

GİRİŞ

Preimplantasyon genetik tanı (PGT), gebelikten önce in vitro fertilizasyon (IVF) yoluyla oluşturulan embriyolardaki genetik kusurları tanımlamak için kullanılan bir tekniktir. PGT özellikle ebeveynlerin birinde veya her ikisinde genetik anormallik saptandığı durumlarda, embriyoda bu genetik hastalığın var olup olmadığını tespit etmek için embriyo üzerinde inceleme yapılması ile ilgilidir. Bu uygulama tüpbebek tedavilerinde elde edilen embriyolara, rahime nakil (transfer) öncesinde biyopsi yapılarak hücre alınması, alınan bu hücrelerin içerdikleri kromozom ve/veya gen düzeyindeki bozuklukların tespiti amacı ile incelenmesi ve inceleme sonunda sağlıklı bulunan embriyoların rahime transferi şeklinde gerçekleşir. Dünyada ilk kez 1990 yılında gerçekleştirilen bir yöntem olan PGT, bu tarihten itibaren dünyada ve ülkemizde her geçen gün artan sayıda çiftte uygulanmaktadır.

Preimplantasyon genetik tarama (PGS), kromozomal olarak normal genetik ebeveynlerden gelen embriyoların sayısal kromozom bozukluklarının (anoploidi) saptanması için tarandığı teknikleri ifade eder. Terim karmaşasını ortadan kaldırmak amacıyla preimplantasyon genetik tarama son yıllarda preimplantasyon genetik tanı-anoploidi (PGT-A) olarak tanımlanmaktadır. Yapısal kromozom bozukluklarının tespiti PGT-SR ve monogenik hastalıkların (tek gen hastalıklarının) tespiti PGT-M olarak tanımlanmaktadır. PGT-SR ve PGT-M ebeveynlerin, gebeliğin sonlandırılma-

sına gerek kalmadan, etkilenmemiş bir çocuğa sahip olmalarını sağlar.

Tek gen hastalıklarında PGT uygulanmasının gerekçeleri (PGT-M)

Türkiye İstatistik Kurumu 2016 verilerine göre ülkemizde akraba evliliği oranı ortalama %23.6'dır ve bu oran Güneydoğu Anadolu Bölgesinde %40'ların üzerine çıkmaktadır (1). Tek Gen Hastalıkları akraba evliliğinin yüksek oranda görüldüğü ülkemizde önemli bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu hastalıkların %75'inde çocuklar etkilenmekte olup bu çocukların %30'u beş yaşını görmeden kaybedilmektedirken, %35'i bir yaşa kadar yaşamaktadırlar. Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre ise her 100 bin kişide 8 bin kişi nadir hastalığa yakalanmaktadır (1). Bu veriler ışığında Türkiye'de 6-8 milyon kişinin nadir hastalıklardan etkilenmiş olması beklenmektedir. Yıllık genetik hastalığı olan bebek doğum sayımız 1,3 milyon civarında olup mevcut kullanılacak ilaçların az sayıda olmasının yanı sıra tamamının ithal olması sebebiyle yüksek bakım maliyetini de beraberinde getirmektedir. Genetik hastalıkların büyük bir çoğunluğunun tedavisi mümkün olmadığından taşıyıcı çiftlerin saptanması ve prenatal ya da preimplantasyon genetik yöntemlerle hasta çocuk doğumlarının önlenmesi büyük önem taşımaktadır. Ancak bir genetik hastalığa yönelik prenatal tanı yapıldığında fetüsün hasta olduğunun saptanması durumunda gebeliğin sonlandırıl-

¹ Doktor Öğretim Üyesi, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D., cenk.soysal@ksbu.edu.tr

abortusu kanıtlamış olan TKG'lı çiftler için, PGT-A'nın faydası gösterilmemiştir. Mevcut kanıtlar, PGT-A'nın, 35 yaşın altındaki kadınlarda veya genç bir donörden oositler kullanarak elde edilen gebelik sonuçlarını iyileştirmediğini göstermektedir (16).

SONUÇ

Preimplantasyon genetik tanı maternal veya paternal orijinli birçok genetik hastalığın implantasyon öncesi tespit edilmesinde önemli bir yöntemdir. Üç tür preimplantasyon genetik testi (PGT) vardır: Monojenik (tek gen) bozukluklar için preimplantasyon genetik testi (PGT-M), yapısal yeniden düzenlemeler için preimplantasyon genetik testi (PGT-SR) ve aneuploidi için preimplantasyon genetik testi (PGT-A). Bunların tümü in vitro fertilizasyonda genetik test için embriyodan blastokist biyopsisi veya daha az kullanılan polar cisim biyopsisi kullanılır ve daha sonra genetik test sonuçlarına dayanarak seçilen embriyoların uterin transferi yapılır. Genetik analiz için DNA, genellikle döllenmeden sonra 5. günde veya 6. gündeki trofektoderm hücrelerinin biyopsisinden elde edilir. Polar cisim biyopsisi de mümkündür ancak bu yöntemin sonuçları çok daha sınırlıdır. Biyopsi sonrası embriyo veya oosit genellikle genetik analiz sonuçları elde edilinceye kadar dondurulmalıdır. Biyopsi yapılmadan dondurulmuş embriyoları eritmek, PGT gerçekleştirmek ve daha sonra kriyo konservasyonu tekrarlamak mümkündür.

Genetik analiz, çeşitli yöntemler (örn., Bütün genom amplifikasyonu, polimeraz zincir reaksiyonu [PCR] amplifikasyonu) kullanarak DNA amplifikasyonunu ve ardından amplifiye DNA'nın analizi için mevcut birçok platformdan birinin kullanımı ile yapılır. Yabancı DNA'nın kontaminasyonu yanlışlıkla amplifiye edilmesi yanlış negatif sonuçlara ve normal olduğu düşünülen anormal embriyoların transferine yol açabilir. PGT-M'deki hatalar, aynı zamanda, ilgili gen için bir alelin amplifiye edemediği ("alel bırakma") veya zayıf bir şekilde amplifiye edilmesi ("kısmi amplifikasyon") ile sonuçlanabilir. Her iki teknik başarısızlık türü tanımlanmış ve normal olduğuna inanılan etkilenen bir embriyonun transferine veya etkilendiği düşünülen normal bir embriyo-

nun transfer edilmemesine yol açan yanlış teşhislerle sonuçlanmıştır.

Polar cisim biyopsisi veya embriyo biyopsisi sonrası biyopsi yapılan embriyonun transferi implantasyonu ve canlı doğum oranını azalttığı veya fetusa uzun vadeli bir zararı olduğu görünmemektedir.

Hastaların PGT'nin faydalarını ve kısıtlılıklarını ve doğum öncesi tanı için mevcut diğer seçenekleri veya genetik bozukluğu olan bir çocuğa sahip olmamak için diğer prenatal tanı yöntemlerini tam olarak anlamalarını sağlamak için danışmanlık sağlanmalıdır. Tekniğin kısıtlılığını, küçük fakat sıfır olmayan yanlış pozitif ve hatalı negatif sonuç oranını ve PGT bulgularını doğrulamak için amniyosentez (tercih edilen) veya koryon villus biyopsisi ihtiyacını anlamalıdır. Dengeli translokasyonlu çiftler, dengesiz translokasyonlara göre tekrarlayan gebelik kaybı (RPL) riskini azaltmak için PGT-SR'yi seçmelidir.

Anahtar kelimeler: IVF, Preimplantasyon genetik tanı, genetik hastalıklar

KAYNAKÇA

1. <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=24646>
2. Clement-Sengewald A, Buchholz T, Schütze K, et al. Noncontact, laser-mediated extraction of polar bodies for prefertilization genetic diagnosis. *Assist Reprod Genet* 2002; 19:183.
3. Scott RT Jr, Upham KM, Forman EJ, et al. Cleavage-stage biopsy significantly impairs human embryonic implantation potential while blastocyst biopsy does not: a randomized and paired clinical trial. *Fertil Steril* 2013; 100:624.
4. Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology. Blastocyst culture and transfer in clinical-assisted reproduction: a committee opinion. *Fertil Steril* 2013; 99:667.
5. Kuliev A, Cieslak J, Ilkevitch Y, Chromosomal abnormalities in a series of 6,733 human oocytes in preimplantation diagnosis for age-related aneuploidies. *Reprod Biomed Online* 2003; 6:54.
6. Taylor TH, Patrick JL, Gitlin SA, et al. Outcomes of blastocysts biopsied and vitrified once versus those cryopreserved twice for euploid blastocyst transfer. *Reprod Biomed Online* 2014; 29:59.
7. Desmyttere S, De Schepper J, Nekkebroeck J, et al. Two-year auxological and medical outcome of singletons born after embryo biopsy applied in preimplantation genetic diagnosis or preimplantation genetic screening. *Hum Reprod* 2009; 24:470.
8. Eldar-Geva T, Srebnik N, Altarescu G, et al. Neonatal outcome after preimplantation genetic diagnosis. *Fertil Steril* 2014; 102:1016

9. Brezina PR, Kutteh WH, Bailey AP, Preimplantation genetic screening (PGS) is an excellent tool, but not perfect: a guide to counseling patients considering PGS. *Fertil Steril* 2016; 105:49.
10. Wilton L, Thornhill A, Traeger-Synodinos J, et al. The causes of misdiagnosis and adverse outcomes in PGD. *Hum Reprod* 2009; 24:1221.
11. Gleicher N, Orvieto R. Is the hypothesis of preimplantation genetic screening (PGS) still supportable? A review. *J Ovarian Res* 2017; 10:21.
12. Pehlivan T, Rubio C, Rodrigo L, et al. Impact of preimplantation genetic diagnosis on IVF outcome in implantation failure patients. *Reprod Biomed Online* 2003; 6:232.
13. Franasiak JM, Forman EJ, Hong KH, et al. The nature of aneuploidy with increasing age of the female partner: a review of 15,169 consecutive trophoctoderm biopsies evaluated with comprehensive chromosomal screening. *Fertil Steril* 2014; 101:656.
14. Mastenbroek S, Twisk M, van der Veen F, Repping S. Preimplantation genetic screening: a systematic review and meta-analysis of RCTs. *Hum Reprod Update* 2011; 17:454.
15. Wilton L, Williamson R, McBain J, et al. Birth of a healthy infant after preimplantation confirmation of euploidy by comparative genomic hybridization. *N Engl J Med* 2001; 345:1537.
16. Murphy LA, Seidler EA, Vaughan DA, et al. To test or not to test? A framework for counselling patients on preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A). *Hum Reprod* 2019; 34:268.