

Bölüm 8

YARDIMCI ÜREME TEKNOLOJİLERİNDE SON GELİŞMELER

Nuray KURT¹
Ayşe Nur YILMAZ²

GİRİŞ

İnfertilite, reproduktif çağda çocuk sahibi olmak isteyen çiftlerde, herhangi bir aile planlaması yöntemi kullanmadan, en az bir yıl süreyle düzenli cinsel ilişkiye (haftada 3 ya da 4 kez) rağmen gebeliğin oluşmaması olarak tanımlanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün tanımında bu süre iki yıla kadar uzatılmaktadır (1, 2). Dünyada 186 milyon birey ve 48 milyon çiftin infertilite ile yaşadığı, infertilite oranının da %8-12 arasında değiştiği bilinmektedir. Türkiye'de ise bu oran, evli çiftler arasında %10-20 arasındadır. Son yıllarda gelişen teknolojiyle birlikte infertilite tanı ve tedavisindeki önemli gelişmeler pek çok bireyin yeni yöntemler yardımı ile çocuk sahibi olmasına yardımcı olmaktadır (2-4).

Spontan olarak gebe kalamayan çiftlerin çocuk sahibi olabilmek için kullandıkları ileri teknolojilerin tümü Yardımcı Üreme Teknikleri (YÜT) olarak adlandırılmaktadır (5). YÜT başarısı; kadın ve erkek yaşı, infertilitenin nedeni, geçirilmiş tedavi sayısı, sperm kalitesi, ilaç kullanımı ve ovarian cevabı, aspire edilen oosit sayısı, uterin reseptivite, fertilize oosit sayısı, transfer edilen oosit sayısı gibi birçok faktörden etkilenmektedir.

Bazı ülkelerde YÜT, çiftlerin kız veya erkek cinsiyet tercihi söz konusu olduğunda da yapılmaktadır. Özellikle hemofili, down sendromu, konjenital kas hastalıkları gibi, ebeveynlerden genetik bir hastalık alabilecek cinsiyetler belirlenerek sağlıklı bireyler elde edilebilmektedir. Türkiye'de Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezleri hakkında Yönetmeliğin EK-17 (8) no.lu bendinde çocuğun cinsiyetini belirleme amaçlı gonad ve/veya embriyo seçimi ve transferi yapılması yasaklanmıştır. Bu yöntem sadece ciddi bir kalıtsal hastalıktan kaçınma durumunda kullanılmaktadır. Ayrıca In Vitro Fertilization (IVF) teknolojisi kullanılarak embri-

¹ Arş. Gör., Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik AD, nkurt@firat.edu.tr

² Dr. Öğr. Üyesi, Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik AD, anucar@firat.edu.tr

yolarla yapılan çalışmalarda, mevcut genetik ve kromozomal bozukluklar tespit edilebildiğinden yardımcı üreme tekniklerinin tedavi edici bir nedene bağlı olarak da kullanılabilceği görülebilmektedir (6).

Bu bölümde yardımcı üreme teknolojilerinde son gelişmeler işlenecek ve sağlık profesyonellerinin bu süreçteki rolü ele alınacaktır. Yardımcı üreme tekniklerindeki son gelişmeler, infertilite nedenlerinin daha iyi anlaşılmasına, uygulanan tedavilerini etkinliğinin, güvenliğinin ve dolayısıyla başarı şansının artırılmasına olanak sağlamaktadır.

YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİNDE (YÜT) YAYGIN KULLANILAN YÖNTEMLER

Yardımcı üreme teknikleri, infertil çiftlerde gebeliğin oluşması için yapılan tüm işlemleri içerir ve en yaygın şekilde kullanılan yöntemler şunlardır:

Intra Uterin İnseminasyon (IUI): Üremeye yardımcı tedaviler arasında ilk tercih edilen, en sık kullanılan, uygulanması kolay, daha az invaziv, komplikasyon görülme riski az ve maliyeti düşük bir yöntemdir. İşlemin başarı düzeyi %10-25 olarak belirtilmekle birlikte kişinin yaş ve infertilite nedenine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Servikal nedenler, ejakülasyon disfonksiyonu ve açıklanamayan infertilitede en yaygın endikasyondur. Bu yöntemde erkekten alınan sperm laboratuvar ortamında hazırlanarak, ovulasyon döneminde uterus içine bir kateter aracılığıyla yerleştirilir. İşlemin zamanlaması normal menstrüel siklus veya ilaç kullanılarak koordine edilebilir. Ovulasyon indüksiyonu başarı oranlarını artırmakta; fakat çoğul gebelik için risk teşkil etmektedir.

İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu (ICSI): Çoğunlukla erkek infertilitesi olduğunda tercih edilen bir yöntemdir. Erkeklerde görülen sperm disfonksiyonlarının; özellikle düşük sperm yoğunluğu, düşük motilite veya azospermik erkek faktörü tedavisinde kullanılır. Spermilerin özel bir enjektör yardımıyla fertilizasyon şansını arttırmak için bir oositin sitoplazmasına doğrudan enjekte edilmesi işlemidir. Elde edilen embriyolar daha sonra in vitro fertilizasyon yoluyla implantasyon için uterusa transfer edilir.

Gamet İna Fallopiyan Transfer (GIFT): Bu yöntemde overlerden laparoskopu yardımıyla elde edilen oositler ile sperm, katater yardımı ile doğrudan fallo tüplerine yerleştirilerek fertilizasyon normal ortamda oluşturulur. Fertilize ovum daha sonra normal üremede olduğu gibi implantasyon için fallo tüpünden uterusa gider. Endometriyozis, açıklanamayan infertilite, servikal mukusun spermilerin ortamda kalması için uygun olmaması ve sperm motilitesinin yeterli olma-

ması gibi durumlarda uygulanır. En az bir fallop tüpü açık olan veya fonksiyonel olan kadınlar için seçenektir ve başarı oranı %30-40 arasındadır. Pelvik inflamatuar hastalık, tubal hastalık veya ektopik gebelik öyküsü mevcut olan kadınlar için uygun bir yöntem değildir. IVF tekniğine göre avantajı, iki günlük laboratuvarda izlem süresi ve embriyonun uterus kavitesi içerisine yerleştirilmesi adımlarının olmamasıdır. GIFT'in dezavantajı laporoskopinin genel anestezi altında gerçekleştirilmesidir (5).

Zigot İntra Fallopiyan Transfer (ZIFT): Ovum kadın vücudunun dışında laboratuvarda fertilize edildikten sonra zigot aşamasındaki embriyonun transabdominal ya da transservikal olarak doğrudan fallop tüpüne transfer edilmesi işlemidir. İmplantasyonun uterus içinde kendiliğinden gerçekleşmesi beklenir. ZIFT'te GIFT'te olduğu gibi en az bir sağlıklı fallop tüpü olmalıdır.

İn-Vitro Fertilizasyon (IVF) ve Embriyo Transferi (ET): Bugüne kadar 5 milyondan fazla IVF yöntemi ile bebek doğmuş ve gelişmiş ülkelerde tüm gebeliklerin %1-3'ü bu yöntemle oluşmuştur. Yardımcı üreme tekniklerinden en sık kullanılan ve infertil çiftler tarafından en iyi bilinen yöntemdir. Başlangıçta tubal defekti bulunan kadınlara yönelik geliştirilen yöntem günümüzde daha çok geçirilmiş PID, konservatif tedavilere cevap vermeyen ileri endometriozise bağlı tubal nedenleri veya erkek faktörü kaynaklı infertilite tedavisinde kullanılmakta ve çiftlerin gebe kalma ve çocuk doğurma şanslarını arttırmaktadır. İnfertilite vakalarının %3'ten daha azı IVF gibi gelişmiş üreme teknolojisi gerektirir ve gebelik oluşma oranı %35-45 civarındadır. Bu yöntem genetik yolun embriyo safhasında tespit edilebilmesi için "preimplantasyon genetik tanı" testi olarakta kullanılabilir. IVF-ET, spermin ve oositin kadın vücudunun dışında laboratuvar ortamında birleştirildiği ve normal embriyo gelişimi başladıktan sonra embriyoların uterusa yerleştirildiği bir yöntemdir. IVF tedavisinin temel aşamaları kontrollü ovarian hiperstümlasyonu, oosit toplanması, sperm verilmesi, fertilizasyon, embriyo kültürü ve embriyo transferidir. IVF'de zamanlama, over rezervleri ve kadının yaşı önemli faktörlerdir. Embriyo transferi oositler toplandıktan yaklaşık 48 saat sonra yapılmakta olup anestezi gerektirmeyen kısa süreli bir işlemdir. Transfer zamanı genellikle embriyo gelişiminin 3-5. günü yapılmaktadır. Üretilen fazla sayıda embriyoların, 1997 yılında çıkarılan Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezleri Yönetmeliği'nde üç yıl dondurularak saklanmasına karar verilmiştir. Embriyonun dondurularak saklanması (kriyoprezervasyonu), ovarian hiperstümlasyon riski yüksek olan kadınlarda, fazla sayıda üretilen embriyolarda ve kanser nedeni ile fertilizasyonun korunması gereken durumlarda kullanılmaktadır. Yardımcı üreme teknolojisi kullanılarak ikiden fazla embriyo transfer edildiğinde

çoğul gebelik oranları önemli ölçüde artar ancak bu risk kadının yaşı ile birlikte azalır. Yardımcı Üreme Teknikleri 2014 yönetmeliğinde çoğul gebeliklerin önlenmesi için “35 yaşa kadar birinci ve ikinci uygulamalarda tek embriyo, üçüncü ve sonraki uygulamalarda iki embriyo, 35 yaş ve üzerinde tüm uygulamalarda en fazla iki embriyo transfer edilebilir” kararı verilmiştir.

UTERUS KAN AKIMINI ARTIRMAK İÇİN KULLANILAN ADJUVANLAR

Yardımcı üreme tekniklerinde gebelik sonuçlarını iyileştirmek için birçok destekleyici tedavi ve adjuvan kullanılmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, artan uterus kan akışının klinik gebelik oranları üzerinde olumlu bir etkisi olduğunu ve uterus kan akışını artırmak için kullanılan destekleyici bakımın sıklığının da arttığını göstermiştir (7). Ancak YÜT adjuvanlarının kullanımını destekleyecek güçlü kanıtların olmaması yoğun tartışmaların konusu olmuştur ve profesyonel toplumlar fikir birliği görüşü olarak kabul edilmiştir (8). Günümüzde tercih edilen düşük doz aspirin, E vitamini, sildenafil sitrat, pentoksifilin, nitrik oksit donörleri, PRP destek tedavileri ve granülosit koloni uyarıcı faktörle ilgili yapılan araştırmalar incelendiğinde, bu tedavilerin klinik gebelik oranlarına olumlu etkisi olduğuna dair yeterli ve güçlü kanıtlar bulunmamaktadır (7, 9, 10).

EMBRİYONİK KÖK HÜCRELERİN KULLANIMI

Kök hücreler, kendini yenileme kapasitesine sahip olup, vücut ve laboratuvar ortamlarında, uygun sinyaller aldıklarında, birçok özelleşmiş hücre tipi haline gelebilen farklılaşmamış hücrelerdir. Kök hücre araştırmaları 1960’larda hematopoietik kök hücrelerin keşfiyle başlamıştır ve bunu stromal kök hücrelerin bulunması takip etmiştir. 1990’larda bilim adamları memeli beyininde nöral kök hücreleri saptamışlardır. İlerleyen yıllarda epidermis, karaciğer ve daha birçok organda kök hücrelerin varlığı bilimsel olarak kanıtlanmıştır. Yetişkin kök hücreler, kordon kanı kök hücreleri ve embriyonik kök hücreler günümüzde bilinen üç ana kök hücre kaynağıdır.

Kök hücre türlerinden biri olan embriyonik kök hücreler, canlı organizmalarda çeşitli hücre ve dokulara dönüşebilme yetenekleri nedeniyle doku mühendisliği ve rejeneratif tıpta özellikle ilgi çeken bir kök hücre popülasyonudur. Embriyonik kök hücreler, erken preimplantasyon gelişimi sırasında blastosist aşamasına ulaşan embriyolardan elde edilir. Bu aşamadaki embriyolar iki farklı hücre tipinden oluşur. İmplantasyondan sonra, dışarıdaki trofektoderm adı verilen hücreler pla-

sentanın yapısını oluşturur. İç hücre kütleli hücreler iç kısımda bir kütle oluşturarak cenin yapısını oluşturur. Embriyonik kök hücreler, iç kısımdaki bu hücrelerin özel immünolojik ve mekanik yöntemlerle izole edilmesi sonrasında özel besi yeri ve büyüme faktörü içeren ortamlarda inkübasyonu ile elde edilir. Embriyonik kök hücreler uygun sinyallerle uyarıldığında vücutta yaklaşık 200 hücre tipine dönüşebilen pluripotent hücrelerdir. Embriyonik kök hücreler, iki özelliği nedeniyle rejeneratif tıbbın odak noktasıdır.

1. Kendini yenileme süreci boyunca farklılaşmadan çoğalma yeteneği
2. Farklılaşmaya teşvik edildiğinde özel hücre türleri oluşturma potansiyeli.

Embriyonik kök hücre çalışmaları, potansiyel tedaviler açısından insanoğlu için umut vaat eden çalışmalar listesinde yerini almaktadır. Bu çalışmalar, zigot, laboratuvar koşulları altında üremeye yardımcı tedaviler için üretilmiş embriyolar veya sadece araştırma amacıyla laboratuvar ortamında üretilmiş embriyonik kök hücreler üzerinde yapılabilmektedir. Türkiye’de araştırma amacıyla insan embriyosu oluşturmak İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesi gereği yasaktır. Üremeye yardımcı yöntemler sırasında üretilmiş ancak kullanılmayan embriyolar ile ilgili de yasal düzenleme getirilmiştir. Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezleri Yönetmeliği 17. Maddede bu düzenleme şu şekilde açıklanmıştır. “...kendilerine ÜYTE uygulanacak adaylardan alınacak yumurta ve spermiler ile elde edilen embriyoların bir başka maksatla veya başka adaylarda, aday olmayanlardan alınanların adaylarda kullanılması ve uygulanması ve bu yönetmelikte belirtilenlerin dışında her ne maksatla olursa olsun bulundurulması, kullanılması, nakledilmesi, satılması yasaktır.” Görüleceği üzere yönetmelik ile IVF sırasında elde edilmiş ancak kullanılmamış embriyoların araştırma amaçlı kullanılmayacağı kesin bir dille yasaklanmıştır.

Embriyonik olmayan kök hücrelerle yapılacak klinik çalışmaların Sağlık Bakanlığı tarafından kurulmuş “Kök Hücre Nakilleri Bilimsel Danışma Kurulu” tarafından değerlendirilerek, Sağlık Bakanlığı tarafından onaylanmış bilimsel merkezlerde yapılmasına dair düzenleme getirilmiştir. Kök hücre tedavilerinin ticarileşmesinin ve hastaların bundan zarar görmesinin önüne geçmek için kök hücre tedavileri sadece Sağlık Bakanlığı tarafından akredite edilmiş sayılı merkezde gerçekleştirilmektedir.

YAPAY UTERUS

Dünya çapında ilgi çeken klinik araştırmalarda, hem embriyonun implantasyonunu garanti edebilen hem de prematüre yenidoğanı anne uterus dışında destekleye-

bilen yeni bir üreme teknolojisi olarak bazı tıbbi cihazlar üzerinde çalışılmaktadır (11). Yapay uterus, uterus disfonksiyonu olan kadınların, gebe kalmalarına ve bebek taşımalarına olanak sağlayarak yardımcı olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca yapay bir uterusun erken doğmuş bebekler için, özellikle de yaklaşık 24 haftalık gebelik haftasından önce doğum yapanlar için bir kuvöz görevi görebileceği de öne sürülmektedir. Böylelikle bir inkübatörün geliştirilmesi, prematürelikten kaynaklanan fetal mortalite ve morbiditeyi azaltmak için bir atılım sağlayabilir (12).

2017 yılında, yapay uterus teknolojisi sistemi kullanılarak, fetal kuzuların dört haftaya kadar hayatta kalması, stabil fetal hemodinami, oksijenasyon, normal somatik büyüme ve devam eden organ olgunlaşması sağlanmıştır (13).

Yapay uterusun amacı, mevcut kuvözlerden farklı olarak, yapılan bu prototipler ile erken doğmuş bebekleri sıvıyla kaplayarak bebeklerin göbek bağına bağlı yapay bir plasenta aracılığıyla onlara oksijen ve beslenme sağlamaktır (11).

PREİMLANTASYON GENETİK TANI

Intrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu (ICSI) ve In vitro fertilizasyon (IVF) yöntemlerinin gelişmesine paralel olarak, bu yöntemlerle oluşturulan embriyoların genetik açıdan incelenmesi mümkündür. Hastalığa neden olan genetik veya kromozomal bozuklukların gebelik öncesinde test edilerek sağlıklı embriyoların transfer edilmesi işlemine “preimplantasyon genetik tanı” veya “implantasyon öncesi genetik tanı” denir.

Preimplantasyon genetik tanı, polar cisimcik ya da blastomer biyopsisi ile tek bir hücrede yapılan analiz sonucu genetik hastalık olup olmadığının araştırılmasıdır. Elde edilen hücrenin DNAsı çoğaltılır ve bu 13, 18, 21. Kromozomlar ile X ve Y kromozomları için florasan probalar kullanılarak incelenir. Test 8 saat gibi kısa bir sürede sonuç vermektedir. Preimplantasyon genetik tanı yapılması çok sayıda tek gen hastalıklarının tanısında, cinsiyet belirlenmesinde, tekrarlayan düşüklüklerde ve tüp bebek uygulamalarında başarının artırılmasında giderek yaygınlık kazanmaktadır (14). Kromozomal yapısal anormallikler veya monogenik hastalıklar gibi genetik nedenler gebelikten önce analiz edilerek sağlıklı embriyoların seçilmesini mümkün kılar.

Türkiye’de ilk kez 1998 yılında Kahraman ve arkadaşları preimplantasyon genetik tanı uygulamışlardır. Yardımcı üreme tekniklerinin yaygınlaşması ve moleküler genetiğin gelişmesiyle birlikte bu yöntem dünyanın birçok ülkesinde rutin olarak kullanılmaktadır. Günümüzde yapısal ve sayısal kromozom anomalileri, Human Leukocyte Antigen (HLA) ve monogenik hastalıkları ile uyumlu kardeş

için on binlerce embriyoda, preimplantasyon genetik tanı işlemi uygulanmakta ve bunun sonucunda binlerce sağlıklı bebek elde edilmektedir. Ayrıca preimplantasyon genetik tanı, doğal yollarla gebe kalamayan ve yardımcı üreme tekniklerine başvuran çiftlerde anöploidi taraması yapılarak gebelik şansını artıran ve kromozom anomalilerine bağlı gereksiz terminasyonları ortadan kaldıran bir yöntemdir (15).

MULTİFETAL GEBELİK REDÜKSİYONU

İleri anne yaşının yaygınlığı ve yardımcı üreme teknolojisinin yaygın kullanımı ile birlikte, çoğul gebelik oranı son yıllarda küresel olarak artmıştır (16). Çoğul gebeliklerdeki artış kötü fetal morbidite ve mortalite nedeniyle sosyoekonomik sorunlar yaratmıştır. Multifetal Gebelik Redüksiyonu (MFPR) ilk trimesterde yapıldığında daha iyi fetal sonuçlar alınmasını sağlamaktadır.

Çoğul gebelikler, hem ebeveynler hem de sağlık profesyonelleri için ciddi tıbbi bir sorundur. Yapılan bir çalışmada, 37 haftadan önce erken doğum oranı ikizlerde %59.43 ve tekillerde %8.13'dir ve bu durum ikizlerde yüksek perinatal morbidite ve mortalite oranlarına yol açmaktadır (17). Ayrıca, ikiz gebelikleri olan kadınlar, tekil gebeliği olan kadınlara göre üç kat daha fazla ciddi maternal komplikasyon riskine sahiptir (18).

Multifetal gebelik redüksiyonu, fetüs sayısını azaltarak başarılı bir gebelik olasılığını artıran bir tekniktir. Hem geride kalan fetüsler hem de anne için olası komplikasyonlar azalmaktadır. İkiz gebeliklerde komplikasyon olasılığı, daha fazla fetüs içeren gebeliklere göre daha düşük olduğundan, özel durumlar dışında bu gebeliklere redüksiyon önerilmez. Üç ya da daha fazla sayıda fetüs olması durumunda ise sayının ikiye düşürülmesi önerilir.

Multifetal gebelik redüksiyonu, ideal olarak gebeliğin 9. ve 13. gebelik haftaları arasında uygulanmaktadır, ancak özel durumlarda 24. haftaya kadar geciktirilebilir (19). Çünkü çoğul gebeliklerin yaygın komplikasyonu erken fetal kayıptır. Bir ya da daha fazla fetüs 10. haftadan önce kendiliğinden kaybedilebilmektedir. Birçok uzman bu durumu "kaybolan fetüs" olarak tanımlamaktadır. Türkiye'de yürürlükte olan Üremeye Yardımcı Tedavi Uygulamaları ve Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezleri Hakkındaki yönetmeliğinin EK-17 no.lu bendine göre, yardımcı üreme teknikleri kullanılarak oluşan çoğul gebeliklerin anne ve çocuk sağlığını riske ettiği tıbbi endikasyon durumlarında, bu hususu belgeleyen sağlık kurulu raporu ile embriyonal ya da fetal redüksiyon işlemi yapılabilmektedir (20). Herhangi bir tıbbi endikasyonu belgelemeden redüksiyon işlemi yapan merkezlere

üç ay süre ile başvuru yapılamamakta ve tekrarı halinde ruhsatı/faaliyet izni iptal edilmektedir.

Yaygın olarak kullanılan multifetal gebelik redüksiyonu yöntemleri, fetüslara ultrason eşliğinde transabdominal potasyum klorür enjeksiyonu veya potasyum klorür enjeksiyonu olmadan ultrason eşliğinde transvajinal aspirasyondur (16). Yapılan son araştırmalar, üç ya da daha fazla sayıda fetüs ile başlayan gebeliklerden ikize indirgenmiş olanlarda, sürecin ikiz olarak başlayan gebeliklerdeki gibi iyi ilerlediğini bildirmektedir (16, 21-23).

SÜPEROVULASYON

Süperovulasyon, normal fizyolojik koşullar altında elde edilebilen kalitede ancak çok daha fazla sayıda ve eş zamanlı şekilde oosit ve embriyo sağlamak için, dışarıdan hormonal müdahaleyle menstrual döngüyü kontrol altına alarak uygulanan bir protokoldür (24). Yüksek dozda ekzojen hormonların kullanımı, bunların oosit maturasyonu üzerindeki etkileri birçok tartışma oluşturmuştur. Fareler ile yapılan araştırmalarda, bu uygulamanın in vitro embriyonik gelişimin gecikmesi, fetal gelişim geriliği ve anormal blastosist sayılarının artması gibi anomalilerle sonuçlandığı saptanmıştır (25). Ayrıca süperovulasyon ile elde edilen embriyolarda, anormal global DNA tespit edilmiştir. Angelman sendromu ve Beckwith- Wiedemann sendromu gibi genetik bozuklukları olan hastalarda ovaryan stimülasyonun bu genetik hastalıkların ortaya çıkmasına neden olabildiği gösterilmiştir (26).

MANYETİK AKTİF HÜCRE AYIRMA (MACS)

Manyetik-aktif hücre ayrıştırılması (MACS), hücre yüzeyindeki antijenlere bağlı olan antikör kaplı manyetik tanecikleri kullanan pasif bir ayrıştırma yöntemidir. Hasarlı spermelerden membranların dışına fosfolipid fosfatidilserin (PS) açığa çıkmaktadır. Annexin V ise PS'ye yüksek afinite gösteren ve sağlam spermelere bağlanmayan bir moleküldür. Bu yönteminde, hücreler sütun içerisinden geçerken PS eksprese edenler mıknatıs özellikli mikrotaneciklerle konjuge edilmiş Annexin V'e bağlanırlar. Bunlar yüksek manyetik alana girdiklerinde ise sütun içerisinde kalırlar ve sonuçta sağlam hücreler serbestçe sütundan geçip ayrıştırılabilir (27).

Literatürde, yardımcı üreme tekniklerinde MACS tekniğinin yararları konusunda çelişkili sonuçlar bulunmaktadır (28). Bazı çalışmalar, MACS seçim tekniğinin apoptotik sperm sayısını azaltmak ve böylece genel embriyo kalitesini ve gebelik oranlarını iyileştirmek için yararlı bir yöntem olduğunu belirtmektedir (29, 30). Bununla birlikte, diğer çalışmalar ise üreme sonuçlarında MACS ve ge-

leneksel sperm seçim teknikleri arasında önemli farklılıklar gözlemlenmediğini saptamıştır (31, 32). Bu tür farklılıklar, çalışmalara dahil edilen hasta sayısının değişkenliği ve düşük olmasından kaynaklanabilir.

YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİ VE EBENİN ROLÜ

İnfertilite, kadınlığın annelik ve erkeğin üretkenlik ile eş değer görüldüğü toplumlarda, çiftlerin psikolojisini ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyerek, depresyon, anksiyete, kendini olumsuz algılama, toplumdan soyutlanma ve toplum tarafından doğru algılanamama gibi olumsuz durumlara neden olabilmektedir (33). Yardımcı Üreme Teknikleri, aile kurmak isteyen birçok çifte umut vermektedir. Dünyadaki gelişmelerin ve bilimin hızlı ilerlemeye devam etmesinden dolayı yardımcı üreme tekniklerinin süreci bazen karmaşık olabilmektedir. Kanıta dayalı ve etkin hasta bakımı sağlamak için infertilite sürecinin doğru anlaşılması gerekmektedir. Bu süreç, çiftlerin bilgi, destek ve empatik yaklaşım sergileyen profesyonel sağlık personellerine ihtiyaç duydukları hassas bir süreçtir. Tedavi sırasında ve sonrasında çiftlerin en sık iletişimde bulunacağı sağlık profesyoneli olan ebeler, sağlık bakım ekibinin ayrılmaz bir parçasıdır. Tedavinin farklı basamaklarında ve çiftlerin tedaviye olan bağlılıklarının devam etmesinde çok önemli rol oynamaktadırlar (34).

İnfertilite alanında çalışan ebelerin, hastaları değerlendirmek, tanı ve tedavi süreci hakkında bilgi vermek, tedavi prosedürlerine için eğitim ve danışmanlık sağlamak, hasta haklarını savunmak ve gerektiğinde hastalara doğru kaynakçaa sağlamak, bütüncül ve kanıta dayalı yaklaşımla bakım vermek gibi birçok rollere sahiptirler. Ayrıca komplikasyonları gözlemlmek, araştırma yapmak ve ekip içerisinde iletişim ve işleyişi sağlamak, oosit toplama, embriyo transferi veya intrauterin inseminasyon gibi uygulamalarda hekime yardımcı olma, çiftlerin ihtiyaç duyduğu bakımı sağlama gibi konularda da birçok sorumluluğu da vardır (35).

Ebeler tarafından verilen eğitim ve danışmanlık hizmetleri, uzmanlıkları ve becerileri ile çiftlerin yaşadığı kaygı, stres ve kaygıyı ortadan kaldırmaya, tedavi sırasında bilinçli kararlar vermeye, beden imajını ve benlik saygısını desteklemeye ve büyük sorunların çözülmesine yardımcı olmaktadır. Bu süreç, bireylerin olaylara bakış açısını, davranışlarını ve rollerini etkileyebilmektedir. Tedavi sürecinde, çiftlerin işlemlere fiziksel ve duygusal olarak hazırlanmasında, tıbbi ve teknik bilgileri anlamalarında, gerçekçi beklentiler geliştirmelerinde, ebelerin araştırmacı, klinik, eğitici, hasta hakları savunma, yenilik ve gelişmeleri takip etme, koordinator, danışman ve yönetici gibi birçok rolleri bulunmaktadır (33). Ayrıca ebeler, in-

fertilite sorunu ile başvuran çifte karşı önyargılı olmadan, dini, kültürel ve bireysel değerlerine saygı göstererek, sorunların krize dönüşmemesi ve çözümlenmesi adına önemli katkı sağlamaktadır.

SONUÇ

Bu bölümde yardımcı üreme teknolojilerinde son gelişmeler ve sağlık profesyonellerinin bu süreçteki rolü ele alınmıştır. Yardımcı üreme tekniklerindeki son gelişmeler, infertilite nedenlerinin daha iyi anlaşılmasına, uygulanan tedavilerini etkinliğinin, güvenliğinin ve dolayısıyla başarı şansının arttırılmasına olanak sağlamaktadır. İnfertilite tanı ve tedavi süreci oldukça zordur. Bu süreçte, tedavi arayışına giren çiftlere yol göstermek, uygun danışmanlık hizmeti sağlamak, uygun tedavi prosedürünü seçmek ve yasalara uygun olarak etik ilkeler doğrultusunda rehberlik etmek önemlidir. Ebelerin ve bu alanda çalışan diğer sağlık profesyonellerinin, bireyin değerlerinin, inançlarının, kişisel görüşlerinin ve psikolojik hazır bulunuşluklarının farkında olmalıdır.

KAYNAKÇA

1. Kırca N, Pasinlioğlu T. İnfertilite tedavisinde karşılaşılan psikososyal sorunlar. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*; 2013; 5(2): 162-178.
2. WHO Infertility. 2020. (16/08/2022 tarihinde <https://www.who.int/newsroom/fact-sheets/detail/infertility> adresinden ulaşılmıştır)
3. American College of Obstetricians and Gynecologists - ACOG. ACOG Committee Opinion No. 781. Infertility Workup For The Women's Health Specialist. *Obstet Gynecol*; 2019;133:377-84.
4. Özpulat F. Yardımcı üreme teknikleri, etik ve sağlık personelinin sorumlulukları. *Kastamonu Sağlık Akademisi*; 2017;2(2):112-131. doi: 10.25279/sak.321771.
5. Çavuşoğlu, İ. Yardımcı üreme teknikleri. In: Demirci N, Kızılkaya Beji N (ed.). *İnfertilite Hemşireliği El Kitabı*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2017. p. 103-120.
6. Yıldırım, HD. (2017). Üremeye yardımcı tedavide üçüncü kişiden üreme hücresi alınması, yaklaşımlar ve hukuksal sorunlar. *Journal of Forensic Medicine*; 2017;31, 3.
7. Özekici Ü, Gürsoy A. Uterus kan akımını artırmak için kullanılan adjuvanlar. In: Özekici Ü (ed.). *Yardımla Üreme Tedavilerinde Klinik Adjuvanların Yeri*. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.13-18.
8. Nardo LG, El-Toukhy T, Stewart J, Balen AH, Potdar N. (2015). British Fertility Society Policy and Practice Committee: adjuvants in IVF: evidence for good clinical practice. *Human Fertility (Cambridge, England)*; 2015;18(1):2-15. doi: 10.3109/14647273.2015.985454
9. Tao Y, Wang N. Adjuvant vaginal use of sildenafil citrate in a hormone replacement cycle improved live Birth rates among 10,069 women during first frozen embryo transfers. *Drug Design, Development and Therapy*; 2020; 14:5289-5297. doi: 10.2147/DDDT.S281451
10. Kemp A, El-Toukhy T. A narrative review of adjuvants in in vitro fertilisation: evidence for good clinical practice. *Journal of Obstetrics and Gynaecology: The Journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*; 2020; 40(3):295-302. doi: 10.1080/01443615.2019.1647518
11. Solerte ML. Artificial uterus -research background to improve survival and outcome of extremely low birth weight newborns. *J Gynecol Res Obstet*; 2020; 6(3): 067-071. doi: 10.17352/jgro.000090

12. Bulletti C, Palagiano A, Pace C, Cerni A, Borini A, de Ziegler D. The artificial womb. *Annals of the New York Academy of Sciences*; 2011; 1221:124–128. doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.05999.x
13. Partridge EA, Davey MG, Hornick MA, McGovern PE, Mejjaddam AY, Vrecenak JD, Mesas-Burgos C, Olive A, Caskey RC, Weiland TR, Han J, Schupper AJ, Connelly JT, Dysart KC, Rychik J, Hedrick HL, Peranteau WH, Flake AW. An extra-uterine system to physiologically support the extreme premature lamb. *Nat Commun*; 2017; 8:15112. doi: 10.1038/ncomms15112. Erratum in: *Nat Commun*. 2017 May 23;8:15794.
14. Karabacak O, Günaydın G: Oosit donasyonu ve başarıyı etkileyen faktörler. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2007; 3(13): 72-76.
15. Ekici C. Preimplantasyon genetik tanı. *İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*; 2014; 3(2): 49-53.
16. Jin B, Huang Q, Ji M, Yu Z, Shu J. (2020). Perinatal outcomes in dichorionic diamniotic twins with multifetal pregnancy reduction versus expectant management: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*; 2020; 99(25):e20730. doi: 10.1097/MD.00000000000020730
17. Grantz KL, Grewal J, Albert PS, Wapner R, D'Alton ME, Sciscione A, Grobman WA, Wing DA, Owen J, Newman RB, Chien EK, Gore-Langton RE, Kim S, Zhang C, Buck Louis GM, Hediger ML. Dichorionic twin trajectories: the NICHD Fetal Growth Studies. *American journal of obstetrics and gynecology*; 2016; 215(2):221.e1-221.e16. doi: 10.1016/j.ajog.2016.04.044.
18. Santana DS, Cecatti JG, Surita FG, Silveira C, Costa ML, Souza JP, Mazhar SB, Jayaratne K, Qureshi Z, Sousa MH, Vogel JP; WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health Research Network. Twin Pregnancy and Severe Maternal Outcomes: The World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *Obstetrics and gynecology*; 2016; 127(4):631-641. doi: 10.1097/AOG.0000000000001338.
19. Hadımlı A, Sevil Ü. Çoğul gebelik redüksiyonu ve hemşirenin rolü. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*; 2011; 13(3): 1-6.
20. T.C. Cumhurbaşkanlığı Mevzuat Bilgi Sistemi. Üremeye yardımcı tedavi uygulamaları ve üremeye yardımcı tedavi merkezleri hakkında yönetmelik. 30.09.2014. (30/08/2022 tarihinde <https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuat?MevzuatNo=20085&MevzuatTur=7&MevzuatTertip=5> adresinden ulaşılmıştır)
21. Cihangir Yılanhoğlu N, Semiz A, Arisoy R, Kahraman S, Arslan Gürkan A. The outcome of the multifetal pregnancy reduction procedures in a single centre: A report of 202 completed cases. *European journal of obstetrics, gynecology, and Reproductive Biology*; 2018; 230: 22–27. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.09.008
22. Liu Y, Shen Y, Zhang H, Tang Y, Lu G, Lin G, Gong F. Clinical outcomes of multifetal pregnancy reduction in trichorionic and dichorionic triplet pregnancies: A retrospective observational study. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2019; 58(1): 133–138. doi: 10.1016/j.tjog.2018.11.025
23. Zemet R, Haas J, Bart , Barzilay E, Zloto K, Argaman N, Schwartz N, Weisz B, Yinon Y, Maza-ki-Tovi S, Lipitz S. Pregnancy outcome after multifetal pregnancy reduction of triplets to twins versus reduction to singletons. *Reproductive Biomedicine Online*; 2020; 40(3):445–452. doi: 10.1016/j.rbmo.2019.12.014
24. Başar M, Türker M, İrez T, Arda O. Süperovulasyon protokolünde kullanılan GNRH agonistinin oosit olgunluğu ve çapına etkileri. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*; 2014; 39(2): 41-48.
25. Senapati S, Wang F, Ord T, Coutifaris C, Feng R, Mainigi M. Superovulation alters the expression of endometrial genes critical to tissue remodeling and placentation. *Journal of assisted reproduction and genetics*; 2018; 35(10):1799-1808. doi:10.1007/s10815-018-1244-z
26. Marshall KL, Rivera RM. The effects of superovulation and reproductive aging on the epigenome of the oocyte and embryo. *Molecular reproduction and development*; 2018; 85(2):90-105. doi: 10.1002/mrd.22951
27. Ergün KE, Altay B. Non-obstruktif azoospermide micro-TESE: Önemli yenilikler. *Androloji Bülteni*; 2021; 23(4):264-268.

Ebelikte Güncel Çalışmalar II

28. Pacheco A, Blanco A, Bronet F, Cruz M, García-Fernández J, García-Velasco JA. Magnetic-Activated Cell Sorting (MACS): A Useful Sperm-Selection Technique in Cases of High Levels of Sperm DNA Fragmentation. *Journal of Clinical Medicine*; 2020; 9(12):3976. doi: 10.3390/jcm9123976
29. Sedó CA, Uriondo H, Lavolpe M, Noblia F, Papier S, Nodar F. Clinical outcome using non-apoptotic sperm selection for ICSI procedures: Report of 1 year experience. *Fertil. Steril*; 2010; 94:S232.
30. Ziarati N, Tavalae M, Bahadorani M, Nasr-Esfahani MH. Clinical outcomes of magnetic activated sperm sorting in infertile men candidate for ICSI. *Hum. Fertil*; 2018; 22:118–125.
31. Romany L, Garrido N, Motato Y, Aparicio B, Remohí J, Meseguer M. Removal of annexin V-positive sperm cells for intracytoplasmic sperm injection in ovum donation cycles does not improve reproductive outcome: A controlled and randomized trial in unselected males. *Fertil. Steril*, 2014, 102:1567–1575.
32. Horta F, Crosby M, Mackenna A, Huidobro C. Male factor infertility outcomes using magnetic activated cell sorting in intra cytoplasmic sperm injection cycles. *Andrology*; 2016; 5:155–159.
33. Güner Emül T, Çokan Dönmez Ç, Vefikuluçay Yılmaz D. Ebe ve hemşirelerin infertiliteye yönelik bilgi ve tutumlarının belirlenmesi: tanımlayıcı araştırma. *Türkiye Klinikleri J Nurs Sci*; 2021;13(4):815-821.
34. Akın Ö, Şahin E. Yardımcı üreme teknikleri ve hemşirelik yaklaşımı. *Sakarya Üniversitesi Holistik Sağlık Dergisi*; 2020; 3(1):55-75.
35. Kırca N, Öngen M. Ethical issues in infertility treatments. *Turkish Journal of Bioethics*; 2020; 7(1): 12-20.