

PGT-M ve PGT-HLA AMAÇLI BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

Bu form, IVF yöntemi ile elde edilmiş embriyolarda tek gen hastalıklarının taranmasında kullanılan Preimplantasyon Genetik Testlerin (PGT) uygulaması hakkında işlem öncesi ve sonrası hasta bilgilendirme ve onam süreçlerini düzenlemek amacıyla oluşturulmuştur. Bu kapsamda Monogenik Hastalıkların Tanısı Amaçlı Preimplantasyon Genetik Test (PGT-M) ve HLA doku uyumlu donör kardeş seçimi gerektiren durumlar için uygulanan PGT-HLA testleri yer alacaktır.

BİLGİLENDİRME

Formun devamında yer alan bilgileri okuduktan ve anladıktan sonra, PGT-M ve PGT-HLA hakkında aşağıdaki hususlarda bilgi sahibi oldum:

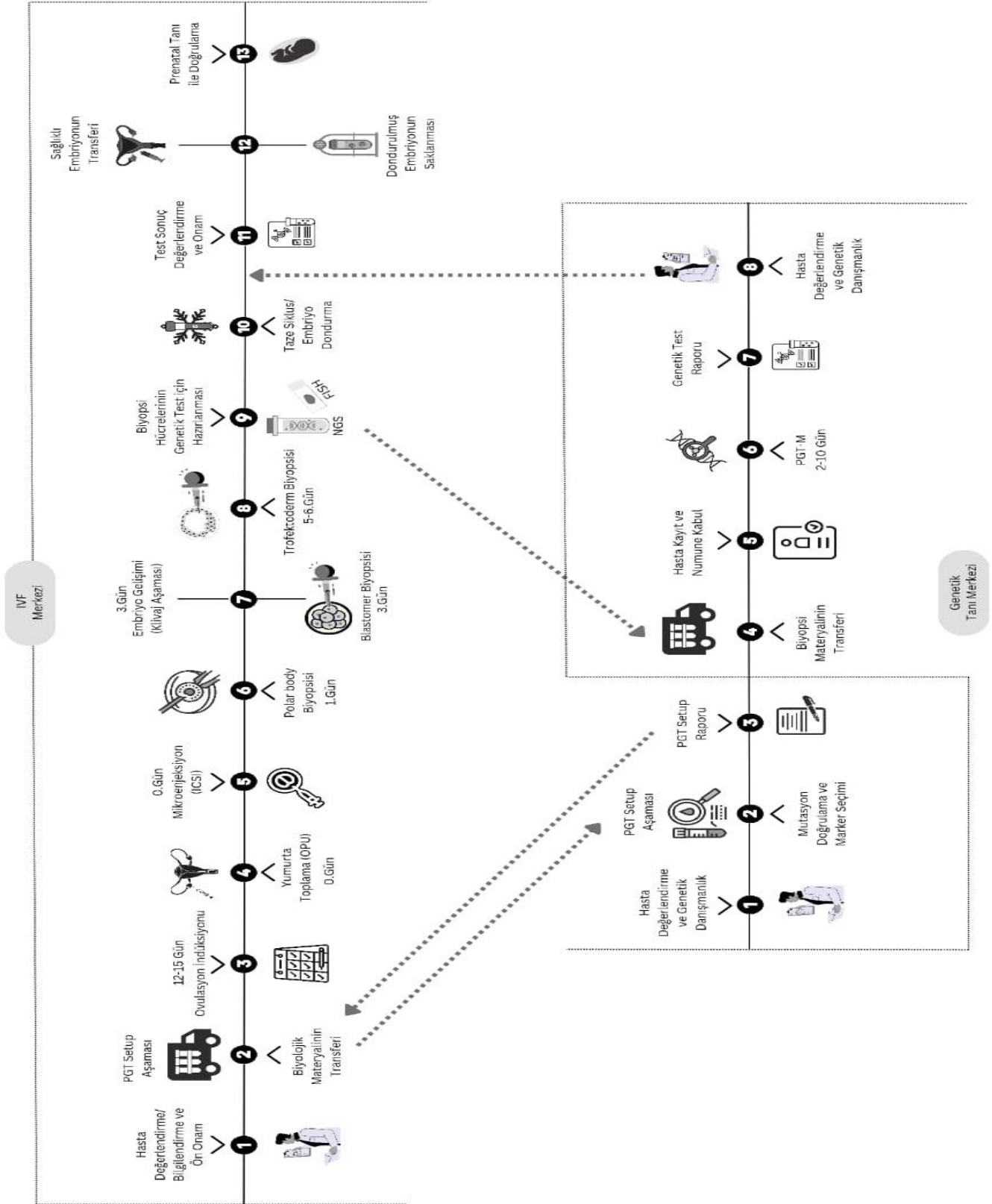
1. UYGULAMA HAKKINDA

PGT-M; kalıtsal genetik hastalık taşıyıcısı çiftlerin IVF uygulaması ile elde edilen embriyolarından alınan hücrelerinde yapılan mutasyon taraması sonucu sağlıklı embriyoların seçilerek anne rahmine transfer edilmesi yöntemidir. HLA doku uyumlu embriyo seçimi ise Beta Talasemi, Fanconi Anemi gibi tek gen hastalığı olan etkilenmiş çocuğa ilik nakli yapılabilmesi için uygun donör seçimi için embriyolardan hem sağlıklı hem de HLA uyumlu olanların tespit edilerek anne rahmine transfer edilmesidir. Bu uygulama ayrıca Lösemi gibi kalıtsal olmayan hastalık taşıyıcı çocuklar için de uygulanmakta olup bu durumda sadece embriyoda HLA doku uyumuna bakılmaktadır. Bu uygulamalar, uygun gelişim ve kalitedeki embriyolardan biyopsi ile alınan hücreler üzerinde yapılmakta olup bu hücreler tek gen hastalıklarına yol açan mutasyonların tespitine ya da HLA uyumlu donör kardeş seçimine olanak sağlamaktadır.

IVF uygulaması kapsamında toplanan yumurtaların sayısı genetik test planını etkileyebilmektedir. Az sayıda yumurta toplanan olgularda etkin embriyo gelişimi görülmediğinden siklus iptal edilebilmektedir. Bir başka olasılık ise ardışık IVF uygulamaları yaparak havuzlama denilen yöntemle genetik teste tabi tutulacak embriyo sayısının artırılmaya çalışılmasıdır. Embriyo biyopsisi yumurta toplamasından 5-6 gün sonra, embriyo blastokist aşamasına geldiğinde yapılır. Embriyo biyopsisinin, yumurta alımından 3 gün sonra (embriyo hücresel aşamaya geldiğinde) yapıldığı durumlar da olabilir. Embriyo biyopsisi, embriyoyu çevreleyen duvar yapısında küçük bir delik açılarak gerçekleştirilir. Testin herhangi bir nedenle sonuç vermediği ya da elde edilen sonucun herhangi bir nedenle yeterli bulunmadığı durumlarda ikinci bir biyopsiye gerek görülebilir.

Biyopsi örnekleri genetik test amaçlı olarak genetik laboratuvarına incelemeye gönderilir ve embriyolar dondurularak saklanır. Test sonuçları genellikle 10-14 gün içerisinde raporlanır. Monogenik hastalık taraması sonucunda transfer için uygun olarak raporlanan embriyolar çözülerek anne rahmine transfer edilebilir ve/veya ileri denemeler için saklanabilir. Bazı durumlarda biyopsi 3. gün embriyolarından alınır. Bu örneklerle ait test sonuçları 48 saat içinde belli olur ve embriyo transferi aynı döngünün 5. veya 6. gününde gerçekleştirilir. Biyopsi işleminin yapıldığı embriyonun gelişim aşamasının genetik test sonucunu etkilediği bilinmektedir. Blastokist aşamasındaki (5/6. gün) embriyolardan alınan hücrelerin sayısı 5-9 civarında olduğundan 3. gün bölünme aşamasındaki embriyodan alınan bir hücre ile yapılan genetik testin hassasiyeti ve gücü artmaktadır

Şekil 1: Embriyo Biyopsisi Süreci



PGT-M ve PGT-HLA AMAÇLI BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

2. ENDİKASYONLARI

PGT-M; genetik hastalıklı çocuk öyküsü ya da genetik bir bozukluk sebepli gebelik kaybı olan çiftlerde uygulanabilmektedir. IVF öncesi taşıyıcılık taraması sonrasında ortak gen bozukluğu taşıyan çiftler için de prenatal tanı yanı sıra PGT-M öncelikli bir üreme seçeneği haline gelmiştir. Bu doküman ayrıca kemik iliği nakli ile tedavi edilebilen Lösemi, Beta Talasemi, Fankoni Anemi gibi hastalıklarda, HLA uyumlu kardeş donör için yapılan tüp bebek yardımcı PGT ile HLA tiplendirme uygulamalarını da kapsamaktadır.

3. SINIRLILIKLARI/GENEL KAVRAMLAR

3.1 Embriyo gelişimi ve biyopsisi sırasında ortaya çıkabilecek potansiyel riskler şunlardır:

1. Embriyo gelişiminin durması sebebi olarak biyopsinin yapılamaması
2. Embriyo biyopsisinin yapılmasına imkân vermeyen teknik problemler
3. Biyopsisi yapılarak dondurulmuş embriyoların, çözme sonrası canlılığını kaybetmesi
4. Genetik test sonrasında sonuca varılamaması ya da güvenilirlik sınırının altında kalınması
5. HLA uyumlu ve sağlıklı embriyo bulma şansının %18 civarında olduğundan (3/16 embriyo) birden fazla tüp bebek denemesinin yapılmak durumunda kalınması¹,
6. Yapılan testler sonucunda embriyoların hiçbirinde HLA uyumu görülememesi
7. Normal embriyolarda HLA uyumu tespit edilemediğinde heterozigot uyumlu embriyoların transfer edilebileceği

3.2 Embriyolarda yapılan genetik tanı testi uygulaması sadece hedeflenen/raporda belirtilen mutasyon/gen/DNA bölgeleriyle sınırlı olup, bunun dışındaki mutasyon veya varyasyonlardan kaynaklanacak hastalık ve bozukluklar ile ilgili bilgi vermemektedir. Bu test sadece ilgili tek gen hastalıklarını tespit etmekte olup, sayısal ve yapısal kromozom bozuklukları hakkında bilgi vermemektedir. Bu nedenle ileride sayısal ve yapısal kromozom bozuklukları kaynaklı bir tanı konulması durumunda, ortaya çıkan doğrudan ve dolaylı zararlar nedeniyle testi uygulayanlara herhangi bir kusur ve sorumluluk izafe edilemez.

3.3 PGT-M kromozomal anormallikleri tespit etmemektedir. Kromozom anomalilerini tespit etmek için PGT-A (Anöplidi Taraması için Preimplantasyon Genetik Test) ya da PGT-SR (Translokasyon amaçlı Preimplantasyon Genetik Test) testleri uygulanabilir. Kombine-PGT olarak nitelendirilen bu test için laboratuvar uygulamalarında teknik farklılıklar bulunmakta olup biyopsi materyalleri genetik laboratuvarına teslim edilmeden önce ek olarak uygulanacak PGT-A ya da PGT-SR işlemi için yazılı onam verilmesi gerekmektedir. Aksi halde sadece PGT-M uygulaması için test başladıktan sonra PGT-A ya da PGT-SR işleminin aynı biyopsi materyalinden yapılması mümkün olmamaktadır. Bu durumlarda ek biyopsi yapılması gerekebilmektedir.

3.4 Tek gen hastalıklarında moleküler genetik tanının koyulduğu test sonuçları doğrultusunda aşağıdaki olasılıklar ortaya çıkabilmektedir. Bu olasılıklar tek gen hastalıkları genetik analiz raporlarındaki varyantların hastalık yapıcı etkilerine göre sınıflandırılması esasına

¹ Semra Kahraman, CagriBeyazyurek. PGD for selecting HLA compatible embryos. Reproductive Medicine: Challenges, Solutions and Breakthroughs. Editors: Sulbha Arora, Rubina Merchant, Guatam N. Allahbadia. Jaypee Medical Publishers, 2014, Chapter 57, P: 401 - 409

dayanmaktadır. Bu sınıflandırma “American College of Medical Genetics’in (ACMG)” önerdiği kriterler doğrultusunda yapılmaktadır².

3.4.1 Hastanın kliniğini açıklayan ve hastalık yapıcı etkisi net olarak literatürde bildirilmiş patojenik (Class1) mutasyonların rapor edildiği durumlarda, bu olgular PGT-M için uygundur.

3.4.2 Hastanın kliniğini açıklayan ancak hastalık yapıcı etkisi net olarak literatürde bildirilmemiş olası patojenik (Class2) mutasyonların genom üzerindeki hasarlayıcı etkileri bilindiğinden bu olgular PGT-M için uygun adaylardır.

3.4.3 Hastanın kliniğini açıklayan ancak hastalık yapıcı etkisi net olarak ortaya koyulamamış patojenik etkisi bilinmeyen (Class3) varyantların yeni çalışmalarla benign (Class4/5) ya da patojenik olarak sınıflandırılması mümkündür. Class3 varyant raporu ile başvuruda bulunan vakalarda olası risklerin detaylı bir biçimde anlatıldığı özel bilgilendirilmiş onam formu alınarak PGT-M uygulaması yapılabilir

3.5 Class3 varyant raporlanmış olgularda ortaya çıkabilecek risklerin başında indeks vakanın hastalığını açıklayan varyantın başka bir gen üzerindeki değişim olmasıdır. Bu durumda PGT-M işleminde sadece raporlanmış mutasyon inceleneceğinden çiftlerin yeniden hasta çocuk sahibi olmaları söz konusudur.

3.6 Bazı geniş tanı ya da tarama testleri sonrasında birden fazla gen varyantının raporlandığı durumlarda başvuru yapan çift hastalık ilişkisi güçlü olan gen/genleri verilen danışmanlık doğrultusunda seçmek durumunda kalabilmektedir. Hasta kararı ile kapsam dışında kalan genlerle ilişkili hasta çocuk doğumlardan dolayı ortaya çıkan doğrudan ve dolaylı zararlar nedeniyle testi uygulayanlara herhangi bir kusur ve sorumluluk izafe edilemez.

3.7 PGT-M testlerinin güvenilirliği incelenen indeks vaka ile aile bireylerinin genetik verilerinin güvenliğine ve mutasyonların doğru sınıflandırılmış olmasına bağlıdır. Varyantların sınıflandırılması veri tabanlarındaki bilginin zaman içinde artması ile değişiklik gösterebilir ve daha önce sınıflandırılmış olan bir varyant yeni bilgiler ışığında başka bir sınıfta tanımlanabilir.

3.8 Sadece HLA haplotiplemesi için yapılan PGT uygulamaları, kalıtsal geçiş gösteren tek gen hastalıklarını veya kromozom bozukluklarının tespit etmez.

3.9 HLA-haplotiplemesi yapılırken sonucu etkileyen faktörlerden bir tanesi de HLA lokusunda ortaya çıkan rekombinasyonlardır. Bu rekombinasyonlar maternal alelde veya paternal alelde gözlemlenebildiği gibi her iki alelde de gözlemlenebilir. Literatürde bu oran %3.5-4 olarak bildirilmiştir³. Bu duruma ek olarak nadiren embriyolarda çift rekombinasyon ortaya çıkabilir. HLA doküman uyumu için PGT-M uygulanacak vakalarda HLA uyumu aranan indeks çocukta rekombinasyon olması mümkündür. İndeks vakada birden fazla HLA bölgesini etkileyen rekombinasyon gözlenirse benzer rekombinasyon embriyolarda elde edilemeyeceği için PGT yöntemiyle HLA uyumlu embriyo seçilemez.

²Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, Voelkerding K, Rehm HL; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med. 2015 May;17(5):405-24. doi: 10.1038/gim.2015.30. Epub 2015 Mar 5. PMID: 25741868; PMCID: PMC4544753

³ Harton GL, De Rycke M, Fiorentino F, Moutou C, SenGupta S, Traeger-Synodinos J, Harper JC; European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) PGD Consortium. ESHRE PGD consortium best practice guidelines for amplification-based PGD. Hum Reprod. 2011 Jan;26(1):33-40. doi: 10.1093/humrep/deq231. Epub 2010 Oct 21. PMID: 20966462.

PGT-M ve PGT-HLA AMAÇLI BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

- 3.10 PGT-M ve PGT-HLA ile hatalı tanı olasılığın uygulama başı %1-2 civarındadır⁴. Testin güvenilirliği ise %99 olarak rapor edilmekte olup alınan biyopsi parçasının test edilmesinin embriyonun bütününe ait bir bulgu vermeyebilir. Trofektoderm hücreleri ile embriyonel hücreler farklı olabilir, yine bu durumlardan kaynaklı fetoplental farklılıklar oluşabilir. Bu testler, multifaktöriyel hastalıklar veya mikrodelsiyon sendromları, ploidi bozuklukları (triploidi, tetraploidi, vs.) ve dengeli kromozomal değişiklikler (translokasyon, inversiyon) hakkında bilgi vermemektedir. Bu sebeple testin sonuçları mutlaka prenatal tanı teknikleriyle (CVS, amniyosentez ve kordosentez) doğrulanmalıdır.
- 3.11 Kadın ve erkeğe ait DNA'lerden bilgi verici olarak belirlenen marker bölgeler belirli oranlarda uyum gösterebilmektedir. Sonuçlar gen ve markerların crossing-overları veya Alleledropout (ADO) sebebiyle genetik materyalin kaybı gibi biyolojik faktörler, uygulama ve analiz kaynaklı durumlar, embriyo biyopsisi alınması sırasında oluşan hasarlar, eş zamanlı cihazların performansı, hücrelerin isimlendirilmesi sırasında yapılabilen hatalar, hücresel materyalin durumu gibi insan ve test sistemleri kaynaklı hatalardan etkilenebilmektedir. Bunlara bağlı olarak testler tekrara kalabilir, sonuç alma süresi uzayabilir hatta sonuca ulaşamayabilir. Bu faktörlere bağlı olarak hatalı tanının söz konusu olduğu durumlarda, ortaya çıkan doğrudan ve dolaylı zararlar nedeniyle testi uygulayanlara herhangi bir kusur ve sorumluluk izafe edilemez.
- 3.12 PGT destekli IVF uygulaması sırasında plansız bir gebelik riskinin ortaya çıkmaması için çiftlerin ilişkiye girmemesi veya korunması gerekmektedir. PGT-M ya da HLA testi uygulanmış taze ya da dondurularak çözülmüş embriyo transferi öncesi ya da sonrası dönemde çiftlerin ilişkiye girerek hasta çocuk sahibi olmaları durumunda ortaya çıkan doğrudan ve dolaylı zararlar nedeniyle testi uygulayanlara herhangi bir kusur ve sorumluluk izafe edilemez.

4. SONUÇLAR

Genetik testin olası sonuçları aşağıda verilmiştir.

1. **Normal:** Bu embriyolar IVF uygulaması için uygundur.
2. **Anormal:** PGT-M sonrası otozomal resesif olarak kalıtılan hastalıklarda homozigot mutant ya da otozomal dominant kalıtım gösteren olgularda heterozigot olarak tespit edilen embriyolardır. Bu embriyolar transfer edilemez.
3. **Taşıyıcı:** Otozomal resesif olgularda heterozigot olarak tespit edilen embriyolar klinik bir bulgu göstermemektedirler. Ancak ileride aynı gen bozukluğunu taşıyan bir eş evliliği durumunda hasta çocuk sahibi olabilirler.
X kromozomuna bağlı olarak aktarılan hastalıklarda taşıyıcı kız embriyoların ileride hasta erkek çocuk sahibi olma riskleri bulunmaktadır. Çiftin bu grup embriyo transferini talep etmesi halinde ortaya çıkan doğrudan ve dolaylı zararlar nedeniyle testi uygulayanlara herhangi bir kusur ve sorumluluk izafe edilemez.
4. **ADO:** Anne veya babaya ait gen kopyalarından (alel) sadece bir tanesi amplifiye olmaz ise bu durum alleldrop-out (ADO) olarak adlandırılır. Bu durumda tespit edilen alel normal ise resesif hastalıklar için embriyo taşıyıcı ya da normaldir bilgisi ile embriyo transfer edilebilir. Otozomal dominant kondisyonlarda, ADO tespit edilen embriyoların transferi önerilmez.

⁴ Greco E, Litwicka K, Minasi MG, Cursio E, Greco PF, Barillari P. Preimplantation Genetic Testing: Where We Are Today. Int J Mol Sci. 2020 Jun 19;21(12):4381. doi: 10.3390/ijms21124381. PMID: 32575575; PMCID: PMC7352684.

5. **Sonuçsuz:** Düşük güvenilirlik düzeyinde ve yeterince bilgilendirici olmayan sonuçlarla karşılaşıldığında ya da sonuç elde edilemediği durumlarda dondurulmuş embriyolar çözülür ve canlılık gösterenlerden tekrar biyopsi alınarak testler tekrar edilir.

5. HATALI TANI

PGT-M ve PGT-HLA, %1-2 hatalı tanı riski taşımaktadır. Hataların en önemli sebepleri arasında “yanlış pozitiflik” gelmektedir. “Yanlış pozitiflik”, normal embriyoların anormal olarak saptanması anlamına gelmektedir. Tersine, anormal embriyoların “normal” olarak saptanması yani “yanlış negatiflik” olasılığı da mevcuttur.

İkinci bir önemli sebep kontaminasyondur. Kontaminasyon, maternal, paternal ya da yabancı DNA moleküllerinin işlem öncesi veya işlem sırasında analiz edilecek olan örneğin DNA’sıyla karışması ve sonuçları etkilemesi anlamına gelmektedir. Kontaminasyonu önlemek için; kültür şartları, embriyo biyopsi işlemi ve tüm aboratuvar prosedürleri, dışarıdan gelebilecek olası yabancı genetik materyali önlemek üzere yüksek steril koşullar altında gerçekleştirilir. Rutin PGT analizi ile birlikte bazı ilave aşamalar (biyolojik barkod) uygulanarak kontaminasyonu kaynaklı hatalı tanı oranı azaltılabilmektedir

PGT-M uygulaması çok az sayıda hücre ile yapıldığından bazı embriyolarda anne veya babadan gelen DNA üzerindeki hedef gen bölgesi PCR ile çoğaltılamaz. Bu durum embriyonun sonuçsuz kalmasına neden olabilir. Bazen de anne ve babaya ait ilgili gen bölgesinin sadece bir tanesi çoğaltılır. ADO olarak tanımlanan bu durum yanlış tanıya neden olabilir. Bu durum mutasyon bölgesinin yanı sıra bilgi verici markerların da çalışılması suretiyle tespit edilebilir.

Özellikle otozomal dominant olgularda hatalı tanıya sebep olabilecek rekombinasyonların tespiti de yine bu ek marker analizleri ile gerçekleştirilebilmektedir.

Testlerin tanı koyma bakımından teknik ve biyolojik sınırlılıkları nedeniyle yanlış pozitiflik ya da yanlış negatiflik halleri dahil olmak ve bu hallerle sınırlı olmamak üzere konulan hatalı tanıların nedeniyle ortaya çıkan doğrudan ve dolaylı zararlar nedeniyle testi uygulayanlara herhangi bir kusur ve sorumluluk izafe edilemez.

6. MALİYET

10 Ocak 2020 tarihli ve 31004 sayılı Resmî Gazete’de yayınlanarak yürürlüğe giren “Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezleri Yönetmeliği” hükümleri uyarınca tetkikler için verilen hizmetlerle ilgili olarak hizmet dökümü ve birim fiyatları ayrıntılı olarak düzenlenir ve bir nüshası hastaya verilir. Bu kapsamda Genetik Hastalıklar Değerlendirme Laboratuvarlarından hizmet alan ÜYTE merkezleri aynı kapsam hastaya sağladıkları hizmet faturasını düzenler.

Bu maliyetler ÜYTE merkezlerine göre sadece genetik hizmetleri veya bu hizmete ek olarak embriyo biyopsisi ve dondurma hizmetlerini kapsayabilir.

7. GİZLİLİK⁵

İlgili mevzuatın emredici hükümlerinin saklılığı kaydıyla, test yaptıran her kişi kişisel bilgilerinin, sağlık durumu, yapılan teşhis ve tedavi konularında bilginin yanı sıra teşhis ve tedavi yapılırken veya özel ziyaretlerinin gizliliğinin muhafazası hususunda gizli tutulmasını talep etme hakkına sahiptir.

İlgili mevzuatın emredici hükümlerinin saklılığı kaydıyla, test yaptıran her kişinin sağlık durumuna veya ona uygulanan tıbbi/cerrahi tedaviye ilişkin bilgi ve veriler gizli olacak ve öyle muhafaza edilecektir. Tıbbi müdahale sırasında bile kişisel gizliliğe saygı gösterilerek, müdahaleler uygun ortamda yapılacak ve gerçekten orada bulunması gerekli olan kişiler (hastanın onayı veya özel bir talebi olması durumları hariç) nezdinde yapılacaktır.

Sağlık hizmeti sunumunda görevli kişiler; ilgili kişinin sağlık verilerine ancak, verilecek olan sağlık hizmetinin gereği ile sınırlı olmak kaydıyla erişebilir.

Sağlık verilerini sınırlı olarak paylaşan hastaların, eksik veri paylaşımları nedeniyle ortaya çıkan doğrudan ve dolaylı zararlar nedeniyle testi uygulayanlara herhangi bir kusur ve sorumluluk izafe edilemez.

Gizlilik/Bilginin yönetimi

Laboratuvarımız, faaliyetlerinin gerçekleştirilmesi süresince elde edilen veya oluşturulan bütün bilgilerin yönetiminden, yasal yükümlülükler doğrultusunda sorumludur. Laboratuvarımız kullanıcıların gizliliği ile ilgili hususları; kullanıcı ile yapılacak sözleşme gibi yasal olarak sorumlu tutulabileceği bir yöntemle güvenceye alır. Ancak kanun, mevzuat vb. gerekliliklerin standardın istekleri ile farklılaştığı durumlarda yasal hükümler geçerlidir. Yasal otorite; kullanıcının/hastanın haberi olmadan kullanıcıya/hastaya dair bilgilere ulaşmak isterse, bilgilerin paylaşıldığı ile ilgili hususta kullanıcıya/hastaya bilgi verilmez. Bu durum aşağıda tanımlanmaktadır.

Mikrogen Laboratuvarı, yasal olarak uygulanabilir anlaşmalar yoluyla, laboratuvar faaliyetlerinin yerine getirilmesi sırasında elde edilen veya oluşturulan tüm hasta bilgilerinin yönetiminden sorumludur. Hasta bilgilerinin yönetimi gizlilik ve mahremiyeti içermektedir. Laboratuvarımız, kamuya açıklamak istediği bilgiler konusunda müşteriyi ve/veya hastayı önceden bildirmektedir. Müşterinin ve/veya hastanın kamuya açık hale getirdiği bilgiler dışında veya laboratuvar ile hasta arasında mutabık kalındığında (örneğin şikayetlere yanıt vermek amacıyla), diğer tüm bilgiler özel bilgi olarak dikkate alınır ve gizli olarak kabul edilmektedir.

Gizlilik/Bilgilerin yayımlanması

Mikrogen Laboratuvarı, kanunen gizli bilgileri yayınlaması istendiğinde veya sözleşmeye dayalı düzenlemelerle yetkilendirildiğinde, kanunen yasaklanmadığı sürece, ilgili hastaya yayımlanan bilgiler hakkında bilgi vermektedir.

Hasta hakkında hasta dışında bir kaynaktan (örneğin şikayetçi, düzenleyici) gelen bilgiler laboratuvar tarafından gizli tutulmaktadır. Kaynağın kimliği laboratuvar tarafından gizli tutulmakta ve kaynak ile mutabık kalınmadıkça hasta ile paylaşılmamaktadır.

Gizlilik/Bilgilerin yayımlanması Etik Davranış

⁵5013 sayılı Kanunla uygun bulunan "Biyoloji ve Tıbbın Uygulanması Bakımından İnsan Hakları ve Haysiyetinin Korunması Sözleşmesi"; 21 Haziran 2019 tarihli ve 30808 sayılı Resmi Gazete'de yayınlanarak yürürlüğe giren "Kişisel Sağlık Verileri Hakkında Yönetmelik"; 10 Ocak 2020 tarihli ve 31004 sayılı Resmi Gazete'de yayınlanarak yürürlüğe giren "Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezleri Yönetmeliği"

Laboratuvarımız yasaların kısıtladığı uygulamalarda bulunmamaktadır ve çıkar çatışmasına neden olan durumlardan kaçınmaktadır.

Etik standartların korunması; laboratuvar yönetimimiz üst yönetim tarafsızlık ve gizlilik beyanında tanımlanan ve imzalamış olduğu beyan gereğince, numune alma personeli dahil tüm laboratuvar ve sağlık hizmeti sağlayıcılarının ortak sorumluluğundadır. Tüm hasta numunelerine eşit muamele edilmektedir. Hasta numunelerinin analizinde cinsiyet, yaş veya ırka dayalı herhangi bir ayrımcılık yapılmamaktadır. Tüm numunelerin doğru hasta için doğru zamanda ve doğru sonuç ile analiz edilmesi sağlanmaktadır.

8. BELGELENDİRME⁶

PGT işlemlerinin başından sonuna kadar her basamağında, PGT için özel hazırlanmış olan Uluslararası PGT Kılavuzu'na uyularak çalışmalar yürütülmektedir. “Biyoloji ve Tıbbın Uygulaması Bakımından İnsan Hakları ve Haysiyetinin Korunması Sözleşmesi” ile 10 Ocak 2020 tarihli ve 31004 sayılı Resmi Gazete’de yayınlanarak yürürlüğe giren “Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezleri Yönetmeliği” hükümleri uyarınca “Preimplantasyon genetik hastalıklar tanı ve prenatal tanı uygulamalarında tıbbi endikasyon olmaksızın sadece cinsiyet tayini amacı ile genetik inceleme yapılamaz. Preimplantasyon tetkik raporlarına cinsiyet anomalisi dışındaki durumlarda cinsiyet belirtilemez.”

Genetik hastalıkların teşhisine ve çeşitli hastalıkların tedavi yanıtına veya kişinin bir hastalıktan sorumlu bir gen taşıyıp taşımadığını belirlemeye ya da bir hastalığa genetik yatkınlığı veya hassasiyeti olup olmadığını ortaya çıkarmaya yönelik testler, sadece tıbbi gereklilik durumlarında veya tıbbi amaçlı bilimsel araştırmalar için ve uygun genetik danışmanlık hizmeti verilmesi şartıyla yapılabilir.

⁶5013 sayılı Kanunla uygun bulunan “Biyoloji ve Tıbbın Uygulaması Bakımından İnsan Hakları ve Haysiyetinin Korunması Sözleşmesi”; 21 Haziran 2019 tarihli ve 30808 sayılı Resmi Gazete’de yayınlanarak yürürlüğe giren “Kişisel Sağlık Verileri Hakkında Yönetmelik”; 10 Ocak 2020 tarihli ve 31004 sayılı Resmi Gazete’de yayınlanarak yürürlüğe giren “Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezleri Yönetmeliği”

ONAM / TÜP BEBEK UYGULAMASI ÖNCESİ ÖN ONAM

Bu talep formunu imzalayarak kendi rızamla PGT-M / PGT-HLA testinin yapılmasına izin veriyorum. Önerilen testin endikasyonu, prosedürü, başarı şansı, sınırlılıkları ve sonuçları ile aynı zamanda bu testin süresi ve maliyeti konularında kapsamlı bilgi aldım. Bu bilgilerin tarafımdan yeteri kadar anlaşılabilmesi durumunda, uzmanların ilgili konuları tüm yönleriyle açıklamaya hazır olduğunu bilmekteyim.

Kadın Eş	Erkek Eş
Bilgilendirilmiş onamın bir kopyasını okudum, söz konusu testlerin uygulanmasıyla tarafıma herhangi bir sonucun taahhüt edilmediğini, bu testlerin sınırlılıkları olduğunu ve bu durumlarda ortaya çıkan doğrudan ve dolaylı zararlar nedeniyle testi uygulayanlara herhangi bir kusur ve sorumluluk izafe edemeyeceğimi anladım ve kabul ettim. Bu formu imzalayarak tek gen hastalığı amaçlı (PGT-M) ve/veya HLA haplotipleme (PGT-HLA) amaçlı preimplantasyon genetik test sonucumuz doğrultusunda uygun embriyoların transferini onaylıyorum. Hasta adı soyadı: Hastanın imzası: Tarih: ____/____/____	Bilgilendirilmiş onamın bir kopyasını okudum, söz konusu testlerin uygulanmasıyla tarafıma herhangi bir sonucun taahhüt edilmediğini, bu testlerin sınırlılıkları olduğunu ve bu durumlarda ortaya çıkan doğrudan ve dolaylı zararlar nedeniyle testi uygulayanlara herhangi bir kusur ve sorumluluk izafe edemeyeceğimi anladım ve kabul ettim. Bu formu imzalayarak tek gen hastalığı amaçlı (PGT-M) ve/veya HLA haplotipleme (PGT-HLA) amaçlı preimplantasyon genetik test sonucumuz doğrultusunda uygun embriyoların transferini onaylıyorum. Hasta adı soyadı: Hastanın imzası: Tarih: ____/____/____

GENETİK TEST SONUCU SONRASI ONAM

Bu onam formunu imzalayarak, PGT-M / PGT-HLA test sonucumuz hakkında bilgilendirildim. Embriyo transferi öncesi prosedür, başarı şansı, sınırlılıklar ve sonuçlar ile aynı zamanda gebelik elde edilmesi halindeki süreçler hakkında kapsamlı bilgi aldım. Bu bilgilerin tarafımdan yeteri kadar anlaşılamaması durumunda, uzmanların ilgili konuları tüm yönleriyle açıklamaya hazır olduğunu bilmekteyim.

Kadın Eş	Erkek Eş
Bilgilendirilmiş onamın bir kopyasını okudum, söz konusu testlerin uygulanmasıyla tarafıma herhangi bir sonucun taahhüt edilmediğini, bu testlerin sınırlılıkları olduğunu ve bu durumlarda ortaya çıkan doğrudan ve dolaylı zararlar nedeniyle testi uygulayanlara herhangi bir kusur ve sorumluluk izafe edemeyeceğimi anladım ve kabul ettim. Bu formu imzalayarak tek gen hastalığı amaçlı (PGT-M) ve/veya HLA haplotipleme (PGT-HLA) amaçlı preimplantasyon genetik test sonucumuz doğrultusunda uygun embriyoların transferini onaylıyorum. Transfer edilmeyen test sonucunda uygun bulunan diğer embriyoların, ileri dönemde kullanılmak üzere dondurularak saklanması kabul ediyorum ve onaylıyorum. Hasta adı soyadı: Hastanın imzası: Tarih: ____/____/____	Bilgilendirilmiş onamın bir kopyasını okudum, söz konusu testlerin uygulanmasıyla tarafıma herhangi bir sonucun taahhüt edilmediğini, bu testlerin sınırlılıkları olduğunu ve bu durumlarda ortaya çıkan doğrudan ve dolaylı zararlar nedeniyle testi uygulayanlara herhangi bir kusur ve sorumluluk izafe edemeyeceğimi anladım ve kabul ettim. Bu formu imzalayarak tek gen hastalığı amaçlı (PGT-M) ve/veya HLA haplotipleme (PGT-HLA) amaçlı preimplantasyon genetik test sonucumuz doğrultusunda uygun embriyoların transferini onaylıyorum. Transfer edilmeyen test sonucunda uygun bulunan diğer embriyoların, ileri dönemde kullanılmak üzere dondurularak saklanması kabul ediyorum ve onaylıyorum. Hasta adı soyadı: Hastanın imzası: Tarih: ____/____/____

PGT-M ve PGT-HLA AMAÇLI BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

TANIMLAR^{7,8,9}

1. Embriyo

Döllenme sonrası zigotun bölünmesiyle başlayan ve gelişimin sekizinci haftasının sonuna kadar geçen süreyi ifade eden gelişim dönemidir.

2. Blastokist

Döllemeden veya intrasitoplazmik sperm enjeksiyonundan (ICSI) 5-6 gün sonra gerçekleşen preimplantasyon embriyo gelişim evresidir. Blastokist, sıvı dolu bir kavite (blastosol), ve etrafında bir hücre katmanı (trofoektoderm) ile iç kısımda bir grup hücre (iç hücre kitlesi) içerir.

3. IVF

İnsan yumurtası ile sperminin veya insan embriyolarının, üreme amacı ile in vitro kullanımını içeren tüm uygulamalardır.

4. Embriyoda Kromozom Taraması Amaçlı Preimplantasyon Genetik Tanı Testi (PGT)

HLA haplotiplemesi veya genetik anormalliklerin belirlenmesi için, yumurtada (polar cisimcikleri) veya embriyolardan (klivaj evresi veya blastokist) DNA analizinin yapıldığı testtir. Bu testlerin kapsamında, anöploidi için PGT (PGT-A), tek gen bozuklukları için PGT (PGT-M) ve yapısal kromozom bozuklukları için PGT (PGT-SR) bulunmaktadır.

5. NGS (Yeni Nesil Dizileme)

Bir bireyin genomunun nükleotit dizisinin bir kısmını belirlemek için uygulanan yüksek kapasiteli dizileme yöntemidir. Bu yöntem referans genom setine kıyasla okuma sayısı farklılıklarına bağlı olarak kromozomların kopya sayısındaki değişiklikleri belirlemektedir.

6. Biyopsi işlemi

Testin uygulanmasında kullanılacak kalıtım materyalinin eldesi amacıyla, embriyolardan hücre örneği alınması gerekmektedir. Embriyonun genel yapısıyla ilgili bilgi verecek hücre örnekleri biyopsi işlemi ile toplanmaktadır. Biyopsi işlemi, bu operasyonda uzmanlaşmış embriyologlar tarafından gerçekleştirilmektedir. Uzman embriyologların biyopsi işlemi sırasında embriyoya hasar verme riskinin çok düşük olduğu bilinmektedir. Ancak, çok düşük olmakla birlikte, embriyonun hasar görerek gelişiminin durması riski bulunmaktadır.

PGT-M: Monogenik Hastalıkların Taranması Amaçlı Preimplantasyon Genetik Test. Tek gen hastalıklarının embriyo düzeyinde taranmasını sağlayan genetik testleri ifade etmektedir.

PGT-HLA: HLA doku uyumlu donör kardeş tespiti için embriyoda yapılan genetik testleri ifade eder. Lösemi gibi kalıtsal olmayan ve ilik nakli ile tedavi edilebilen olgularda sadece PGT-HLA uygulaması

⁷Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, Rienzi L, Sunde A, Schmidt L, Cooke ID, Simpson JL, van der Poel S. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. Fertil Steril. 2017 Sep;108(3):393-406. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.06.005. Epub 2017 Jul 29. PMID: 28760517.

⁸<https://www.mayoclinic.org/tests-procedures>

⁹Tsuiiko O, Jatsenko T, Parameswaran Grace LK, Kurg A, Vermeesch JR, Lanner F, Altmäe S, Salumets A. A speculative outlook on embryonic aneuploidy: Can molecular pathways be involved? Dev Biol. 2019 Mar 1;447(1):3-13. doi: 10.1016/j.ydbio.2018.01.014. Epub 2018 Jan 31. PMID: 29391166.

PGT-M ve PGT-HLA AMAÇLI BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

yapılabildiği gibi Beta Talasemi, Fankoni Anemi gibi tek gen hastalıklarında hem PGT-M hem de PGT-HLA eşzamanlı olarak uygulanabilmektedir.

7. Hücrelerin hazırlanması ve taşınması

Biyopsi işlemi sırasında embriyolardan alınan örnekler (5-8 hücre), prosedürün devamında muhafaza edilmek üzere bir laboratuvar tüpüne aktarılır. Bu aktarım sırasında örneklerin tüpe aktarılamaması, aktarım sırasında üzerinde test yapılacak kalıtım materyalinin bozulması (düşük kalite ya da kırık DNA) riskleri bulunmaktadır. Örneklerin tüpe doğru aktarılamaması durumunda, ilgili embriyo hakkında sonuç verecek test gerçekleştirilemeyecektir. Kalıtım materyalinin zarar görmesi durumunda ilgili embriyo ile ilgili sonuç vermek için yeterli ve doğru kalitede veri elde edilemeyebilir.

8. Tek Gen Hastalıkları

Tek bir gende meydana gelen mutasyon veya malformasyonlar sonucu oluşan hastalıklardır.

9. Mozaiklik

Mozaiklik, kromozom yapıları birbirinden farklı iki veya daha fazla hücre dizisinin bir arada bulunması şeklinde tanımlanır. Mozaiklik embriyonun geçirdiği mitoz bölünmeler sırasında ortaya çıkar. Etkenler tam olarak bilinmemekle beraber, biyolojik sebeplerden dolayı oluştuğu düşünülmektedir. Birinci bölünme sonrasındaki diğer bölünmelerde, kromozomlar, hücrelere eşit şekilde dağılamayıp anormal sayıda kromozom içeren hücrelerin oluşmasına yol açabilir. Bu durumda, farklı sayıda kromozom sayısına sahip hücreler meydana gelir.

Kromozomal olarak “normal” olan bir embriyonun biyopsi yapılmayan diğer hücrelerinde mozaiklik yani anormal hücreler bulunabilir veya tam tersi olarak; “anormal” olan bir embriyoya ait analiz edilmeyen kısımda “normal” hücreler bulunabilir. Bu nedenle embriyoda mozaiklik bulunuyorsa bu durum hatalı tanıya neden olabilir.

10. Uniparental Dizomi (UPD)

Uniparental dizomi, bir kromozomun veya kromozom parçasının iki kopyasının da bir ebeveynden gelmesi ve diğer ebeveynden hiç kopya gelmemesi ile ortaya çıkan durumdur. UPD, yumurta veya sperm hücrelerinin oluşumu sırasında rastgele olabilir veya fetal gelişimin erken dönemlerinde gerçekleşebilir.

11. Varyant Sınıflandırma

Class1 / Patojenik Varyant: Hastalık yapma olasılığı %99’dan fazla olan, patojenitesi verilerle kanıtlanmış varyantlar

Class2 / Olası Patojenik Varyant: Hastalık yapma olasılığı %95-99 arasında fazla olan, patojenitesi güçlü verilere dayanan varyantlar

Class3 / Patojenik Etkisi Bilinmeyen Varyant: Hastalık yapma olasılığı %5-95 arasında fazla olan, patojenitesine dair sınırlı ve/veya tartışmalı veriler olan varyantlar

Class4 / Olası Benign Varyant: Hastalık yapma olasılığı %1-5 arasında fazla olan, patojenik olmadığına güçlü veriler olan varyantlar

Class5 / Benign Varyant: Hastalık yapma olasılığı %1'den düşük olan, patojenik olmadığı verilerle kanıtlanmış varyantlar

12. CVS

Analiz için plasentadan bir miktar koryonikvillus örneğinin alındığı doğum öncesi testtir.

13. Amniyosentez

Bebeğin, Down sendromu, Edward sendromu veya Patau sendromu gibi genetik veya kromozomal bir anomalisinin olup olmadığını kontrol etmek için gebelik sırasında uygulanan bir testtir. Bu test, rahimdeki bebeğe ait hücreler içeren amniyotik sıvıdan örnek alınıp test edilmesidir.

14. Kordosentez

Perkutan umbilikal kan örnekleme olarak da bilinen ve göbek kordonundan, analiz için bebeğin bir kan örneğinin alındığı tanısal bir doğum öncesi testtir.