

NGS YÖNTEMİ İLE PGT-A ve PGT-SR AMAÇLI BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

Bu form, IVF (in vitro fertilizasyon / tüp bebek) yöntemi ile elde edilmiş embriyolarda sayısal kromozom bozukluklarının taranmasında kullanılan anöploidi taraması (PGT-A) ve translokasyon tanısı (PGT-SR) amaçlı Preimplantasyon Genetik Testlerin (PGT) uygulaması hakkında işlem öncesi ve sonrası hasta bilgilendirme ve onam süreçlerini düzenlemek amacıyla oluşturulmuştur. Metinde kullanılan terimlerin tanım ve açıklamaları metnin sonunda yer almaktadır.

BİLGİLENDİRME

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

1. UYGULAMA HAKKINDA

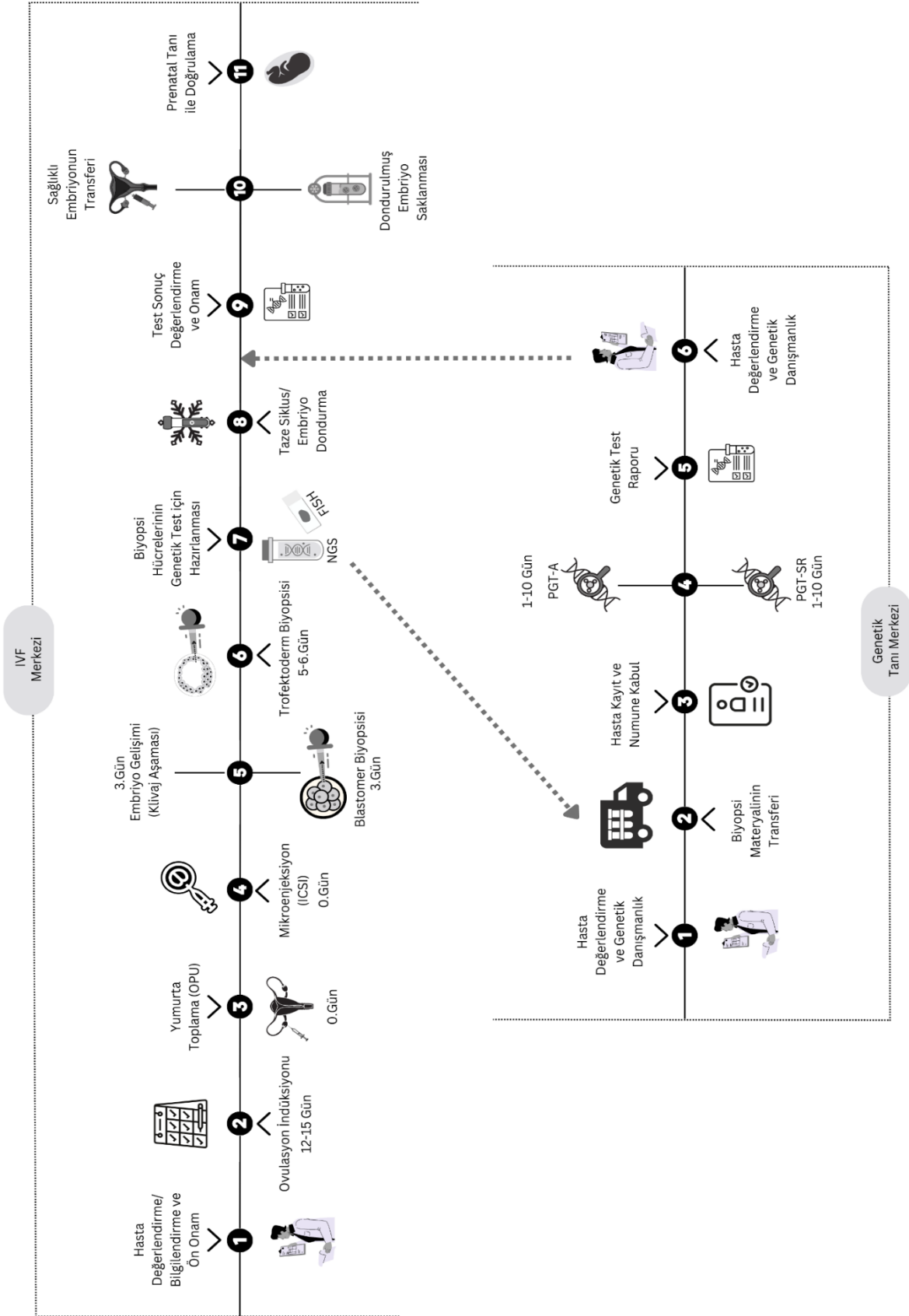
Bu uygulamalar, uygun gelişim ve kalitedeki embriyolardan biyopsi ile alınan hücreler üzerinde yapılmakta olup bu hücreler tüm kromozomlara ait sayısal ve yapısal anormalliklerin tespitine olanak sağlamaktadır.

IVF uygulaması kapsamında toplanan yumurtaların sayısı genetik test planını etkileyebilmektedir. Az sayıda yumurta toplama sikluslarda etkin embriyo gelişimi görülmediğinden 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 duvarda 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 incelemeye gönderilir ve sonuçlar elde edilene kadar embriyo dondurularak saklanır. Test sonuçları genellikle 10-14 gün sonra çıkar. Kromozomal olarak normal olduğu ve öngörülen tüm koşulları karşıladığı tespit edilen 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.

Blastokist aşamasında dondurulmuş embriyosu olan ve çözülerek biyopsi yapılan veya taze siklusta blastokist biyopsi yapılarak 6. Gün embriyo transferi planlanan olgularda, test sonuçları 24 saat içinde belli olur ve embriyo transferi 6. gününde gerçekleştirilir. Biyopsi işleminin yapıldığı embriyonun gelişim aşamasının genetik test sonucunu etkileyip etkilemediği bilinmemektedir. Blastokist aşamasındaki (5/6. gün) embriyolardan alınan hücrelerin sayısı 5-9 civarında olduğundan, 3. Gün bölünme aşamasındaki embriyodan alınan bir hücre ile yapılan genetik teste göre hassasiyeti ve gücü artmaktadır.

Şekil 1: Embriyo Biyopsisi Süreci



NGS YÖNTEMİ İLE PGT-A ve PGT-SR AMAÇLI BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

2. ENDİKASYONLARI

PGT-A uygulamasının, tüp bebek uygulamalarında implantasyon (embriyonun transfer sonrasında rahim iç yüzeyine tutunma) başarısını artırma, gebelik elde etme zamanını kısaltma, düşük riskinin azaltılması, fetal anöploidi (kromozom sayısal ve yapısal bozuklukları) riskinin azaltılması ve tek embriyo transferi için uygun embriyonun seçiminin sağlanması yönünde literatürde endikasyon bilgileri yer almaktadır. Bu endikasyonlar ve testin hangi endikasyonlarda kullanılacağı hakkında bilimsel otoriteler arasındaki tartışmalar sürmektedir.

3. SINIRLILIKLARI/GENEL KAVRAMLAR

3.1 Embriyo gelişimi ve biyopsisi sırasında ortaya çıkabilecek potansiyel riskler teknik ve biyolojik olarak ikiye ayrılmakta olup, bazı hallerde hatalı tanı konulmasına neden olabilecek 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 test sonucunda elde edilen verilerin laboratuvarın veya literatürde belirlenen güvenilirlik sınırının altında kalması.

3.2 Embriyolarda yapılan genetik tarama testi uygulaması sadece taranan bölgelerle sınırlı olup, taranan bölge dışında kalan olası diğer genetik hastalıklar ile ilgili bilgi vermemektedir. PGT-A ve PGT-SR testlerinde NGS (Yeni Nesil Dizileme) yöntemi kullanılmaktadır. Bu testler sadece sayısal ve yapısal kromozom bozukluklarını tespit etmekte olup, tek gen hastalıkları ile ilgili bilgi vermemektedir. Bu nedenle ileride tek gen hastalıkları kaynaklı bir tanı konulması durumunda, ortaya çıkan doğrudan ve dolaylı zararlar nedeniyle testi uygulayanlara herhangi bir kusur ve sorumluluk izafe edilemez.

3.3 Sonuçlar, genetik materyalin kaybı gibi bazı biyolojik faktörlerden ve eş zamanlı cihazların performansı, hücrelerin isimlendirilmesi sırasında yapılabilen hatalar, hücre materyalin durumu gibi insan ve test sistemleri kaynaklı hatalardan etkilenebilmektedir. Bu testler, ploidi bozukluklarının (kromozom setlerinin sayısı- triploidi üç set, tetraploidi dört set vb.) tespit edilebilmesinde ve translokasyon (kromozomlar arasında parça değişimi) olan durumlarda, bu değişimin dengeli/normal ayrımının yapılabilmesinde etkili değildir. Bu koşullar altında, sonuçların kesinliği, gebelik sırasında prenatal tanı tekniklerinden biri (CVS, amniyosentez, kordosentez) ile doğrulanmalıdır.

3.4 Translokasyon amaçlı PGT (PGT-SR) uygulamasında NGS yönteminin rezolüsyon sınırları göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle kromozomların telomer adı verilen uç bölgelerinde yer alan kırıklar ile rezolüsyon sınırlarının altında kalabilecek küçük kırıklar bu yöntem ile tespit edilemeyebilir. Bu farklılıklar sebebi ile kullanılan farklı NGS kit ve platformları farklı rezolüsyon sınırlarına sahiptir. Ek olarak genetik tanı laboratuvarları PGT-SR uygulamasında kendi analiz iş akışlarını valide ederek testin daha düşük rezolüsyonu olan translokasyon vakalarında da uygulanmasına olanak sağlayabilirler. Düşük rezolüsyona sahip ya da kite uygun adapte edilmiş analiz programlarının iş akışlarının kırık bölgelerini tespit edemediği durumlarda FISH yönteminin uygulanması gerekebilmektedir. FISH yöntemi standart olarak translokasyon bölgelerine özgü tespit imkânı verirken eş zamanlı olarak 24 kromozom taramasının yapılmasına olanak

vermemektedir. NGS yönteminin çözünürlük sınırları altında kalan küçük kromozomal segmentlerin translokasyonlarında (kriptik translokasyon) elde edilen gebeliğin prenatal tanı ile kontrol edilmesi gerekmektedir. Prenatal tanı sadece karyotipleme yöntemi ile değil aynı zamanda mikroarray yöntemi ile de desteklenerek yapılmalıdır. Diğer yandan translokasyon taşıyıcıları için ister normal yoldan (spontan) ister PGT-SR sonrası meydana gelmiş olsun tüm gebelikler için translokasyona katılan kromozomların kırık bölgelerini içine alan yeni düzenlenmeler (küçük delesyon veya duplikasyonlar) meydana gelebilir. Bu bozukluklar konvansiyonel preimplantasyon ve hatta prenatal testler ile tespit edilemeyebilir. Fenotipik bulgu görülmesi halinde ileri yüksek çözünürlüklü tetkikler (mikroarray) ile bu bozukluklar tespit edilebilirler. Bu şekilde ortaya çıkan ve test gücünün sınırlarının dışında kalan durumlardan dolayı testi uygulayanlara herhangi bir kusur ve sorumluluk izafe edilemez.

- 3.5 Bu testler, tek gen hastalıkları, multifaktöriyel hastalıklar veya mikrodelesyon sendromları, ploid bozuklukları (triploidi, tetraploidi, vs.) ve dengeli kromozomal değişiklikler (translokasyon, inversiyon) hakkında bilgi vermemektedir. Bu bilginin edinilememesinden kaynaklanabilecek doğrudan ve dolaylı zararlar nedeniyle testi uygulayanlara herhangi bir kusur ve sorumluluk izafe edilemez.
- 3.6 Bu testler ile Uniparental Dizomi (UPD) olarak bilinen homolog kromozom çiftinin her ikisinin de bir ebeveynden gelmesi ile ortaya çıkan bozukluklar tespit edilememektedir. UDP'nin tespit edilemediği durumlarda, ortaya çıkan doğrudan ve dolaylı zararlar nedeniyle testi uygulayanlara herhangi bir kusur ve sorumluluk izafe edilemez.
- 3.7 PGT-A ile hatalı tanı olasılığının embriyo başına %0,7 civarındadır¹. Testin güvenilirliği ise %99 olarak rapor edilmekte olup alınan biyopsi parçasının test edilmesinin embriyonun bütününe ait bir bulgu vermeyebileceği, biyoloji, klinik, uygulama ve analiz kaynaklı faktörlerin testin doğruluğunu etkileyebileceği bildirilmektedir. Hatalı tanının söz konusu olduğu durumlarda, ortaya çıkan doğrudan ve dolaylı zararlar nedeniyle testi uygulayanlara herhangi bir kusur ve sorumluluk izafe edilemez.
- 3.8 Testin başarısı alınan biyopsi materyalinin türünden (3. veya 5. Gün biyopsisi) ve test edilen hücre sayısından etkilenmektedir. 5. veya 6. günde uygulanan embriyo biyopsisi testin tespit gücünü artırmakla birlikte mozaiklik oranlarının da tespit edilebilmesine olanak sağlamaktadır.
- 3.9 Kullanılan kitin rezolüsyon sınırı altında kalan kayıp ve kazanımlar ile %20'nin altında kalan mozaiklikler saptanamamaktadır. Mozaiklik oranları biyopsi esnasında gerçekleşebilecek hücre hasarlanmaları ve alınan hücre sayısından etkilenmektedir.
- 3.10 Mozaik embriyolarda biyopsi yapılan hücre grubu tamamen normal ya da tamamen bozuk hücre içeriğine sahip olabileceğinden, alınan biyopsi materyali embriyoya ait gerçek sonucu yansıtmayabilmektedir. Mozaik embriyoların transferi konusunda genetik

¹Greco E, Litwicka K, Minasi MG, Cursio E, Greco PF, Barillari P. Preimplantation Genetic Testing: Where WeAre Today. Int J Mol Sci. 2020 Jun 19;21(12):4381. doi: 10.3390/ijms21124381. PMID: 32575575; PMCID: PMC7352684.

danışmanlık önerilmektedir. Literatürde düşük dereceli mozaiklik embriyoların transferi sonrası implantasyon oranında anlamlı bir düşüş olmadığı ancak yüksek dereceli mozaik embriyo transferlerinin implantasyon başarısını azalttığı bildirilmiştir²

- 3.11Biyopsi materyali ile iç hücre kütlesi arasında tam (komplet) uyumsuzluk gözlenebilir. Tam uyumsuzluk durumunda yanlış negatif veya yanlış pozitif sonuçlar gözlenebilir. Bu sebeple testin sonuçları mutlaka prenatal tanı teknikleriyle (CVS, amniyosentez ve kordosentez) doğrulanmalıdır.
- 3.12Kullanılan yöntemin güvenilirliği %99 olarak bildirilmiş olup kullanılan kitin rezolüsyon sınırı altında kalan kayıp ve kazanımlar ile %20'nin altındaki mozaiklikler saptanamamaktadır. Mozaiklik oranları biyopsi sırasındaki hücre hasarlanmaları ve alınan hücre sayısından etkilenmektedir. Biyopsi materyali ile iç hücre kütlesi arasında uyumsuzluk gözlenebilir. Bu sebeple uluslararası rehberlerde (ESHRE, PGDIS vb) belirtildiği üzere testin sonuçları prenatal tanı teknikleriyle (CVS, amniyosentez ve kordosentez) mutlak suretle doğrulanmalıdır. Bu test sadece dengesiz kromozomal değişiklikleri tespit etmekte olup tek gen hastalıklarının varlığını ekarte etmemektedir.
- 3.13 Sonuçlar, genetik materyalin kaybı gibi bazı biyolojik faktörlerden etkilenebilmektedir. Ayrıca sonuçlar 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. Testlerin tekrarlanması, sonuç alma süresinin uzaması ya da sonuca ulaşamaması halinde testi uygulayanlara herhangi bir kusur ve sorumluluk izafe edilemez.
- 3.14PGT destekli IVF uygulaması sırasında plansız bir gebelik riskinin ortaya çıkmaması için çiftlerin ilişkiye girmemesi veya korunması gerekmektedir. Çiftlerin ilişkiye girmesi nedeniyle gebelik olması halinde ortaya çıkan doğrudan ve dolaylı zararlar nedeniyle testi uygulayanlara herhangi bir kusur ve sorumluluk izafe edilemez.
- 3.15Yapılan testin bir tarama testi olması nedeniyle, gebelik oluşması durumunda amniyosentez gibi bir prenatal yöntem ile gebeliğin kontrol edilmesi gerekmekte olup, ortaya çıkan doğrudan ve dolaylı zararlar nedeniyle testi uygulayanlara herhangi bir kusur ve sorumluluk izafe edilemez.

² Leigh D, Cram DS, Rechitsky S, Handyside A, Wells D, Munne S, Kahraman S, Grifo J, Katz-Jaffe M, Rubio C, Viotti M, Forman E, Xu K, Gordon T, Madjunkova S, Qiao J, Chen ZJ, Harton G, Gianaroli L, Simon C, Scott R, Simpson JL, Kuliev A. PGDIS positionstatement on the transfer of mosaicembryos 2021. ReprodBiomed Online. 2022 Jul;45(1):19-25. doi: 10.1016/j.rbmo.2022.03.013. Epub 2022 Mar 20. PMID: 35523707.

4. SONUÇLAR

Genetik testin olası sonuçları aşağıda verilmiştir. Bu olası sonuçların ortaya çıkmaması ya da sair nedenlerle ortaya çıkan doğrudan ve dolaylı zararlar nedeniyle testi uygulayanlara herhangi bir kusur ve sorumluluk izafe edilemez.

1. **Normal:** Bu embriyolar tüp bebek tedavisinde kullanılmak için uygundur.
2. **Anormal:** PGT-A sonrası anormal bulgu tespit edilen durumlardır. Bu kapsamda aşağıdaki durumlar ortaya çıkabilir
 - Mozaik
 - Düşük dereceli mozaik (%20-40)
 - Orta dereceli mozaik (%40-60)
 - Yüksek dereceli mozaik (%60-80)
 - Anöploid: Tek kromozom anomalisi
 - Kompleks anöploid: Birden fazla kromozom anomalisi
 - Kaotik: Altıdan fazla kromozom anomalisi
 - Kompleks Mozaik: Tüm hücrelerde birden fazla ve çeşitli anomali
3. **Sonuçsuz:** Düşük güvenilirlik düzeyinde ve yeterince bilgilendirici olmayan sonuçlardır. Bu durumda dondurulmuş embriyolar çözülerek canlılık elde edilebilenlerden tekrar biyopsi alınarak testler tekrarlanabilir.

5. HATALI TANI

PGT-A ve PGT-SR, %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. Bu, yukarıda açıklandığı şekliyle Mozaiklik gibi biyolojik etmenlerin varlığına bağlı olabilir, analiz edilen biyopsi örneği her zaman tüm embriyoyu temsil etmeyebilir.

İkinci bir önemli sebep kontaminasyondur. Kontaminasyon, maternal 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 laboratuvar prosedürleri, dışarıdan gelebilecek olası yabancı genetik materyali önlemek üzere yüksek steril koşullar altında gerçekleştirilir.

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 tanımlar 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. GİZLİLİK³

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

³5013 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. BELGELENDİRME⁴

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.

⁴5013 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-A / PGT-SR 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 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 anöploidi taraması (PGT-A) veya translokasyon tanısı (PGT-SR) amaçlı test yapılmasını 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 anöploidi taraması (PGT-A) veya translokasyon tanısı (PGT-SR) amaçlı test yapılmasını onaylıyorum. Hasta adı soyadı: Hastanın imzası: Tarih: ____/____/____

GENETİK TEST SONUCU SONRASI ONAM

Bu onam formunu imzalayarak, PGT-A / PGT-SR 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 anlaşılabilmesi durumunda, uzmanların ilgili konuları tüm yönleriyle açıklamaya hazır olduğumu 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 anöploidi taraması (PGT-A) veya translokasyon tanısı (PGT-SR) amaçlı 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 anöploidi taraması (PGT-A) veya translokasyon tanısı (PGT-SR) amaçlı 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: ____/____/____

TANIMLAR^{5,6,7}

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 tiplmesi 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.

PGT-A: Anöploidi Amaçlı Preimplantasyon Genetik Test. Embriyoda sayısal kromozom bozukluklarının tespit edilmesine yönelik genetik testleri ifade etmektedir.

PGT-SR: Translokasyon Taraması Amaçlı Preimplantasyon Genetik Test. Embriyodaki yapısal kromozomal bozuklukların tespitine yönelik uygulanan genetik testleri ifade eder.

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.

⁵Zegers-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.

⁶<https://www.mayoclinic.org/tests-procedures>

⁷Tsuiiko 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.

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. Öploid

Her kromozomdan 2 kopya bulunması durumunu ifade etmekte olup; 24 kromozomun tamamında sayısal bir kusur olmaması şeklinde tanımlanır.

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. CVS

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

12. 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.

13. Kordosentez

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