

Tüp bebek: Yardımla üreme teknikleri

Dr. Rabiye Babaloğlu



1961 yılında İstanbul'da doğdu. Ankara Fen Lisesi ve İÜ İstanbul Tıp Fakültesi'ni derece ile bitirdi (1984). Mecburi hizmet sonrası İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı (1991) oldu. 1992-2000 yıllarında Bezm-i Âlem Valide Sultan Vakıf Güreba Hastanesi eğitim kadrosunda görev aldı. Yerli ve yabancı bilimsel yayınları yanında Canlıyım Geliyorum isiminde kitabı yayımlandı. Çeşitli ulusal ve uluslararası sivil toplum kuruluşlarında da hizmet vermektedir. Halen TDV 29 Mayıs Hastanesi Tüp Bebek Ünitesinde ve muayenehanesinde görev yapmaktadır. Dr. Babaloğlu evlidir ve üç çocuk annesidir.

İnfertilite bütün dünyada çok boyutlu olarak biyolojik, psikolojik, ekonomik, etik, moral, yasal ve sosyal açıdan, ayrıca kadın ve de erkek açısından önemlidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre halen dünyada 50-80 milyon kadının infertilite problemi olduğu düşünülmektedir. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine göre de ülkemizde doğurganlık çağındaki 12 milyon kadının yaklaşık bir milyonunun infertilite sorunu olduğu varsayılmaktadır. Özellikle ülkemiz kadınlarının bu konudaki yükü sosyokültürel nedenlere bağlı olarak çok daha fazladır. İnfertilite nedenleri olarak; erkek % 40, kadın % 40, her ikisinde % 10 ve nedeni açıklanamayan % 10 olarak söylenebilir.⁽¹⁾ Aslında, sağlıklı bir aile ortamında gelişecek sağlıklı bir bebeğin doğumu amacı ile geliştirilen, tüp bebek yöntemi, laboratuvar da insan embriyosunun gelişmesini sağlaması ile birçok yeni araştırmaya ve uygulamaya da zemin hazırlamıştır. Bu kompleks, hassas, inanılmaz bir dünyaya kapı açan teknik, insan ile uğraşırken, aile, nesiller, toplum ve dünya yapısını birçok yönden etkileyecek sonuçlara da gebedir. Ülkeler çeşitli düzenlemelerle, işlemlere ve araştırmalara çok yönlü yaklaşım göstermektedir ve her geçen gün yeni düzenlemeler yapılmaya ihtiyacı da gündeme gelmektedir. Bu tip düzenlemelerin yapılmadığı ülkelerde, uygulamaların sınırı da belirlenmemektedir. Çocuk sahibi olmak için her türlü riski göze alma psikolojisinde olan çiftler ya da bireyler için sınırların önemi de kalmayabilmektedir. Ülkemizde de 2010 yılında "Üremeye Yardımcı Tedavi Uygulamaları ve Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezleri Hakkında Yönetmelik" ile bu alanda yapılan düzenlemeler, atılmış çok önemli bir adımdır. Tüp bebek, gelişen teknolojinin, insan sağlığı ve

nesillerin sağlığını etkileyecek önemli konumda olduğunda, çok dikkatli ve hassas değerlendirilmesi gerektiğinin çok etkili bir uygulamasıdır.

Güncel durum

Vücut dışında döllenme yönteminin başarılması ve sonrasında hızla gelişen yöntem ve teknikler, çocuk sahibi olmak isteyenler için çok değişik ufuklar açarken pek çok etik, yasal, psikolojik, sosyolojik vb. problemi de beraberinde getirmiştir.

Güven

Tüp bebek başarısı, gebelik ve canlı doğum elde etme şeklinde belirtilmesine rağmen IVF güvenliği ile ilgili sorular hala devam etmektedir. IVF işlemindeki geçirilen basamakların her biri, uzun ya da kısa vadeli sağlık riskleri taşımaktadır. Annede kullanılan ilaçlar, oosit, sperm ve embriyo üzerine yapılan işlemler, laboratuvar ve kültür ortamlarının etkileri gibi doğal olmayan gelişmelerin anne ve bebek üzerine etkilerinin olmaması mümkün görünmemektedir.⁽²⁾ Germinal ve embriyonik safhadaki programlanma, genetik, epigenetik ve çevresel faktörlerle etkilenmekte ve dolayısıyla çocuğun büyüme ve gelişmesini etkilemektedir. Çoğul gebelikler, erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve fetal gelişme geriliği gibi sonuçlar da IVF gebeliklerini ve bebekleri sıkıntıya sokmaktadır. Transfer edilen embriyo sayısı arttıkça başarı artarken çoğul gebelik oranlarında da artışlar olur. Bir embriyo transfer edildiğinde gebeliklerin % 2,5'u çoğul gebelik iken, 2 embriyo transferinde % 33 ikiz ve % 1 e yakın üçüz ve üzeri gebelikler olmuş, 3 embriyo transferinde bu

oranlar % 29 ve % 4 olarak değişmiştir.⁽³⁾ Çoğul gebeliklerle birlikte maternal ve fetal riskler artmaktadır. Bu neden ileri sürülerek, üçüz ve üzeri gebeliklerde fetüs sayısını azaltma işlemleri – bazı fetüslerin diğerleri lehine yaşama veda etmesi, pek çok soru ve sorunu da beraberinde getirmektedir. Genel olarak tüp bebek gebeliklerinde, tekiz de olsa, doğal gebeliklere göre, erken doğum, gestasyonel diyabet, plasenta previa gibi problemler daha sıktır. Doğumsal anomalilerde ufak da olsa bir artış olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Langerhan histiositozisi, Prader –Willi, Beckwith-Wiedemann ve Angelman Sendromu gibi çok nadir görülen imprinting bozukluklarının arttığına da dikkat çekilmiştir. Ayrıca bu çocukların ileriki yaşlarda, obezite, diabetes mellitus gibi hastalıklara daha yatkın oldukları bilgileri de literatürde yer almaktadır. Çocukluk çağı kanserlerinde artış olması, fertilité sorunları da diğer incelenen konulardan biridir. IVF çocuklarının uzun süreli takiplerinin sonuçları hakkında bilgiler de yetersizdir. 1981-1990 yıllarında, Amerika'da, IVF sonucu doğan, genç erişkinlerin sağlık problemleri ve yaşam kalitesinin tarandığı yeni bir çalışmada -ki bu dönemde mikromanipulasyon yapılmamaktaydı- 25 yaşına kadar yaşam boyu klinik depresyon, dikkat eksikliği-hiperaktivite hastalığı prevalansı genel popülasyona göre yüksek bulunmuştur. Kardiyometabolik ve solunum sistemi morbiditeleri de bu grupta artmış görünmektedir. IVF neslinin fiziksel, psikolojik ve sosyal olarak iyilik hali; ebeveynlerinin subfertilitesi, ebeveynlerin stresleri, ebeveyn çocuk ilişkisi, IVF yapıldığını saklama girişimleri gibi diğer faktörlerle de etkilenmektedir. Neticede IVF neslinde psikososyal problemler daha sık rastlanmaktadır.⁽⁴⁻⁶⁾

Psikolojik yük

YÜT, inferilite tedavisi için geniş imkânlar açarken hastalar için de ayrı psikolojik yükler getirmiştir. Pek çok çift için, YÜT, çocuk sahibi olabilmek yolunda son, en iyi seçenek olmaktadır. Uzun süren tedavilerin netice vermemesiyle psikolojik, fiziksel ve finansal açıdan yorulmuş çiftler, yine de bu yeni teknolojinin varlığıyla yeniden ümitlenir ve yeni birtakım duygu fırtınalarının içine girer. YÜT, yüksek teknolojisi ile stresli bir atmosfer oluşturmaktadır. Maliyet yüksek, başarı şansı ise nispeten düşüktür. Tüm infertilite tedavileri streslidir ama tüp bebek tedavisi en streslisidir. Başarısız sonuçlanan bir siklus sonrası hemen hemen tüm çiftlerde akut depresyon gelişmektedir. Bu dönemde ebeveynlere her basamakta, ayrı destek yöntemlerinin geliştirilmesi de YÜT başarısı için çok önemlidir.⁽⁷⁾

Teknik ilerlerken büyük pazarlar

YÜT'te, başarıların artırılması adına, ilaç sektöründe oosit ve sperm sayı ve kalitesini arttırmak için çok çeşitli farmakolojik maddeler geliştirilmeye çalışılmaktadır. USG sistemleri, gelişen mikroskoplar, normal spermin hassas seçim yöntemleri, inkubasyon ve embriyo kültür ortamlarında yapılan değişmelerle embriyo oluşum ve gelişimi, arttırmaya çalışılmaktadır. Ticari olarak üretilen kültür ortamlarının bileşimi tam bilinmemesi ve gönderilen ürünler arasında farklılıklar olması da ayrı konudur. Embriyo kalitesini belirlemek için kültür ortamlarındaki metabolitlerin incelenmesi de kullanılmaktadır. 1990'ların sonunda lazer kullanımı ile asiste hatching de rutine girmiştir. Başarı arttırma için kullanılan bu yöntemler, uzun vadede, ebeveynlerin ve bu neslin sağlığı ve gelişimi konusunda soruları da beraberinde getirirken, gereken hassas teknoloji ve sistemler, ekonomide önemli bir pazar payına sahiptir. Yöntemin uygulanması için tüp bebek endikasyonlarında genişletmeler yapıp bu pazara hizmet eder hale gelmek mümkündür. Tıbbi bir alanın ticarileşmesi çok kolay hale gelmektedir. Diğer bir boyut da araştırma halinde olan, etki ve güvenilirliği doğrulanmamış tetkik ve tedavi yöntemlerinin kullanılması ve mucize olarak sunulmasıdır.^(3,8)

Tekniğe ulaşma imkânı

Tüp bebek imkânlarına ulaşmada ülkelerin sağlık sistemi destekleri dünyada farklılıklar göstermektedir. Bu tekniğe ulaşmada ülkelerin belirledikleri tüp bebek endikasyonları ve gerekleri ile ekonomik durum en belirgin etkiyi oluşturmaktadır. Aynı ülkede, sağlık düzenlemeleriyle de alakalı olarak yõteme ulaşmak maddi güce ve devlet-sigorta

desteğine bağlı olarak değişmektedir. Genelde özel sigortalar bu yöntemi sigorta kapsamına almak istememektedirler. Teknik açıdan ileri ve hassas bir yöntemde çeşitli basamaklarda verilen hizmet, kullanılan malzeme ve şartlar, maliyeti yükseltmekte, başarı şansının % 100 olmaması da ekstra yük getirmektedir. İşlem sonrası gerçekleşen çoğul gebelikler, gebelik takibinin özel olması, fetal risklerin artması, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde takip gereksinimi ve çocuk için özel bakım ihtiyaçları da ayrı finansman destekleri gerektirmektedir. Bu konuda hükümetler, eldeki imkânlarıyla karar almak zorunda kalmaktadır. Seçilmiş tek embriyo transferinin yaygınlaştırılması, gelişmiş ülkelerde daha çok gündemdedir. Tek embriyo transferi ile elde edilen başarılar, ailenin sahip olduğu maddi güç ve devlet desteği, kimi zaman çiftleri birden fazla embriyo transferi için ısrarlı hale getirmektedir. Tüp bebek yönteminin uygulanması tıbben gerekli ama maddi kaygılardan ya da başka sebeplerden yõteme ulaşamayan ailelere nasıl katkıda bulunulması gerekliliği de ayrı bir sorudur.⁽²⁾

Donasyon

İlk tüp bebek doğumu, ardından 1984 te ilk donasyon bebeğinin doğması, 1990 da ilk defa PGD ile cinsiyet tayini yapılarak belirlenmiş bebeğın doğumu ve beraberinde gelişen teknikler ve uygulamalar, aile ve toplum yapısına etkileri yanında, hayat ne zaman başlar sorularıyla embriyo ve çocuk haklarını da yoğun bir şekilde gündeme getirmiştir. Gamet ve embriyo bağıışı, ne olursa olsun çocuk sahibi olmak dürtüsünde olan çiftler için ayrı bir seçenek olmuştur ve tek ebeveynli aileler, homoseksüel aileler gibi, aile modellerinin değişmesini ve yaygınlaşmasını da kolaylaştırmıştır. Bir örnek vermek gerekirse;lezbien çiftlerde aile paylaşımı taklidi için bir partner ovumunu verirken donör spermi kullanarak oluşturulmuş embriyoyu taşıma işini diğeri yapmaktadır. Böylece "yeni bir aile" modeli oluşmuştur. Donör kaynağının bilinmesi ya da bilinmemesi de ayrı bir tartışma konusudur. Ortak donör kaynağı, ülke sınırlarını aşan uygulamayla dünyada donör kardeşler oluşturmuştur. İleride bu kardeşler arasındaki evlilikler nasıl olacaktır? Donör kaynağı olan kişilerdeki potansiyel hastalıkların bu nesle aktarılması da farklı bir problemdir. Donör neslinin genetik ebeveynini bilme ihtiyacı ve yaşadıkları psikososyal problemlerin boyutları, ailenin bu işlemi gizlemek isteği gibi tablolar ayrı bir alan ve terapi konusu olmuştur.^(2,9) Oosit ve embriyo kalitesini yükseltmek için yapılan nükleer ve sitoplazmik transfer gibi yeni yöntemler diğeri bir donasyon şekli olmakta ve bu şekilde

de genetik materyal aktarılabilmektedir. Böylece embriyonun ayrı bir ebeveyni de olmaktadır, çok ebeveynli nesiller gelişmektedir. Bazı hastalıkların giderilmesine çalışılırken, hesapta olmayan birtakım hastalıkların ortaya çıkması da kolaylaşabilmektedir.⁽¹⁰⁾

Kiralık anneler

Uterus problemi olan kadınlarda kendi ya da kiralık annenin oositleri kullanılarak geliştirilen embriyoları taşıyan ve onunla bir gebelik geçirip doğumunu gerçekleştirdikten sonra çocuğı isteyen çifte veren anne modelleri de üremeye yardımcı olarak sunulmuştur. Bu işi yapan kadının durumu, çocuğın durumu, gebelik ve doğum riskleri, haklar ve sorumlulukların sınırları gibi pek çok problem de ciddi boyuttadır. İzin verilen yerlerde, torununu doğuran anneler; gebelik sırasında zarar gören ,taşıdığı çocuğı vermek istemeyen kiralık anneler; hasta doğan çocuğı almak istemeyen ebeveynler; değişik aile modellerinin gelişmesi vb. birçok örnekler sık yaşanmaktadır.⁽¹¹⁾

Embriyo seçerken

Tek embriyo transferi için embriyoyu seçerken preimplantasyon genetik tarama(PGS) kullanılabilir. Sonuçların güvenilir olması için embriyo biyopsisi ile 2 blastomer alınması embriyoyu etkilemekte, gebelik başarısını düşürebilmektedir ve uzun vadede, çocuklarda ne etki yapacağı da net bilinmemektedir. Biyopsi işlemi sırasında embriyoya verilen zarar, tekniğın ve FISH analizinin yeterli olmayışı, embriyonun içinde bulunduğu biyolojik özellikler-mozaik yapıda olması PGS etkinliğinin azalmasına neden olmaktadır.⁽¹²⁻¹³⁾ Preimplantasyon genetik tanı(PGD), bilinen bir kalıtsal problemi taşıyan embriyoların belirlenip ekarte edilmesi için kullanılan bir yöntemdir. Kalıtsal problem tanımı gün geçtikçe değişmekte ve endikasyonlar genişlemektedir. Hayatla bağdaşmayan hastalıklar yerine erişkin dönemde görülebilecek hastalık genlerini taşıyan (kanser, şizofreni, FMF, ailesel polipozisvb) embriyoların da atılması gündeme gelmiştir. Sağlıklı nesil derken mükemmel nesil, ırk ıslahı gibi sonuçlara doğru mu gidilmektedir?Diğeri bir kullanım alanı da, doku nakli gereken hasta bir çocuk için HLA uyumlu kardeş seçimidir. Bu şekilde HLA'sı uyuşmayan ama sağlıklı olan embriyonun imhası, HLA uyumlu ama başka yönlerden sağlıklı embriyonun seçimi mümkündür. Üstelik seçilen embriyo sadece HLA uyumu açısından seçildiği için başka kalıtsal problem taşıyıp taşımadığı da bilinmemektedir. Kendi büyük kardeşi için seçildiğini bilen bir çocuğın psikososyal gelişimi nasıl olur? Cinsiyet kromozomunun belirlenmesi ile istenme-

yen cinsiyetteki embriyoların imhası da ayrı bir boyuttur. Peki, bu genetik tarama ile hasta ya da işe yaramaz damgası vurulan embriyoların imhasına kim karar verecektir? Embriyonun kendi yaşama hakkı dikkate alınmayacak mıdır?

Fertilitenin korunması

Kriyobiyolojideki ilerlemelerle gelecekte kullanım için gamet ve doku dondurma seçeneklerinin de sunulması, özellikle kanser hastaları olup tedavi sonrası gonadların etkilendiği durumda üreme potansiyelinin korunması açısından ufuklar açmıştır. Sperm dondurma işlemleri uzun süredir yapılmakla birlikte oosit ve over dokusu dondurma işlemleri konusunda işlemin mükemmelleşmesi açısından araştırmalar, hala yoğun olarak devam etmektedir. Doku ve hücrelerin kendi sahipleri tarafından kullanılması yanında, oluşturulan bankalarla donasyon için kullanılması da mümkün hale gelmiştir. Kanser hastalarının tedavi sonrası sürümleri değişik olacağından, vefat olduğu durumlarda dondurulmuş hücreler vasıtasıyla doğan çocukların durumu, bu hücreleri örneğin spermi kullanarak hamile kalmak istekleri, karşılaşılan problemlerden birkaçıdır.^(2,14) Oosit ya da over dokusu dondurma seçenekleri, kariyer vb. sebeplerle çocuk sahibi olmayı ertelemiş kadınlar için de umut olmuştur. Over dokusunun ya da oositin genç yaşta dondurularak bu yönde fertilitenin korunması istenebilmektedir. Çocukluk çağı ve adolesan dönemi kanserlerin tedavilerinde %15 oranında sonraki üreme potansiyelinde problemler olma riski ortaya çıkmaktadır. Gamet ve gamet dokularının tedavi öncesi dondurulması, teknik özellikleri yanında çocuk ve ailesini de içine alan psikolojik, sosyal, etik, hukuki konuları da gündeme getirmektedir. Prognozu kötü olan hastalıklarda veya rekürrens durumlarında dondurulmuş gamet ve dokuların akıbeti ne olacaktır? Gamet ve gamet dokularının dondurulma tekniklerine bağlı olarak zarar görebilmesi ve buna bağlı olarak gelecek nesillerin sağlığının ne olacağı hala netleşmemiş bir konudur. Maksimum saklama süresi de henüz net değildir.

Kök hücre ve klonlama

1998 yılında erken embriyonik dönemde embriyonik kök hücrelerin elde edilmesi, 1997 yılında bir koyunda gerçekleştirilen ilk erişkin hücre kopyalaması sorulara yenilerini eklemiştir. Embriyonik kök hücreler, blastokist safhasındaki embriyodan elde edilmektedir. Elde edilen hücrelerin uygun kültür ortamlarında geliştirilmesiyle tedavi amaçlı kullanımı gündemdedir. Hücre elde edilme yöntemi, embriyo müdahalesi, embriyonun kullanılması, öjenik amaçlarla kullanımı tartışılan

konulardır. Burada, embriyo kimliği en önemli noktadır. Kök hücre araştırmaları yoğun bir şekilde devam ederken tedavi eksensli net cevapların alınması için de zamana ihtiyaç vardır.^(15,16) Üreme amaçlı klonlama dünyada kabul görmemiştir. Ama tedavi amaçlı klonlama-kopyalama işlemlerinin izin verildiği ülkelerin sayısı artmaktadır. Kök hücre nukleus transferi ile gerçekleştirilen embriyonik kök hücre teknolojisi, alıcı reddini engelleme için bir yol olarak ortaya çıkmıştır. Bu şekilde meydana gelen embriyonun tanımı nasıl olacaktır? Bu işlemin yapılabilmesi için oosit kimden ve nasıl elde edilecektir? İnsan-hayvan hibrid embriyoların geliştirilmesi de gündeme gelmiş, önceleri baştan yasaklanırken sonradan, bu embriyoların sadece araştırma amaçlı kullanılmasına izin veren ülkeler olmuştur. Bu şekilde gelişmeler hangi noktaya varacaktır? Şimdi, birçok yönleriyle ele alınması gereken bu harikulade tüp bebek tekniği nedir, nasıl yapılmaktadır, kısaca bahsedelim.

Teknik bilgiler

Çeşitli tedavi yöntemlerinin sonuç vermediği olgularda, özellikle dölleme olayının gerçekleştiği tubalarda, problem olanlarda vücut dışında dölleme (in vitro fertilizasyon) imkânları araştırılmıştır. 1878'den itibaren memeli yumurtaları ile başlayan denemeler, 1950'li yıllardan sonra fertilizasyondaki önemli basamakların keşfi ile hız kazanmış, İngiltere'de Robert Edwards'ın istikrarlı laboratuvar çalışmaları ve Patrick Steptoe ile klinik olarak ortak birleştirilen, birçok caydırıcı etkene rağmen yılmadan sürdürülen çalışmalar sonucu, dünyada in-vitro fertilizasyon yani tüp bebek uygulaması ile ilk bebek 1978'de İngiltere'de doğmuştur. Bu başarı ile bu gün 86 yaşındaki İngiliz doktor Robert Edwards, 2010'da Nobel Tıp Ödülü'nü almaya layık görülmüştür.^(17,18) İnsanın in vitro olarak döllemesi belki de "hi-tech" alanında bilimin kullanılmasının ilk örneklerinden olmuştur. Beraberinde ultrason-mikroskop gibi yeni teknolojilerle, embriyo biyopsisinin gerçekleştirilmesiyle, genetik gelişmelerle, fertilizasyon ve erken embriyo gelişimi konusundaki bilgiler hızla artarken gebelik başarısı %5'lerden %50'lere kadar çıkmış ve çeşitli alanlarda bu tekniğin kullanımı da gündeme gelmiştir. Bugüne kadar dünyada beş milyona yakın bebek üremeye yardımcı yöntemlerle dünyaya gelmiştir. Ülkemizde ilk tüp bebek merkezi İzmir'de, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde, 1987'de kurulmuştur. Bugün ise Türkiye'de 2010 verilerine göre 121 merkez, Sağlık Bakanlığı'ndan ruhsatlandırılmış olarak çalışmaktadır. Ülkemizde devletin de belli sayıda siklusa destek vermesini takiben yıllık ortalama olarak 20-40 bin çift YÜT (yardımla üreme teknikleri) merkezlerine

başvurmaktadır.^(1, 19) Tüp bebek, oositin vücut dışında çeşitli yollarla işlenmesini sağlayan birçok tekniği içine almaktadır. Bu yöntemde birbiriyle koordine gitmesi gereken, çeşitli ilaçlarla overstimulasyonu, oositlerin toplanması, laboratuvarında spermle fertilizasyonunun sağlanması, embriyoların kültüre edilmesi ve uygun zamanda embriyoların uterusu transferi şeklinde birkaç safha vardır. Bugün, artık Amerika ve Avrupa'daki doğumların %1-3'ü tüp bebek gebelikleridir. IVF, ilk olarak tubal obstrüksiyon nedeniyle olan infertiliteye bir çözüm olarak gelişmişken, bugün infertilitenin çoğu nedeninde uygulanan bir yöntem olmuştur. Diğer tüm tedavi yöntemlerinin etkin olmadığı durumlarda son basamak tedavi şeklinde yerini almıştır. IVF başarısı da, bir kısmı işlem sırasında ortaya çıkan çeşitli faktörlere bağlıdır. Anne yaşı çok önemlidir. 2007'de bildirilen Amerika raporlarına göre, canlı doğum oranı 35 yaş altı kadınlarda %40, 35-37 yaşta %30, 38-40 yaşta %20, 41-42 yaşta %11, 43-44 yaşta %5 civarı olarak verilmiştir.⁽³⁾ İşlem öncesi çiftlerin ayrıntılı değerlendirilmesi sonrasında işleme overstimulasyonu ile başlanır. Çeşitli ilaç kombinasyonları kullanılarak, ultrason ve biyokimyasal analizlerle kontrol edilerek foliküller hazırlandıktan sonra, oosit toplama işlemi planlanır. Over stimülasyonunda en ciddi yan etkisi, overlerde büyüme, karına şişme, hızlı kilo alımı, hemodinamik bozukluklar, yoğun asit, solunum bozukluğu, oligüri, renal yetmezlik, tromboemboli vb. ile giden hayatı tehdit eden ağır tablolara (%1) kadar değişen klinik spektrum gösteren ovarian hipersstimulasyon sendromudur (OHSS).⁽²⁰⁾ Oosit toplama, hafif bir anestezi altında, transvaginal ultrason eşliğinde vaginal yoldan aspirasyon iğneleri ile, uygun basınçta vakum uygulanarak folikül sıvısı ve dolayısıyla oosit aspire edilir. Aynı zamanda, embriyolog, mikroskop altında oosit kontrolü yapar. Siklusların %0,5-1 inde folikül gelişimine rağmen oosit elde edilememesi söz konusudur (Empty follicle sendromu).⁽³⁾ Oosit toplama işleminde, vaginadan giriş yerinden, overden veya çeşitli pelvik damarlardan kanama, hematom, infeksiyon, kist rüptürü, lumbosacral osteomyelit gibi komplikasyonlara rastlanabilmektedir. Laboratuvarında, oosit matüritesi değerlendirilir. Standart IVF tekniğinde her bir oosit 50-100 bin hazırlanmış motil sperm ile 37 C'de %5 veya 6 CO2 ve %98 nem gibi çok hassas ayarlanması gereken ortamda 12-18 saat inkube edilir. Oositler, inseminasyondan yaklaşık 18 saat sonra fertilizasyon-dölleme açısından kontrol edilir. Bu işlemler elde edilen fertilizasyon oranı %50-70 civarındadır. 1992 yılında, bir sperm ile yumurtanın mikroskop altında birleştirilmesi ile fertilizasyon ve gebelik gerçekleştirilmesi, yani intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI, mikroenjeksiyon), tüp

bebek başarısını arttırmıştır. Ejakulatta sperm bulunamayan hastalarda 1995 yılında testislerden sperm ekstraksiyonu -TESE- işlemi ile sperm elde edilmesi, başka bir dönüm noktası olmuştur. ICSI işlemi için oositten kumulus hücreleri ayrılır. Seçilen tek bir sperm, oositin ooplazmı içine enjekte edilir. Doğal fertilizasyonda olacak birkaç basamak böylece geçilmiş olur. ICSI işlemi sırasında gametlere zarar verme ihtimali de vardır. Erkek faktörü yoksa ICSI, IVF e göre klinik bir avantaj sağlamamaktadır ve de aslında IVF in daha yüksek klinik gebelik oranları sağladığı yönünde bulgular vardır. Fertilizasyon sonrası embriyo gelişimleri uygun kültür ortamlarında takip edilir.⁽³⁾ Hasta yaşı, önceki denemelerinin durumu, gelişen embriyo kalitesine göre verilecek embriyolar seçilir. Abdominal ultrason eşliğinde nazik şekilde en uygun kateterle embriyolar, transvajinal yoldan endometrial kaviteye bırakılır. Ülkemizde, 35 yaşın altındaki kadınlara ilk iki denemede sadece 1 embriyo transferi yapılmasına izin vardır. Oosit toplama işlemi sonrasında gebelik oranlarını arttırmak açısından bazı tedavi yöntemleri kullanılabilir.⁽²⁸⁾

Fazla embriyoların durumu

Transfer sonrası, kalan embriyoların dondurularak saklanması mümkün olmaktadır. 1983'te ilk dondurulmuş embriyo doğumu gerçekleştirildikten sonra kriyobiyolojideki gelişmeler modern YÜT'ün bir parçası olmuştur. Dondurma işlemi, kriyoprotektanlar kullanılarak iki şekilde yapılmaktadır: Yavaş dondurma ve vitrifikasyon. Transfer öncesi, uygun şekilde çözülme işlemi yapılır, embriyonun canlılığı kontrol edilir. Endometrium hazırlanarak, embriyonun gelişme evresi ile senkron olacak zamanda transfer işlemi gerçekleştirilir. Çözme işlemi sonrasında canlılık oranı % 50-98 arasında değişmektedir. Dondurulmuş embriyo transferi sonrası başarı oranları taze sikluslarda elde edilen oranların yaklaşık yarısına düşebilmektedir.⁽²¹⁾

Gebelik başarısı

Başarı oranları çeşitli parametrelerle verilmektedir. Başlanan siklusa göre, oosit toplama işlemine ya da transfere göre gebelik veya canlı doğum oranları şeklinde tanımlanabilmektedir. Klinik gebeliklerin % 18'i düşük, ölü doğum, ektopik gebelik gibi nedenler ile sonlanmaktadır. Tüp bebek için başlanan siklusların % 11'i oosit toplama safhasına gelmeden yetersiz ilaç cevabı, aşırı cevap, araya giren hastalıklar veya hastanın isteği nedeniyle iptal olmaktadır. Dünyada yılda 1,5 milyon tüp bebek siklusu yapılmaktadır. Yılda en az 340 bin tüp bebek doğmaktadır. Bütün bu siklusların 2/3'ü ICSI olarak gerçekleşmektedir.

Yaklaşık vakaların % 20'si 40 yaş üstü kadınlardır. Ortalama transfer edilen embriyo sayısı 2.14, aspirasyon başına doğum oranı % 22, kümülatif doğum oranı % 27 olarak verilmektedir (3, 22).

Preimplantasyon genetik testler (PGD; PGS)

Preimplantasyon genetik test, embriyonun §§ zona pellucidasının açılarak polar cisimcik alınması ya da genellikle 3. gündeki embriyodan bir veya 2 adet blastomer veya blastokist döneminde trofoektoderm biyopsisi ile elde edilen hücrelerde kromozomların incelenmesi işlemidir. Tanı ve tarama amaçlı kullanımı önerilmiştir. Preimplantasyon genetik tanı (PGD), ebeveynlerin taşıdığı genetik anormalliğin oosit veya embriyoya geçişini kontrol etme amacıyla yapılırken, preimplantasyon genetik tarama (PGS), normal kabul edilen ebeveynlerin oosit veya embriyolarının anöploidi açısından test edilmesi amacını taşır.⁽⁵⁾ Biyopsi yapılan embriyolar ya kültüre edilmeye devam edilir ya da dondurularak saklanır. Biyopsi sonrası embriyolar tüm işlemlere daha hassas hale gelmektedir ve implantasyon oranları da etkilenmektedir. Sonuçların dikkatli ve yanılma payları içinde değerlendirilmesi, gebelik esnasında da ek testlerle doğrulanması gerekmektedir. PGD, bir yöntem olarak kabul edilirken PGS geçerliliği-etkinliği konusunda hala net kararlar oluşmamıştır.^(12,13)

Çeşitli yönleriyle kısaca incelemeye çalıştığım bu yazıyı N. Şişman'ın *Yeni İnsan* adlı kitabından bir alıntı ile bitirmek istiyorum: "*Bilim ve teknoloji karşısında nasıl bir tavır takınmalıyız? Bugün biyoteknoloji alanındaki tartışmalar esnasında de facto durumların, ahlaki kaygıları anlamsız kılacağı söyleyenler var. Yani 'bir şey icat edilmişse uygulanır' diyenler. Organ nakli mümkünken tedavi olmak istememek, tüp bebek mümkünken çocuk sahibi olmaktan imtina etmek, anne rahmine yerleştirmeden önce embriyoya müdahale ederek kalıtsal bir hastalığın yok edilmesine karşı çıkmak afaki tavırlar olarak görülüyor. Fakat meseleyi ahlaki açıdan ele almak, bizi de facto durumlara teslim olmayan yeni bir alana götürmeli. Çünkü hem ahlaken hem de hukuken bir şeyin yapılabilmesi, yapılmasının meşru olduğu anlamına gelmez. Bu nedenle, bilim ve teknolojinin geldiği son nokta tartışılmaz değildir. Hatta Liberal Öjeni'nin yazarı şöyle cevap verir: 'Çoğu zaman bilim en iyi niyetli öngörülerini bile geride bırakır. Bu sebeple Hiroşima'nın genetik mühendislik alanındaki muadiliyle hazırlıksız olarak karşılaşma riskine giremeyiz. İmkânsız durumları da ele alan ilkelere sahip olmak, birdenbire başımıza gelen durumlara ilgili hiçbir ilkeye sahip olmamaktan iyidir.'*⁽²³⁾

Kaynaklar

- 1) Çepni İ. Yardımla Üreme Tekniklerinin Kadın Üzerine Etkisi. IVF Sempozyumu-KASAD-D. 02.05.20120, İstanbul
- 2) Shenfield F. Recent ethical dilemmas in ART. Ch 68. Textbook of Assisted Reproductive Technologies. Laboratory and Clinical Perspectives. Edts: Gardner DK, Weismann A., Howles CM, Shoham Z. Third Ed. 2009 Informa Healthcare, London
- 3) Fritz MA, Speroff L. Assisted Reproductive Technologies Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Chapter 32. Eighth Ed. 2011, Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer
- 4) Grady R. Elective single embryo transfer and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. Fertil Steril. 2012 Feb;97(2):324-31.
- 5) Finnström O, et al. Maternal and child outcome after in vitro fertilization—a review of 25 years of population-based data from Sweden. Acta Obstet Gynecol Scand. 2011 May;90(5):494-500.
- 6) Beydoun HA et al. A cross-sectional evaluation of the first cohort of young adults conceived by in vitro fertilization in the United States. Fertil Steril 2010, 94(6):2043-2049.
- 7) Covington S.N. Patients support in the ART program. Ch. 65. Textbook of Assisted Reproductive Technologies. Laboratory and Clinical Perspectives. Edts: Gardner DK, Weismann A., Howles CM, Shoham Z. Third Ed. 2009 Informa Healthcare, London
- 8) J.L. Eaton et al. Embryo culture media and neonatal birth weight following IVF Human Reproduction, 2012, Vol. 27, No. 2 pp. 375-379.
- 9) Marina S et al. Sharing motherhood: biologicals-bianco-mothers, a new IVF indication. Hum. Rep. 2010, 25:4, 938-941.
- 10) Tavare A. Scientists are to investigate 'three parent IVF' for preventing mitochondrial diseases. BMJ 2012, 344
- 11) James S, et al. Avoiding legal pitfalls in surrogacy arrangements. Reprod Biomed Online. 2010 Dec;21(7):862
- 12) Harper JC, Sengupta SB. Preimplantation genetic diagnosis: state of the art 2011. Hum Genet. 2012 Feb;131(2):175-86.
- 13) Mastenbroek S. Preimplantation genetic screening: a systematic review and meta-analysis of RCTs. Hum Reprod Update. 2011 Jul-Aug;17(4):454-66.
- 14) Cobo A, Diaz C. Clinical application of oocyte vitrification: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Fertil Steril. 2011 Aug;96(2):277-85
- 15) Aydın E. Kök hücre çalışmalarda etik. Hacettepe Tıp Dergisi 2005, 36(4):298-302
- 16) Puri M.C., Nagy A.. Concise Review: Embryonic Stem Cell Versus Induced Pluripotent Stem Cells: The Game Is On. Stem Cells 2012;30:10-14
- 17) Bavister BD. Early history of in vitro fertilization. Reproduction. 2002 Aug;124(2):181-96.
- 18) Edwards R.G. Introduction: The beginnings of human in vitro fertilization. Textbook of Assisted Reproductive Technologies. Laboratory and Clinical Perspectives. Edts: Gardner DK, Weismann A., Howles CM, Shoham Z. Third Ed. 2009 Informa Healthcare, London
- 19) Sağlık Bakanlığı web sitesi <http://sb.gov.tr/TR/ belge/1-6484/saglik-bakanligi-ruhsatli-uremeye-yardimci-tedavitu-p-be-.html?vurgu=T% C3% 9CP+BEBEK> (Erişim tarihi: 18.04.2012)
- 20) Fritz MA, Speroff L. Induction of Ovulation. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Chapter 31. Eighth Ed. 2011, Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer
- 21) Herrero L, et al. Current status of human oocyte and embryo cryopreservation. Curr Opin Obstet Gynecol. 2011 Aug;23(4):245-50.
- 22) Broun S. ART Success rate has reached a plateau. Focus on Reproduction. Sept. 2011, 13-14
- 23) Şişman N. Yeni İnsan. Kaderle Tasarım Arasında. S. 29-30, 2011. Timaş Yayınları