunda bilgi sahibi olunmalıdır.
  - Bulaş olasılıklarını yönetmek için SÇP'ler yürürlükte olmalıdır, örn. iğne batma yaralanmaları.
- 3.5.2 Uygun güvenlik önlemlerini sağlamak için, virüs belirteçleri pozitif hastaların tedavisi yalnızca, özel alanlar ve donanımlara sahip IVF laboratuvarlarında gerçekleştirilmelidir. Alternatif olarak, bu gibi hastaların tedavilerinde, biyolojik numunelerinin işlenmesini takiben çalışma alanları ve ekipmanların iyice dezenfekte edilmesi için özel zaman dilimleri ayrılabilir.
- 3.5.3 Biyolojik numuneler IVF laboratuvarına başka bir klinikten nakledilmeden önce, tam tarama sonuçları elde edilmelidir. Taşınan herhangi bir materyalin virüs belirteçleri pozitif ise, Avrupa yönetmelikleri ve ulusal yönetmeliklere bağlı olarak özel bir kuru taşıyıcı gerekebilir.

### **3.6 Koruyucu tedbirler**

Tüm vücut sıvıları (kan, folikül sıvısı, semen, vb.) potansiyel olarak bulaşıcı muamelesi görmelidir.

Laboratuvar personelinin, doku, gamet ve embriyolar için aseptik koşulları sağlamasına yönelik koruyucu tedbirler aşağıdakileri içermelidir:

- Personelin hijyen yönetmeliklerine ve asepsi tekniklerine katı şekilde uyması.
- Tercihen düşük partikül salınımı olan koruyucu laboratuvar giysilerinin kullanılması.
- Uygun oluğunda saç bonelerinin ve toksik olmayan, pudrasız eldivenlerin ve maskelerin kullanılması.
- Biyolojik numunelerin işlenmesine uygun, dikey laminer akış kabinlerinin kullanılması.
- Mekanik pipetleme cihazlarının kullanılması.
- Tek kullanımlık sarf malzemelerinin kullanımdan hemen sonra uygun çöp kutularına atılması, muhtemel bulaş riski olan materyalin laboratuvar çalışanları ve diğer personelin maruziyetini engelleyecek şekilde bertaraf edilmesi, virüs belirteçleri pozitif materyalin ayrı kaplara atılması, biyogüvenlik kurallarına uygun biçimde etiketlenmesi ve imha edilmesi.
- İğne, cam eşya ve diğer keskin nesnelerin, son derece dikkatli tutulması ve kesici madde kaplarına atılması,
- IVF laboratuvarları için kanıtlanmış uygunluğa ve etkinliğe sahip dezenfektanların kullanılması,
- Gıda, sakız, içki ve tütün kullanımının yasak olması,
- Kozmetik kullanımının en aza indirilmesi ve parfümlerden kaçınılması,
- Personelin, olası bulaş kaynaklarını azaltmak için uygun şekilde giyinmesi.

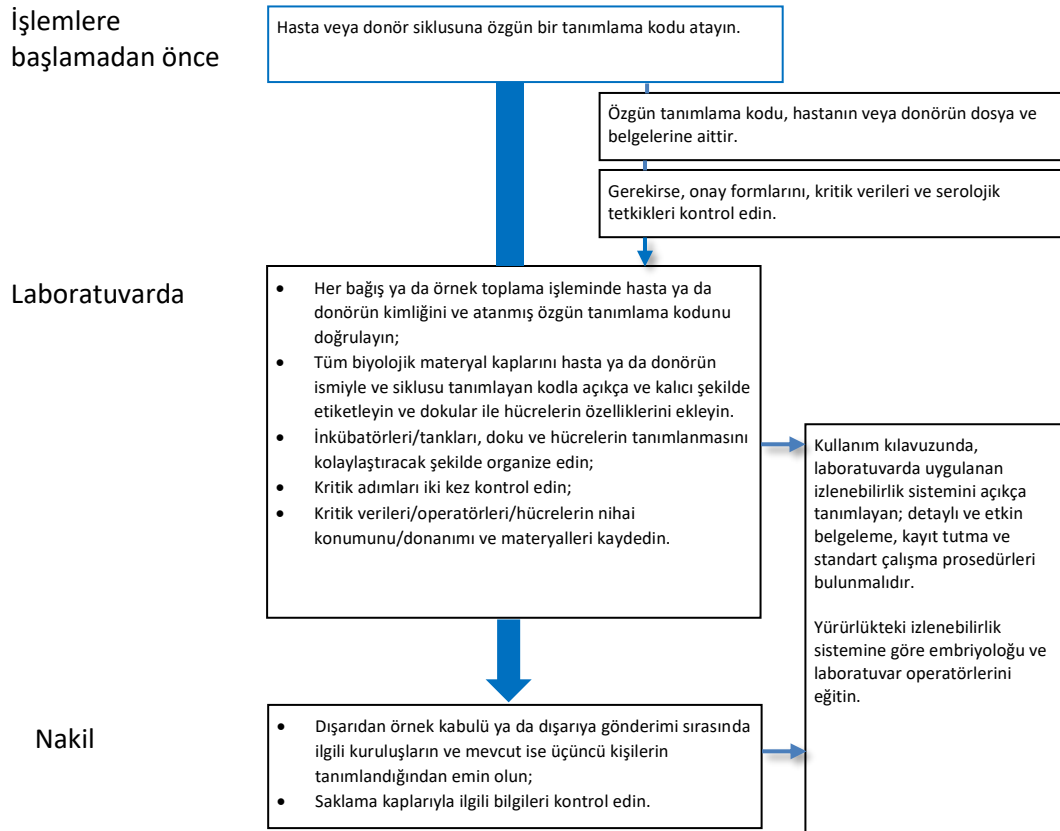
## 4 Hastaların kimlik tanımlaması ve üreme hücrelerinin izlenebilirliği

Hastaların kimlikleri ve üreme hücrelerinin izlenebilirliği, ÜYT tedavilerinin en önemli unsurlarından biridir. Her IVF laboratuvarı, her işlem basamağında, üreme hücrelerini özgün şekilde kimliklendirmek, izlemek ve konumlamak için etkili ve doğru bir sisteme sahip olmalıdır. Uygun kimliklendirme ve takip sistemi, hastaların (veya donörlerin) doku veya hücrelerinin özellikleriyle birlikte, onlarla temas eden tüm ürün ve malzemelerle ilgili verilerin de her zaman ulaşılabilir olmasını sağlamalıdır.

- 4.1 İzlenebilirlik süreçleri konusunda uygun eğitimin alınması tüm laboratuvar personeli için zorunludur.
- 4.2 Her hastanın dosyasına özgün bir tanımlama kodu işlemlere başlanmadan önce laboratuvara ulaştırılmalıdır. Her tedavi siklusunun özgün bir tanımlama kodu olmalıdır.
- 4.3 İlgili onam formları, klinik veriler ve hastaların/donörlerin tedavi öncesi yapılan serolojik testleri laboratuvar personelinin erişimine sunulmalıdır.
- 4.4 Laboratuvarda üreme hücrelerinin doğru kimliklendirilmesi ve işlenmesiyle ilgili kurallar, aşağıdaki prensipler ve kontrol sistemleriyle tesis edilmelidir:
  - Hasta kimliğinin doğrudan onaylanması ve hastaya atanmış özgün tanımlama kodlarıyla karşılıklı kontrol edilmesi, her adımda kritik önem taşır. Hastalardan, hücre eldesi ve IVF/embriyo transferi gibi işlemlerden önce, kendi kimlik bilgilerini doğrudan vermeleri (en azından tam adı ve doğum tarihi) talep edilmelidir.
  - İçerisinde biyolojik materyal bulduran tüm tıbbi cihazlar, özgün hasta tanımlama kodlarının ve tedavi tarihlerinin belirgin şekilde yazılı olduğu işaretlerle kalıcı olarak etiketlenmelidir.
  - Farklı hastaların biyolojik materyalleri aynı çalışma alanında, aynı anda işleme alınmamalıdır.
  - İnkübatörler ve soğuk depolama sistemleri, içlerindeki biyolojik materyallerin kolay erişilmesine ve tanımlanmasına imkân verecek şekilde organize edilmelidir.
  - Kritik adımlar sırasında (hücreler ve dokuların ilk kimliklendirilmesi, biyolojik materyalin bir kaptan başka bir kaba taşınması ve işlemlerin son aşamalarında, örn. embriyo transferi, azot tankına aktarım vb.), ikinci bir kişinin tanıklığı ve/veya bir elektronik tanımlama sistemi tarafından çift kontrolü önemle tavsiye edilir.
  - Biyolojik materyallerle kullanılan ürünler ve malzemeler izlenebilir olmalıdır.
  - Her manipülasyonun tarih ve saati ile, işlemleri yürüten personelin ve tanıkların kimlikleri tedavi boyunca belgelenmelidir. Bu kayıtlar, Avrupa yasaları ve/veya ulusal yasalara göre belirtilen sürelerde saklanmalıdır.
  - Partner dışı bağışla elde edilen gametler ve embriyolar, Avrupa Komisyonu Direktifleri doğrultusunda yasaları olan ülkeler için özellikli kurallar gerektirebilir (Avrupa Komisyonu, 2006c) (2016'da ek Direktif öngörülmektedir).

4.5 Üreme hücreleri ve dokuların taşınması için, alan ve gönderen kuruluşlar, biyolojik materyallerin ve bunların klinik kullanımları için uygunluk belirtilmiş olması gerekir. Her iki kuruluşta, eşlik eden belgeler ve depolama cihazı üzerindeki örnek kimliklendirmesi kontrol edilerek hasta kayıtlarıyla aynı olup olmadığına bakılmalıdır.

Şekil 1. İzlenebilirlik sistemi örneği



## 5 Sarf malzemeleri

Kritik kimyasalların ve malzemelerin özellikleri, Avrupa ve/veya ulusal yönetmeliklere uygun olmalıdır.

- 5.1 Tüm sarf malzemeleri ve medya, amaçları için uygun, embriyo kültürü düzeyi kalitesinde ve tercihen CE işaretli olmalıdır. Kalite kontrolü yapılmış medya, yağ ve sarf malzemesinin kullanımı önerilmektedir. IVF amaçlı uygun kalite kontrol testleri sağlanamıyorsa, bu, laboratuvarın kendisi tarafından veya belirlenmiş bir firma tarafından yapılmalıdır. Ek olarak, ambalaj bütünlüğü ve uygun teslimat koşulları kontrol edilmelidir. Tüm ticari medyumlar için kalite kontrol testi belgesi sağlanmış olmalı ve belge, teslim edilen seriyle eşleşmelidir.
- 5.2 Steril, tek kullanımlık sarf malzeme kullanılmalıdır.
- 5.3 Kimyasallar, medyumlar ve sarf malzemeleri her zaman üreticinin belirttiği son kullanma tarihinden önce kullanılmalıdır.
- 5.4 Şişelerin ve diğer ambalajların büyüklüğü, ilk ve son kullanım arasındaki kapak açılmalarını en aza indirmeye uygun olmalıdır.
- 5.5 Medyum ve kimyasalların saklanması için uygun soğutma olanakları mevcut olmalıdır. Kliniğe ulaştırma sırasında doğru sıcaklıkta kaldıkları onaylanmalıdır. Laboratuvar kullanımı sırasında tekrarlayan sıcaklık sapmalarının meydana gelmesinden kaçınılmalıdır.
- 5.6 Hasta veya donör serumu ve folikül sıvısı protein takviyesi olarak kullanılmamalıdır. İnsan serum albumini veya serumdan türetilmiş protein kaynağı içeren medyumların ticari tedarikçileri, Avrupa ve/veya ulusal yönetmeliklere göre tarama testlerinin yapıldığına dair kanıtları sağlamalıdır.
- 5.7 Medyum, yağ ve sarf malzemeleri için, seri numarası, kabul tarihi ve son kullanma tarihini de içeren uygun bir stok yönetim sistemi mevcut olmalıdır.
- 5.8 Tüm sarf malzemelerin ve medyumların, herhangi bir yanlış kullanımdan kaçınmak amacıyla kolay tanımlanmalarını sağlamaya yönelik risk değerlendirmeleri yapılmalıdır.

## 6 Biyolojik materyallerin işlenmesi

- 6.1 Biyolojik materyallerin işlenmesi kolay, basit ve etkin olmalı, tercihen ısıtma yüzeyi ve önceden ısıtılmış ısıtma bloklarıyla donatılmış laminar akışlı kabinlerde, her zaman aseptik teknikler kullanılarak yapılmalıdır.
- 6.2 Oositlerin ve embrioların kültürü ve işlenmesi sırasında her zaman uygun sıcaklık, pH ve ozmolalite değerinin korunmasını sağlayacak tedbirler alınmalıdır. Işık, toksik maddeler veya zararlı radyasyona maruziyet en aza indirilmelidir.
- 6.3 Tamponlu medyumlar (HEPES, MOPS veya benzeri) atmosferik ortamda, bikarbonat tamponlu medyumlar ise %5-7 CO<sub>2</sub>'de tutulmalıdır.
- 6.4 İnsan gamet ve embriolarının işlenmesinde el yapımı olan veya steril edilerek kullanılan malzemelerden kaçınılmalıdır. Pipetleme malzemeleri (aktarma veya denüstasyon pipetleri) yalnızca tek bir işlemde kullanılmalıdır.
- 6.5 İzlenebilirlik her zaman teyit edilmelidir (bkz. Bölüm 4 ve Şekil 1).

## 7 Oosit toplanması

Oosit toplanması özellikle hassas bir işlemdir. Sıcaklık ve pH'nın yanı sıra, etkin ve hızlı el becerisine özel özen gösterilmelidir.

- 7.1 Oosit toplanması öncesinde kimlik kontrolü yapılması zorunludur.
- 7.2 Oosit toplanması ve yıkanmış oositlerin kültürü arasındaki süre en aza indirilmelidir. Oositlerin folikül sıvılarına uzun süreli maruziyeti önerilmez.
- 7.3 Oositleri 37°C'ye yakın tutmak için uygun donanım mevcut olmalıdır. Yıkama medyumunu, toplama tüpleri ve oositleri tanımlayan etikete sahip Petri kapları önceden ısıtılmış olmalıdır.
- 7.4 Folikül aspiratları, bir stereomikroskop ve ısıtmalı yüzey kullanılarak, genellikle 8-60x büyütmede, oosit varlığı bakımından kontrol edilmelidir. Oositlerin ışığa maruziyeti en aza edilmelidir.
- 7.5 Toplama süresi, toplanan oosit sayısı ve işlemi yapan kişi belgelenmelidir.

## 8 Sperm hazırlama

Tedavi siklusuna başlamadan önce, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kılavuzunda açıklanan protokollere göre en az bir kez tanısal semen analizi yapılmış olmalıdır (Dünya Sağlık Örgütü, 2010). Ek olarak, en uygun inseminasyon tekniğini ortaya koymak adına bir test sperm hazırlama prosedürü önerilebilir (IVF/ICSI). Hastalara, sperm örneğinin toplanmasıyla ilgili net talimatlar verilmelidir (hijyen, cinsel perhiz, zamanlama, vb.). Oosit alımı gününde sperm toplamada zorluk olabileceği öngörülüyorsa, dondurulmuş yedek bir örnek talep edilmelidir.

Sperm hazırlama şunları hedefler:

- Seminal plazma, birikinti ve enfeksiyonu elimine etmek;
- İleri hareketli spermleri yoğunlaştırmak;
- Morfolojik olarak anormal spermleri elimine etmek.

- 8.1 Semen örnekleri steril, plastik kaplara toplanmalıdır (doku sınıflandırması, sperm toksisitesi test edilmiş kaplar). Spermisit içeren prezervatifler, kremler veya kayganlaştırıcıların kullanılmasından kaçınılmalıdır. Kap açıkça etiketlenmeli ve doğru kimliklendirme hasta tarafından onaylanmalıdır. Örnek alınması tercihen laboratuvara yakın bir odada yapılmalıdır. Toplama sonrasında, örnek, aşırı sıcaklık değişimlerinden sakınılarak (< 20°C ve > 37°C) laboratuvara olabildiğince hızlı bir şekilde iletilmelidir. Sperm analizi ve hazırlığı örnek alınmasından sonra 1 saat içinde başlamalıdır. Spermlerin seminal plazmaya uzun süre maruz bırakılması önerilmez.
- 8.2 Kullanılan kap türü, toplama yeri ve zamanı ile, toplama ve analiz/hazırlama arasındaki zaman aralığının kayıtları tutulmalıdır. İlaç kullanımı, önceki aylarda geçirilen ateşli bir hastalık olup olmadığı ve ejakülattan tamamının toplanıp toplanmadığı belgelenmelidir.
- 8.3 Sperm hazırlamayla ilgili aşağıdaki veriler belgelenmelidir:
  - Örneğin alındığı kaynak (ejakülât/epididimal/testiküler, donör/partner, taze/dondurulmuş);
  - Hazırlama yöntemi;
  - Hazırlama öncesi ve sonrası sperm parametreleri ve yapılan herhangi bir seyreltme
- 8.4 Her örneğin özelliklerine ve alınan kaynağa özgü uygun bir sperm hazırlama yöntemi seçilmelidir. Swim-up tekniği ve çok katlı dansite gradiyent santrifügasyon en sık kullanılan ve yaygın kabul gören yöntemlerdir.
- 8.5 Oosit toplama gününde azospermi görülmesi halinde ve yedek örnek olmadığında, alternatif sperm elde etme teknikleri veya oosit kriyoprezervasyonu değerlendirilmelidir.
- 8.6 Kan yoluyla bulaşan virüs taşıyıcısı hastalar için, dansite gradiyent santrifügasyon ardından swim-up'ın yapıldığı kapsamlı bir semen hazırlığı önerilir. Serolojik duruma bağlı olarak, hazırlanan sperm süspansiyonunun dondurulması ve kullanılmadan önce virüs yükünün test edilmesi önerilir. ÜYT için yalnızca virüsten arındırılmış süspansiyonlar kullanılmalıdır.



## 9 Oositlerin inseminasyonu

Oositler klasik IVF veya ICSI ile insemine edilebilir. İnseminasyon/enjeksiyon zamanına, ovülasyon indüksiyonundan ve/veya oosit toplanmasından itibaren geçen saate göre ve ayrıca 16-18 saat sonra fertilizasyonun kontrol edilmesi gerektiği akılda tutularak karar verilir.

### 9.1 *Klasik IVF*

- 9.1.1 İnseminasyon için kullanılan ileri hareketli sperm sayısı, normal döllenme olasılığını optimize etmek için yeterli olmalıdır. Tipik olarak, ileri hareketli spermi 0,1 ila 0,5 x10<sup>6</sup>/ml arasında olan konsantrasyonlar kullanılır.
- 9.1.2 Nihai sperm süspansiyonu, oosit kültürüyle uyumlu bir medyum içinde bulunmalıdır. Fertilizasyon medyumunu, uygun sperm fonksiyonlarını sağlamak için glukoz içermelidir.
- 9.1.3 İnseminasyon işlemi sırasında gametlerin kimliğinin iki kez kontrol edilmesi zorunludur.
- 9.1.4 İnseminasyon zamanı, operatör ve kullanılan ileri hareketli sperm konsantrasyonu kaydedilmelidir.
- 9.1.5 Kümüls oosit kompleksleri ve spermlerin birlikte inkübasyonu genelde gece boyunca yapılır, ancak daha kısa bir süre de yeterli olabilir.

### 9.2 *ICSI işlemi*

#### 9.2.1 *Oositlerin ICSI için hazırlanması.*

Kümüls hücreleri oositlerden uzaklaştırılırken, hyalüronidaz konsantrasyonu ve hyalüronidaza maruziyet en az seviyede tutulmalıdır. Oosit hasarını önlemek amacıyla lümen çapları uygun pipetler kullanılmalı ve şiddetli pipetlemeden kaçınılmalıdır. Denüstasyon sonrasında, hyalüronidaz kalıntılarını gidermek için oositler iyice yıkanmalıdır. Oositlerin olgunlaşma evreleri kaydedilmelidir. Mevcut bulgular denüstasyon işleminin, oosit toplama ve ICSI arasında belli bir zamanda yapılması gerektiğini vurgulamamaktadır. Ancak, denüstasyonu yapılmış oositler pH değişikliklerine daha hassas olduğundan, denüstasyon zamanı enjeksiyon zamanına yakın tutulmalıdır.

#### 9.2.2 *Enjeksiyon işlemi*

Enjeksiyon süresi (işlemin başlangıcı ile sonu arası) ve işlemi yapan operatörün kayıtları tutulmalıdır. Spermin seçilmesi, immobilizasyonu ve ardından enjeksiyonu için geçen süre en aza indirilmelidir. Enjeksiyon kabına aktarılan oosit sayısı, kullanıcının deneyimi ve sperm kalitesiyle ilişkilidir. ICSI sırasında aşağıdaki noktalar önem taşır:

- Yalnızca olgun oositlere enjeksiyon yapılmalıdır;
- Oosit morfolojisi kaydedilmelidir. Dev oositler veya çok büyük polar cisimcikli oositlere enjeksiyon yapılmamalıdır;
- Morfolojik olarak normal, hareketli spermler seçilmelidir;
- Kuyruk zar kırılması, orta parçanın ilerisinden yapılmalı ve her bir oositin enjeksiyonun hemen öncesinde gerçekleştirilmelidir;

- Polar cisimcik, enjeksiyon bölgesinden uzakta olmalıdır;
- Sperm enjeksiyonundan önce oolemma yırtılması sağlanmalıdır;
- Enjeksiyon sırasında uygun sıcaklık ve pH değerleri sağlanmalıdır.

Sperm manipülasyonunu kolaylaştırmak için, polivinilpirrolidon (*polyvinylpyrrolidone*, PVP) gibi yoğun maddeler kullanılabilir.

Sedece hareketsiz sperm hücreleri mevcutsa, enjeksiyon için canlı spermleri seçmek amacıyla invaziv olmayan bir canlılık testi uygulanabilir. Enjeksiyonun ardından oositler, kültür medyumuna alınmadan önce yıkanmalıdır.

9.2.3 Enjeksiyona başlamadan önce gametlerin kimliğinin iki kez kontrol edilmesi zorunludur.

## 10 Fertilizasyonun deęerlendirilmesi

- 10.1 Tüm insemine edilmiş veya enjeksiyon uygulanmış oositler, inseminasyondan 16-18 saat sonra pronükleusların (PN) ve polar cisimciklerin varlığı açısından kontrol edilmelidir. Klasik IVF için, kümülüs hücreleri uzaklaştırılmalı ve normal şekilde döllenmiş (2PN) oositler, önceden dengelenmiş kültür medyumu içeren yeni kaplara aktarılmalıdır.
- 10.2 PN sayısını ve morfolojiyi tespit etmek amacıyla fertilizasyon değerlendirmesi, yüksek büyütme (en az 200x) altında, Hoffman veya eşdeğer optik düzeneğe sahip bir invert mikroskop (veya zaman aralıklı “*time-lapse*” mikroskopi cihazı) kullanılarak yapılmalıdır.
- 10.3  $\geq 3$ PN oositlerden gelişen embriyolar asla transfer edilmemeli ya da dondurularak saklanmamalıdır. 2PN oositlerden gelişen transfer edilebilecek embriyo yoksa bile, 1PN oositlerden veya PN göstermeyen oositlerden gelişen embriyoların kullanılması önerilmez.

## 11 Embriyo kültürü ve transferi

Embriyo gelişimini optimize etmek için, kültür koşullarında oluşabilecek dalgalanmalar en aza indirilmelidir. Embriyo homeostazını korumak amacıyla, kültür ve diğer işlemler sırasında uygun pH ve sıcaklık koşullarını sağlamak için önlemler alınmalıdır.

- 11.1 Embriyo gelişimini optimize etmek için farklı yaklaşımlar veya kültür sistemleri kullanılabilir.
  - 11.1.1 Embriyo gelişimi için tasarlanmış bir kültür medyumunu kullanılmalıdır, örn. ardışık ya da tek basamaklı medyumlar.
  - 11.1.2 İnkübatör tipi ve sayısı iş yüküne uygun olmalıdır.
  - 11.1.3 Yağ katmanı yapılması, sıcaklık, pH ve ozmolalite değişikliklerini en aza indirir.
  - 11.1.4 İzlenebilirlik göz önünde bulundurularak, tekli embriyo kültürü önerilir.
  - 11.1.5 Blastokist kültürü için, düşük oksijen konsantrasyonu kullanılmalıdır.
- 11.2 Embriyo değerlendirmesi yüksek büyütmede (en az 200x), Hoffman veya eşdeğer optik donanıma sahip bir invert mikroskop kullanılarak yapılmalıdır. Yarıklanma aşamasındaki embriyoların değerlendirmesi, hücre sayısı, boyutu ve simetrisi, fragmentasyon yüzdesi, granülasyon ya da vakuol varlığı ve çekirdek görünümü (örn. multinükleasyon) verilerini içermelidir. Blastokist değerlendirmesi, genişleme derecesini, blastosöl boşluğunun büyüklüğünü, iç hücre kitlesinin (*inner cell mass, ICM*) morfolojisini ve trofoektoderm hücrelerinin (TE) yapısını içermelidir. Değerlendirme, inseminasyon sonrası standart zaman aralıkları içinde yapılmalıdır. Embriyo gelişimi zaman aralıklı görüntüleme sistemi kullanılarak da değerlendirilebilir, böylelikle embriyo kültür ortamına müdahale edilmeden ardışık olayların zamanlaması daha kesin bir şekilde değerlendirilebilir.
- 11.3 Embriyo kalitesinin değerlendirildiği kayıtlar, operatörlerin isimlerini, değerlendirme tarih - saatini ve embriyo morfolojisi özelliklerini içermelidir.
- 11.4 Transfer edilecek embriyonun seçimi esas olarak embriyoların gelişim evresine ve morfolojik özelliklerine göre belirlenir. Zaman aralıklı görüntüleme kinetikleri gibi diğer seçim parametreleri de değerlendirilebilir.
- 11.5 Çoğul gebeliklerin önüne geçilmek amaçlı olarak tek embriyo transferi önerilir. Transfer edilecek embriyonun sayısına karar verilirken, embriyo kalitesi ve gelişim evresi, kadının yaşı, ovaryen yanıtı ve tedavi sayısı göz önünde bulundurulmalıdır. İki'den fazla embriyonun transfer edilmemesi önerilir.
- 11.6 Geriye kalan embriyolar; kaliteleri, hasta talepleri ve ulusal yasalar göz önünde bulundurularak, dondurularak saklanabilir, araştırmalar için bağışlanabilir veya imha edilebilir.
- 11.7 Transfer işlemi için, hasta kayıtları aşağıdakileri içermelidir:
  - Embriyo transferinin tarih ve saati;
  - Operatörün adı;
  - Transferi yapan hekimin adı;
  - Transfer anında embriyoların sayısı, gelişim evreleri ve kaliteleri;
  - Kullanılan kateter tipi;

- Geriye kalan embriyoların akıbeti;
- İşlem ile ilgili ayrıntılar, örn. Kateterde kan görülmesi, transfer sonrası kateterde kalan embriyolar

11.8 Laboratuvar, embriyo transfer odasından uzaktaysa, embriyolar transfer edilirken sıcaklık ve pH değerlerini korumak için düzenlemeler yapılmalıdır.

11.9 Transferden hemen önce, hasta, hasta dosyası ve kültür Petri kaplarının iki kez kontrol edilmesi zorunludur.

## 12 Kriyoprezervasyon

Gametler, embriyolar ve dokular için kriyoprezervasyon yapılabilir.

- 12.1 Biyolojik materyalleri dondurarak korumak ve saklamak için alt yapı mevcut olmalıdır.
- 12.2 Yavaş dondurma ve vitrifikasyon gibi farklı kriyoprezervasyon yaklaşımları, kullanılan biyolojik materyal türüne göre tercih edilebilir.
  - 12.2.1 Sperm için, yavaş dondurma hâlihazırda tercih edilen yöntemdir, ancak hızlı soğutma da uygun bir alternatiftir.
  - 12.2.2 Oositler için vitrifikasyonun yüksek derecede başarılı olduğu bildirilmiştir ve önerilmektedir.
  - 12.2.3 Yarıklanma aşamasındaki embriyolar ve blastokistler için, vitrifikasyon kullanıldığında yüksek başarı oranları bildirilmiştir. Ancak pronükleer ve yarıklanma aşaması embriyolar için, yavaş dondurma yöntemleri kullanılarak da iyi sonuçlar alınabilir.
  - 12.2.4 Dokular için tercih edilen yöntem yavaş dondurmadır, ancak ovaryum dokusunun vitrifikasyonu da bir seçenektir.
- 12.3 Sıvı azot (LN<sub>2</sub>) yoluyla enfeksiyon bulaşma riskini en aza indirmek için:
  - 12.3.1 Dondurma cihazlarına (taşıyıcılara) örnekler yüklenirken cihazların dış yüzeyinin kontamine edilmesinden kaçınılmalıdır.
  - 12.3.2 Biyolojik materyalin LN<sub>2</sub> ile doğrudan temasıyla ilgili güvenlik endişeleri bildirilmiş olsa da, bu aşamada kapalı cihazların açık cihazlara üstünlüğü yoktur. Laboratuvarlar, başarı sonuçları, risk analizleri ve yürürlükteki yönetmeliklere göre seçim yapmalıdır.
  - 12.3.3 Sero-pozitif hastalardan alınan numuneler yüksek güvenli kapalı taşıyıcılarda saklanmalıdır. Bu amaçla üretilmiş buhar faz özellikli tanklar önerilir.
- 12.4 Kriyoprezervasyonda, biyolojik materyallerin belgelemesi aşağıdakileri içermelidir:
  - Taşıyıcıların etiketlenmesi;
  - Kriyoprezervasyon yöntemi;
  - Kriyoprezervasyon tarih ve saati;
  - Operatör;
  - Embriyo kalitesi ve gelişim evresi;
  - Taşıyıcıya yüklenen oosit veya embriyo sayısı;
  - Hasta başına saklanan taşıyıcı sayısı;
  - Saklanan örneklerin konumu (depo, kanister numarası).
- 12.5 Taşıyıcılar, hasta ayrıntıları, tedavi numarası ve/veya özgün bir tanımlama kodu belirtilerek açık ve kalıcı şekilde etiketlenmelidir.
- 12.6 Dondurularak saklanan materyallerin içeriği, depolama kayıtlarıyla karşılaştırılarak periyodik olarak döküm çıkarılmalıdır.
- 12.7 Çözdürme yapılan biyolojik materyallerle ilgili belgeler aşağıdakileri içermelidir:
  - Çözdürme yöntemi;

- Çözdürme tarih ve saati;
- Operatörün ismi;
- Çözdürme sonrası örnek kalitesi.

12.8 Şu adımlarda hasta kimliğinin iki kez kontrol edilmesi önerilir: örneklerin etiketli dondurma kabına transferi, etiketlenmiş taşıyıcıya örneklerin yüklenmesi, tanka yerleştirilmesi, tanktan çıkarılması.

12.9 Kriyoprezervasyon yapılan materyalin saklanması ve kullanımı sırasında, uygun ve güvenli koşulları sağlamak için dikkatli olunmalıdır. Sıcaklıklar asla  $-130^{\circ}\text{C}$  üzerine çıkmamalıdır.

## 13 Acil durum planı

Tüm IVF laboratuvarları, kliniğin genel acil durum planı kapsamında, doğal veya insan kaynaklı olarak altyapı ve imkânların sekteye uğraması halinde, özellikli prosedürler içeren bir acil durum planı geliştirmeli ve uygulamalıdır.

Acil durum planlamasının amacı, aşağıdakiler için atılacak adımları açıklar (önem sırasına göre):

- Personel ve hastaların güvenliği;
- Tüm taze ve donmuş insan materyalinin korunması;
- Donanım ve tıbbi kayıtlarda oluşabilecek hasarların engellenmesi.

13.1 Aşağıdaki hususlar göz önünde bulundurulmalıdır:

13.1.1 Acil durumda iletişim kurulacaklar: İletişime geçilecek kişiler (sorumlu kişiler, teknik servisler, iletişim numaraları) tüm personelin ulaşımına açık olmalıdır.

13.1.2 Tesisat:

- Elektrik: elektrik kesintisi, jeneratörler veya kesintisiz güç kaynağı (UPS) sistemleriyle telafi edilmelidir.
- LN<sub>2</sub>: otomatik besleme hatları arıza yaparsa, depolar manuel şekilde doldurulmalıdır. Tamamen dolu tutulan bir rezerv LN<sub>2</sub> tankı mevcut olmalıdır.

13.1.3 Donanım:

- Güç kesintisi halinde, kritik donanım önceliğe alınmalıdır.
- Kullanım önceliğinde ilk sırada olan üniteler çalışmadığında kritik donanımın kullanımına imkân verecek ikinci bir ünite bulunmalıdır. Tüm yedek donanımlar kontrol edilmiş ve kullanıma hazır tutulmalıdır.
- Dondurucu (-20°C) ve buzdolabı: yedek dondurucular ve buzdolapları hazır olmalıdır.
- Kriyoprezervasyon tankları: Depo tankların başka bir yere taşınması gerekebilir.

13.1.4 Tıbbi kayıtlar: insan dokularının kimliklendirilmesini sağlayan kayıtlar güvenli bir ağ sunucusunda tutulmalıdır.

13.2 Acil durum planının düzenli olarak gözden geçirilmesi gerekir.

13.3 Gametler ve embriyoların (taze ve kriyoprezervasyon uygulanmış) acil durumlarda nakli için, başka bir IVF laboratuvarıyla üçüncü taraf sözleşmesi yapılmış olmalıdır.



## Referanslar

Alpha Scientists in Reproductive Medicine. The Alpha consensus meeting on cryopreservation key performance indicators and benchmarks: proceedings of an expert meeting. *Reproductive BioMedicine Online* 2012;25: 146-167.

Asociación Española de Normalización y Certificación. *UNE 179007:2013 - Servicios sanitarios Sistemas de gestión de la calidad para laboratorios de reproducción asistida (Health services Systems of quality management for assisted reproduction laboratories)*. 2013.

Council of Europe. *Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application*. 1st edn. 2013.

European Commission. 32006L0017: Commission Directive 2006/17/EC of 8 February 2006 implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards certain technical requirements for the donation, procurement and testing of human tissues and cells (Text with EEA relevance). *Official Journal of the European Union* 2006a.

European Commission. 32006L0086: Commission Directive 2006/86/EC of 24 October 2006 implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards traceability requirements, notification of serious adverse reactions and events and certain technical requirements for the coding, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells (Text with EEA relevance). *Official Journal of the European Union* 2006c.

European Commission. 32012L0039: Commission Directive 2012/39/EU of 26 November 2012 amending Directive 2006/17/EC as regards certain technical requirements for the testing of human tissues and cells Text with EEA relevance. *Official Journal of the European Union* 2012.

The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting. *Hum Reprod* 2011;26: 1270-1283.

Kovacic B, Plas C, Woodward BJ, Verheyen G, Prados FJ, Hreinsson J, De Los Santos MJ, Magli MC, Lundin K, Plancha CE. The educational and professional status of clinical embryology and clinical embryologists in Europe. *Hum Reprod* 2015;30: 1755- 1762.

Magli MC, Van den Abbeel E, Lundin K, Royere D, Van der Elst J, Gianaroli L, Committee of the Special Interest Group on Embryology. Revised guidelines for good practice in IVF laboratories. *Hum Reprod* 2008;23: 1253-1262.

World Health Organization. *WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen*. 2010.

Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, Sullivan E, van der Poel S, International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology, World Health Organization. The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) Revised Glossary on ART Terminology, 2009. *Hum Reprod* 2009;24: 2683-2687.

## EK 1: Metodoloji

ESHRE SIG Embriyoloji yönlendirme komitesi, "IVF laboratuvarlarında iyi uygulamaların gözden geçirilmiş kılavuzları" için bir güncelleme yapılması gerekliliğine karar vermiş (Magli, *ve ark.*, 2008), ESHRE Yürütme Komitesinin onayından sonra, 10 embriyologtan oluşan bir kılavuz geliştirme grubu (KGG, *guideline development group*, GDG) oluşturulmuştur (bkz. ek 2).

İlk toplantı sonrasında, mevcut belgenin geliştirilmesi için altı adımlı bir prosedür geliştirilmiştir.

1. IVF laboratuvarlarında iyi uygulamaların gözden geçirilmiş kılavuzlarına yorumların hazırlanması (Magli, *ve ark.*, 2008)  
KGG üyelerinden, önerilerden hangilerinin yeniden yazılması, silinmesi veya eklenmesi gerektiği de dâhil olmak üzere, 2008 belgesine yapılan yorumları hazırlamaları istendi.
2. Farklı alt bölümlerin yeniden yazılması  
KGG üyelerinin hazırladıkları yorumlara dayanılarak, her bölüm belirli bir KGG üyesi tarafından yeniden yazıldı.
3. Yeniden yazılan alt bölümlere yapılan yorumların hazırlanması  
Tüm KGG üyelerinden, yeniden yazılmış her bölüme yapılan yorumları hazırlamaları istendi. Bu yorumlar, önerilerin tartışılması sırasında dikkate alındı.
4. Fikir birliği oluşana kadar önerilerin tartışılması ve yeniden hazırlanması  
KGG üyelerinin, her bir öneriyi, grup içinde fikir birliğine ulaşılan kadar tartıştığı ve yeniden hazırladığı iki adet 2 günlük toplantı düzenlendi. Toplantılardan sonra, tüm belge KGG üyeleri tarafından, açıklık, tutarlılık ve bölümlerin bütünlüğü dikkate alınarak gözden geçirildi.
5. ESHRE üyeleri tarafından inceleme  
Kılavuzun taslak sürümü ESHRE internet sitesinde 9 Eylül - 21 Ekim 2015 arasında yayınlandı. ESHRE SIG Embriyoloji üyeleri, belgeye yorumlar üretmek üzere davet edildi. Ek 3'te listelenen 12 inceleyci, 11'i kılavuza övgü veya içerikle uyumlu ifadeler içeren 106 yorum gönderdi; 95 yorum kılavuzda bir değişiklik talebi olarak değerlendirildi, bunların 42'si geçerli bulundu ve kılavuz metninde bir değişikliğe yol açtı. Kalan 53 yorum değerlendirildi, ancak kılavuzda değişikliğe yol açmadı. İnceleyen kişiye bir yanıt iletildi. İnceleme ayrıntıları, inceleme raporunda özetlenmiştir, bu rapor ESHRE internet sitesinde mevcuttur.
6. Kılavuzların yayınlanması  
Kılavuzlar, ESHRE'nin İnsan Üremesi ile ilgili sayfalarında yayınlanacaktır. Kılavuzlar ve eşlik eden belgeler de ESHRE internet sitesinde yayınlanacaktır.

Konuların çoğu üzerine güncel bulgular yetersiz olduğundan, herhangi bir bilimsel bulgunun biçimsel bir değerlendirmesi yapılmamıştır. KGG, EUTCD'de (Avrupa Komisyonu, 2006a, c, 2012) bulunan ve son dönemde yayınlanmış belge, kılavuz ve konsensüs belgelerindeki önerileri dikkate almıştır (Magli, *ve ark.*, 2008; Zegers-Hochschild, *ve ark.*, 2009; Dünya Sağlık Örgütü, 2010; İstanbul embriyo değerlendirmesi konsensüs çalıştay: uzman toplantısı bildirimleri, 2011; Üreme Tıbbında Alfa Bilim İnsanları, 2012; Asociación Española de Normalización y Certificación, 2013; Avrupa Konseyi, 2013; Kovacic, *ve ark.*, 2015).

## EK 2: IVF laboratuvarlarında İyi Uygulama üzerine ESHRE Kılavuz Grubu

IVF laboratuvarlarına yönelik, gözden geçirilmiş iyi uygulama kılavuzları (2015), ek 1’de açıklandığı gibi farklı Avrupa ülkelerini, çalışma şartlarını ve deneyim seviyelerini temsil eden 10 embriyologtan oluşan bir kılavuz geliştirme grubu tarafından oluşturulmuştur.

### Kılavuz grubu başkanı

Maria Jose de los Santos      IVI Valencia (İspanya)

### Kılavuz grubu üyeleri

Susanna Apter      Fertilitetscentrum Stokholm (İsveç)  
Giovanni Coticchio      Biogenesi, Reproductive Medicine Centre (İtalya)  
Sophie Debrock      Leuven University Hospital (Belçika)  
Kersti Lundin      Sahlgrenska University Hospital Göteborg (İsveç)  
Carlos E. Plancha      Inst. Histology and Developmental Biology, Faculty of Medicine of Lisbon (Portekiz)  
Fernando Prados      Hospital HM Montepíncipe, Madrid (İspanya)  
Laura Rienzi      Genera c/o Clinica Valle Giulia, Roma (İtalya)  
Greta Verheyen      UZ Brussels (Belçika)  
Bryan Woodward      IVF Consultancy Services (İngiltere)

### Metodolojik destek

Nathalie Vermeulen      Avrupa Üreme ve Embriyoloji Derneği

### Ek 3: Kılavuz taslağını inceleyen kişiler

Metodolojide belirtildiği gibi, taslak kılavuz 9 Eylül - 21 Ekim 2015 arasında 6 hafta süreyle inceleme için açık tutulmuştur. Tüm inceleyen kişiler, yorumları ve kılavuz grubunun yanıtları, inceleme raporunda özetlenmiştir, bu rapor ESHRE internet sitesinde, kılavuza ek belge olarak yayınlanmıştır. İnceleyen kişiler aşağıda listelenmiştir.

<b>İnceleyen</b>	<b>Ülke</b>	<b>Organizasyon</b>
<b>Pavel Trávník</b>	Çek Cumhuriyeti	<i>REPROMEDA s.r.o.</i>
<b>Gianluca di Luigi</b>	İtalya	<i>University of L'Aquila, MeSVA Department</i>
<b>Asina Bayram</b>	Abu Dhabi	<i>IVI GCC Fertility LLC</i>
<b>Michael Scholtes</b>	Almanya	<i>IVF center Dusseldorf</i>
<b>Eliezer Girsh</b>	İsrail	<i>Barzilai Univ.Med.Centre, Ashkelon. İsrail</i>
<b>Julius Hreinsson</b>	İsveç	<i>IVF Sweden</i>
<b>Mario Sousa</b>	Portekiz	<i>Institute of Biomedical Sciences Abel Salazar, University of Porto</i>
<b>Fang Ma and Qianhong Ma</b>	Çin	<i>West China Medical Center of Sichuan University, Çin</i>
<b>Sofia Johansson</b>	Kıbrıs	<i>ISIS CLINIC</i>
<b>Rugescu Ioana Adina</b>	Romanya	<i>AER Embryologists Association</i>
<b>Montse Boada</b>	İspanya	<i>ASEBIR</i>
<b>Verena Nordhoff</b>	Almanya	<i>QM Study Group and the Steering Board of the German Society of Human Reproductive Biology (AGRBM):</i>

Telif Hakkı © Avrupa Üreme ve Embriyoloji Derneği - Tüm hakları saklıdır

Bu ESHRE kılavuzunun içeriği yalnızca kişisel ve eğitim amaçlı kullanım için yayınlanmıştır. Ticari kullanım onaylı değildir. ESHRE kılavuzlarının hiçbir bölümü, ESHRE iletişim yöneticisinin önceden yazılı izni alınmadan tercüme edilemez veya herhangi bir biçimde çoğaltılamaz.