T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ADLİ TIP
ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Ahmet YILMAZ

YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİNİN UYGULANMASINDAN DOĞAN HUKUKİ SORUNLAR

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Embiye ŞEN

EDİRNE - 2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki birikimi ve tecrübeleri ile yolumu aydınlatan, manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen kıymetli danışman hocam Prof. Dr. Ahmet YILMAZ başta olmak üzere hocalarım Prof. Dr. Gürcan ALTUN ve Prof. Dr. Ali Derya AZMAK'a,

Hayatımın her döneminde sevgilerini ve desteklerini benden esirgemeyen sevgili annem Hazel ŞEN ve babam Hasan ŞEN'e teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ 1

GENEL BİLGİLER 3

- **İNFERTİLİTE TANIMI VE ETYOLOJİSİ** 3
- **OVARİAN REZERVİN DEĞERLENDİRİLMESİ** 9
- **OVULASYON İNDÜKSİYONU** 12
- **İNTRAUTERİN İNSEMİNASYON** 23
- **OOSİT TOPLAMA PROSEDÜRÜ (OOCYTE PICK UP)** 25
- **OOSİT DONASYONU (YUMURTA BAĞIŞI)** 26
- **KRYOPREZERVASYON** 27
- **SPERM DONASYONU** 32
- **TAŞIYICI ANNELİK** 33
- **KÖK HÜCRE VE İNFERTİLİTEDEKİ YERİ** 35
- **KLONLAMA** 37
- **MULTİFETAL REDÜKSİYON** 38

GEREÇ VE YÖNTEMLER 41

BULGULAR 42

TARTIŞMA 52

SONUÇLAR 78

ÖZET 83

SUMMARY 85

KAYNAKLAR 87

EKLER

SİMGE VE KISALTMALAR

ACOG : American College of Obstetricians and Gynecologists (Amerikan Jinekoloji ve Obstetrik Derneği)

AİHM : Avrupa İnsan Hakları Mahkemesi

AİHS : Avrupa İnsan Hakları Sözleşmesi

ART : Assisted Reproductive Techniques (Yardımcı Üreme Teknikleri)

BK : 818 sayılı Borçlar Kanunu

Bkz. : Bakınız

CC : Clomiphene Citrate (Klomifen Sitrat)

E. : Esas sayılı

GIFT : Gamet Intrafallopian Transfer

HD : Hukuk Dairesi

ICSI : Intra Cytoplasmic Sperm (İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu)

IVF : In Vitro Fertilization

K. : Karar sayılı

KOH : Kontrollü Ovarian Hiperstimülasyon

m. : madde

R.G. : Resmi Gazete

ROC : Receiver Operating Characteristic (Alıcı İşlem Karakteristikleri)

T. : Tarih

TBK : 6098 sayılı Türk Borçlar Kanunu

TMK : 4721 sayılı Türk Medeni Kanunu

TMS **:** Total Motile Sperm

TTBK **:** Türk Tabipleri Birliği Kanunu

ÜYTE **:** Üremeye Yardımcı Tedavi

vd. **:** ve devamı

Y **:** Yargıtay

YÜT **:** Yardımcı Üreme Teknikleri

ZIFT **:** Zigot Intrafallopian Transfer

GİRİŞ VE AMAÇ

Yardımcı üreme teknikleri; Üremeye Yardımcı Tedavi Uygulamaları ve Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezleri Hakkında Yönetmelik 4. Madde 1. Fıkra ğ bendinde "*Anne adayının yumurtası ile kocanın sperminin çeşitli yöntemlerle döllenmeye daha elverişli hale getirilerek, gerektiğinde vücut dışında döllenmesini sağlayıp, gametlerin veya embriyonun anne adayına transferini kapsayan ve modern tıpta bir tıbbi tedavi yöntemi olarak kabul edilen uygulamalar*" olarak tanımlanmıştır.

Yapay döllenme; üreme hücrelerinin sahiplerine göre Homolog ve Heterolog Döllenme olarak ikiye ayrılmıştır. Ülkemizde yasal olarak Homolog Döllenme uygulanabilmektedir. Homolog döllenmenin esasını kullanılan gametlerin evli eşlerden alınması oluşturur. Ülkemizde uygulanması yasak olan Heterolog Döllenme ise; evli bir kadına ait yumurta hücrelerinin kocası dışında bir erkeğin spermi ile döllenmesi ya da evli olmayan bir kadının yumurta hücresinin herhangi bir erkeğin spermi ile döllenmesini tanımlar. Sperm/oosit/embriyo donasyonu ve taşıyıcı anneliği kapsar. Üçüncü şahısların sperm, oosit veya embriyolarının çocuk sahibi olunmasında kullanılması durumunda, soybağının belirlenmesi ve mirasçılık vasfının tespitinde sorun meydana gelebilmektedir. Öte yandan, embriyonun taşıyıcı (kiralık) anne uygulaması ile evlilik dışı üçüncü bir kadının rahminden doğması, çocuğun anne ve babasının belirlenmesini sorunlu hale getirmektedir. Yine embriyonun dondurulmak suretiyle uzun süre saklanabilmesi, embriyolarda kişiliğin başladığı zaman dilimi ve embriyonun mirasçılık sıfatına sahip olup olamayacağı sorunlarını gündeme getirmektedir. Örneğin dondurulan embriyonun kocanın ölümü halinde, sağ kalan kadın tarafından kullanılarak çocuğun doğurulması halinde, bu çocuğun ölen kocanın mirasçısı olup olamayacağı tartışmalıdır. Bununla birlikte, genetik teknolojilerindeki

gelişmeler; DNA incelemelerinin artık kolay ve hızlı yapılabilmesini ve çocuğun soybağının kolayca belirlenebilmesini sağlamıştır.

Ülkemizde Heterolog Döllenmenin yasak olması; ancak bu yollarla çocuk sahibi olabilecek kişilerin bu uygulamaların yasal olduğu İngiltere ve Yunanistan gibi ülkelere yönlenmesine ve bir çeşit yapay döllenme turizminin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Bu yöntemlerle dünyaya gelen çocuklar için ülkemizde bir düzenlenme bulunmadığından hukuki bağlamda birçok belirsizlikle karşılaşılmaktadır. Üreme tıbbındaki gelişimlerle eş zamanlı hukuksal düzenlemelerin getirilmesi konusunda yetersiz kalınması, bu konuda birçok hukuki çıkmaza neden olmuştur. Bu çalışmada, yapay döllenme, dondurulmuş embriyo ve taşıyıcı annelik gibi yardımcı üreme tekniklerinin uygulanmasında karşılaşılan sorunlar ve bu sorunların hukuki anlamda nasıl çözümlenebileceğine ilişkin incelemeler yapılmıştır. Bu incelemeler yapılırken doktrindeki görüşler, Avrupa İnsan Hakları Mahkemesi (AİHM), Anayasa Mahkemesi, Yargıtay ve diğer yargı mercilerinin kararları, Üremeye Yardımcı Tedavi Uygulamaları ve Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezleri Hakkındaki Yönetmelik de dahil olmak üzere bu konulardaki mevzuat hükümlerinden yararlanılmıştır.

GENEL BİLGİLER

İNFERTİLİTE TANIMI VE ETYOLOJİSİ

İnfertilite

En az bir yıllık korunmasız ve düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebelik elde edilememesi olarak tanımlanmıştır. Bu tanıma göre; 15-44 yaşları arasındaki evli kadınların; %7,4'ü 2002 yılında infertil idi (1).

Bozulmuş Fekundite

Gebe kalmada ya da gebeliği terme ulaştırmada güçlük olarak tanımlanmıştır. Bu tanıma göre; 2002 yılında kadınların yaklaşık %12'sinde bozulmuş fekundite mevcut idi (1).

Yaş

İnfertilitenin görülme sıklığı; yaşla belirgin bir artış göstermektedir (1). 40 yaşından sonra fekunditede belirgin bir azalma görülmektedir. Düşük oranları da en çok anne yaşından etkilenmektedir (2,3). Fertilite; geç ergenlik dönemi ve yirmili yaşların başında pik yapmakta, 30 yaşında azalmaya başlayarak 35 yaşından sonra azalma hızı artmaktadır (4). Fertilite; 40 yaşından sonra hızla düşmekte ve 45 yaşından sonra gebelik ender görülmektedir. Popülasyon çalışmalarının tarihi verileri göstermiştir ki herhangi bir kontrasepsiyon yöntemi kullanmadığı halde çocuk sahibi olamayan kadın sayısı evlilik yaşının büyümesi sebebiyle düzenli olarak artmaktadır (5,6).

Artan kadın yaşı ile fekunditedeki azalmanın biyolojik temelinde; kadınlarda germ hücrelerinin hayat boyu yeniden üretilmemesi, oosit ve foliküllerin sayısının intrauterin dönemde belirlenerek ikinci trimesterden menopoza kadar eksponansiyel olarak azalması, yaşla oosit kalitesinin düşmesi ve cinsel ilişki sıklığının azalması gibi nedenler yatmaktadır (7). Yardımcı üreme tekniklerinin başarısı da kadın yaşı arttıkça azalmaktadır (8). Bunun temel sebebi anormal embriyo sıklığındaki yaşa bağımlı artıştır (9). Donör oositleri kullanılarak IVF sikluslarından elde edilen canlı doğum sayısının gebelik taşıyıcısının yaşından minimal etkilenmesi de bu durumu doğrulamaktadır. İleri yaş kadınların oosit ve embriyolarında anöploidi prevelansı yüksektir (10). Bu durum spontan abortus ve azalmış canlı doğum oranları ile ilişkilidir (11).

Artan erkek yaşından sperm konsantrasyonu etkilenmezken semen volümü, sperm motilitesi ve morfolojisi olumsuz etkilenmektedir (7).

Hayat Tarzı ve Çevresel Faktörler

Nonsteroid Anti-inflamatuvar İlaçlar (ovulasyon döneminde ya da bir haftadan uzun süren kullanımda; düşük riskini arttırmaktadır) ve Prostaglandin İnhibitörü İlaçların kullanımının reprodüktif sonuçları olumsuz etkileyebileceği öne sürülmüştür (12-14).

Sigara; hem kadın hem erkek fertilitesini olumsuz etkilemektedir. Sigara kullanımı ayrıca YÜT başarısını da olumsuz etkilemektedir. Sigara kullanan kadınlarda; siklus iptali, daha az sayıda oosit eldesi, gonadotropin ihtiyacında artış, daha düşük klinik gebelik oranları görülürken sigara içen erkeklerde; semen volümü %57'ye kadar azalabilmektedir (15).

Gebelikte alkol kullanımı önlenmelidir. Fetal Alkol Disorder Spektrumu'na neden olmaktadır. İçki tüketmeyenlere oranla hangi oranda olursa olsun içki tüketen kadınlarda fekunditede; %50'den fazla azalma gözlemlenmiştir (16,17).

Kuaförler arasında üreme bozuklukları için küçük kanıtlar olduğu, gebe kalma denemeleri ve gebelik sırasında, saç boyası maruziyetinin zararlı etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır (18).

Anovulatuar İnfertilite

1880 infertil kadın ile yapılan bir çalışmada; anovulatuar infertilite, vücut kitle indeksi 27 kg/m^2'den fazla olanlarda üç kat daha fazla görülmüştür (19). Ayrıca aşırı kilolu olmak ovulasyon indüksiyonunun reprodüktif sonuçlarını olumsuz etkilemekte, aşırı kilolu kadınlar daha yüksek düzeyde klomifen ve gonadotropine ihtiyaç duymaktadır (20,21). Bu kadınlarda

düşük riski artmıştır, gebelik sonuçları; gebeliğin obezite ile ilişkili komplikasyonları nedeniyle tehlikeye girmektedir (22-24). Yaklaşık %10 kadar mütevazi kilo kayıplarının dahi obez kadınlarda; hormon profilinde düzelme, adet düzenini sağlama, ovulasyon ve gebelik oranlarını iyileştirmede etkili olduğu gösterilmiştir (25,26). Anovulatuar infertilitenin en sık sebebi Polikistik Over Sendromu (PCOS)'dur. Bu hastalarda ovulasyon indüksiyonunda ilk seçenek Klomifen Sitrat (CC)'tır, Ovarian Hiperstimülasyon Sendromu (OHSS) riski diğer indüksiyon hastalarına göre 7 kat daha fazladır.

Kadın partner tarafından günlük 500 mg'ın üzerinde kafein tüketimi, gebe kalmak için geçen sürede artış ile ilişkilidir. Büyük miktarda kafein tüketimi sadece infertilite ile ilişkili değil ayrıca gebelik kaybı için artmış risk oluşturmaktadır (27,28).

İnfertilite ve Endokrinolojik Faktörler

Hiperprolaktinemi: Gonadal fonksiyonlarda bozulma hiperprolaktineminin en sık izlenen bulgularından biridir. Hipofizde adenom izlenmeyen oligozoospermik erkeklerin %1-5'inde hiperprolaktinemi izlenmektedir (29). Prolaktinoma; erkek kaynaklı infertiliteye hipogonadizme yol açarak neden olabilir. Hiperprolaktineminin kastre edilmiş erkek farelerde; Luteinize edici hormon (LH) pulse sıklığını azalttığı ve yine Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) ve sonucu olarak testosteron düzeyini azalttığı gösterilmiştir (30,31). Prolaktinomanın klinik semptomları; fertilite bozukluğu, oligo-amenore, libido kaybı ve empotansdır (32). Tedavisinde D2 Dopamin antagonistleri (Cabergolin) kullanılmaktadır.

Hipotiroidizm: Ciddi hipotiroidi; testiküler gelişimi olumsuz etkilemekte ve atrofiye yol açmaktadır. Bazı çalışmalarda erkek hipotiroidizmi infertilitenin nedeni olarak gösterilmiştir. Jüvenil hipotiroidide testiküler büyüme ve spermatogenezde azalma izlenir (33-36). Erişkin erkek gonadı tiroid hormonuna yanıtsızdır (37). Birçok çalışma hipotiroidizmin; epididim hipofonksiyonuna ve sperm motilitesinde azalmaya yol açtığını göstermiştir (38-40). Bu durum T4 (tiroksin) tedavisi ile düzelebilmektedir. Hipotiroidizm; leydig hücrelerinden testosteron salınımını azaltır ve bu da spermatozoaların androjene bağımlı matürasyonunu etkiler ve epididimdeki spermatozoa motilitesini azaltır (41,42).

Hipertiroidizm: Hipertiroidizmin nadiren oligozoospermi, asthenozoospermi gibi anormal sperm morfolojisine yol açtığı gösterilmiştir (43). Hipertiroidili hastalarda yapılmış bazı çalışmalarda; oligozoospermi ve azalmış motilitenin tedavi ile gerilediği görülmüştür (44). Oligozoospermi izlenen bir olguda tedavi ile sperm sayısında progresif artış izlenmiştir (45). İleri hareketli sperm oranı tirotoksik hastalarda daha düşük izlenmiş ve ötiroidi

sağlanması ile bu durum düzelmiştir (46). Erkek hipertiroidizminde; Seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) düzeyi artar ve dolaşımdaki total testosteron düzeyinde artışa ve testosteronun metabolik klerensinde azalmaya yol açar (47-49). Her ne kadar serum serbest testosteron düzeyinde her iki grup arasında fark olmasa da biyolojik olarak kullanılabilir testosteron düzeyi hipertiroidisi olanlarda daha azdır (48-50). Serum serbest estradiol (E2) düzeyleri SHBG düzeylerindeki artmanın ötesinde artar ve androjenin östrojene periferik dönüşümünde artış vardır (51,52). Bu hastalarda serum progesteron düzeyi de artar (49), kontrol gruplarına göre GnRH'ya LH ve Folikül stimüle edici hormon (FSH) yanıtında belirgin artış görülmüştür (53).

Akromegali: Akromegalik hastalarda kısa süreli Growth Hormon (GH)/İnsülin Like Growth Faktör 1 (IGF-1) süpresyonu, dihidrotestosteron ve testosteron düzeylerini arttırır, sperm sayısını ve motilitesini arttırır. Aşırı GH salınımının testiküler fonksiyon üzerine etkisi ile ilgili köpekler üzerinde yapılan bir çalışmada; hayvanlara tekrar tekrar yüksek dozda GH verilmiş ve paradoksal olarak testis ve prostatta küçülme, germ hücre dejenerasyonu ve testis epiteli atrofisi izlenmiştir**.** GH uygulaması; testosteron ve LH düzeyinde de azalmaya yol açmaktadır (54).

Diabetes mellitus: Tip 1 DM tanılı kadınlarda, azalmış fertilite izlenmektedir. Fakat son 20 yıl içerisinde tanısı konanlarda ve komplikasyon izlenmeyenlerde oran normal popülasyon ile aynıdır (55). Diabetik hastalarda sıkı metabolik kontrol fertilitedeki azalmayı ortadan kaldırmaktadır. Diabetik erkeklerde vasküler ve nöropatik problemlerden dolayı erektil ve ejakulatuar problemler subfertilitenin en önemli nedenleri arasında gelmektedir. Bazı verilere göre spermatogenez diabetik hastalarda etkilenmekte ve bu hastalarda azalmış sperm motilitesi ve semen volümü izlenmektedir. Diabetik erkeklerde seksüel disfonksiyon %50'lere yaklaşırken bu oran kadınlarda daha azdır. Diabetik erkeklerde tanımlanan problemler; retrograd ejakülasyon, azalmış fertilite potansiyeli, empotans ve testiküler disfonksiyondur. Diabet; erkeklerde erektil disfonksiyonun en sık nedenidir. Azalmış sperm hareketliliği ve konsantrasyonu, anormal morfoloji ve artmış seminal plazma anomalilerinin de içinde bulunduğu kötü semen kalitesi diabetik erkeklerde artmıştır. Diabetik erkeklerde azalmış leydig hücre fonksiyonuna bağlı testosteron miktarında da azalma izlenir (56). Yapılan bir çalışmada diabetik erkeklerde sperm nükleer ve mitokondriyal DNA hasarında artış izlenmiş, reprodüktif kapasitedeki azalma buna bağlanmıştır (57). Diabetik kadınlarda nöropati, vasküler bozukluklar ve psikolojik nedenlerden dolayı azalmış libido, cinsel

uyarılmada azalma, vajinal lubrikasyonda azalma, orgazm disfonksiyonu ve disparone infertilite patogenezinden sorumludur.

Anatomik Faktörler

Servikal faktörler: Koit sırasında spermler servikal mukus ile karşılaştıkları anterior vajinada birikirler. Ardından servikal mukus kötü morfoloji ve motiliteye sahip spermleri süzer dolayısıyla sadece az miktarda ejaküle sperm servikse girer (58). Postkoital test birçok klinikte infertil çiftlerin değerlendirilmesinde kullanılmıştır. Spermlerin yeterliliği ve servikal mukusun reseptivitesini belirlemek üzere önerilmiştir. Yirmi dört aylık bir randomize çalışmada postkoital testi anormal olan hastalar normal olanlarla karşılaştırılmıştır. Gebelik oranlarında iki grup arasında farklılık saptanmamıştır (59).

Tubal faktörler: Tuboperitoneal faktörler (enfeksiyon sonrası tubal hasar, tubal obstrüksiyon, pelvik adezyonlar) infertilitenin belirlenebilen en sık sebebidir. İnfertil çiftlerin %30-40'ında öncelikli tanıdır. Tubal hastalıktan sorumlu faktörler yaygın olup enfeksiyon, pelvik cerrahi ve endometriozisi içerir, fakat bazı vakalarda belirgin bir sebep tespit edilemez. Pelvik inflamatuar hastalık (PID) tubal hasarın major sebebidir. PID vakalarının büyük çoğunluğu Clamidya Trachomatis, Neisseria Gonore veya her ikisi tarafından oluşturulur (60).

Histerosalpingografi (HSG); proksimal ve distal tubal obstrüksiyonu gösterebilir ve tubal mukoza hakkında bilgi vermekle beraber hastalığın büyüklüğünü belirlemeye yardımcı olabilir. Ayrıca Salpenjitis İstmika Nodosa'yı gösterebilir, kontrast maddenin gecikmiş dağılımı ya da lokülasyonu varlığında fimbrial fimozis veya peritubal adezyon varlığı öngörülebilir. Tubal patolojiyi değerlendirmede; HSG'yi diagnostik laparoskopi ile kıyaslayan tüm çalışmaların derlemesinde; HSG anormal ise (tıkalı tüpler); prediktif değeri %38, normal bir testin prediktif değeri %94'tür. Bu derleme sonucuna göre; eğer HSG tubal blokajı gösteriyorsa tubal blokaj hastalarının %62'sinin laparoskopik olarak konfirme edilmesi gerektiği sonucu çıkmaktadır (61,62). Selektif tubal kanülasyon; HSG'de görülen herhangi bir tubal oklüzyonu dışlar ya da konfirme eder (63,64). Kromotübasyon ve laparoskopi tubal potensi ve tubal obstrüksiyonu göstermek için var olan en iyi testlerdir. Kadınlarda tubal patolojinin büyük bir kısmından Klamidya enfeksiyonu sorumludur; serumda bakılan Klamidya Antikor Testi tubal infertilite için bir tarama yöntemi olarak geliştirilmiştir (65). Amaç ucuz ve non invaziv bir yöntem kullanarak laparoskopiden en fazla fayda görecek hastaları seçmektir. Hidrosalpenks'i olan tubal hasarlı kadınlarda;

Hidrosalpenks'i olmayan tubal hasarlı kadınlara kıyasla canlı doğum oranlarının %50 azaldığı gösterilmiştir.

Uterin faktörler: HSG; uterin kavitenin büyüklük ve şeklini tanımlar. Fertilite üzerine potansiyel etkileri olan bir çok uterin gelişimsel anomali (submüköz myom, endometrial polip, intrauterin adezyonlar gibi) için yeterli görüntü sağlar (66).

Erkek Faktörü

Konjenital hastalıklar: Kartagener Sendromu (immotil sperm), Kistik Fibrozis (immotil sperm, bilateral konjenital vaz deferens yokluğu), Androjen reseptör eksikliği/yokluğu (genital malformasyon), Prune Belle Sendromu (inmemiş testis), Çöliak Hastalığı (testiküler harabiyet), İnmemiş Testis (testiküler harabiyet), Von Hippel Lindau Sendromu (epididim kistadenomu)

Enfeksiyonlar: Kabakulak (orşit), Tüberküloz (obstrüksiyon ve orşit), Gonore (obstrüksiyon ve orşit), Klamidya (obstrüksiyon), Tifo (orşit), İnfluenza (orşit), Bruselloz (orşit), Sifiliz (orşit)

Sistemik hastalıklar: Hepatik Yetmezlik (hormonal disfonksiyon), Renal Yetmezlik (testiküler yetmezlik ve libido kaybı)

Endokrin hastalıklar: Tirotoksikoz (hormonal disfonksiyon), Diabetes Mellitus (testiküler yetmezlik ve libido kaybı)

Sekonder testiküler yetmezlik: Kromofob Adenom (hipofizer yetmezliğe bağlı androjen eksikliği), Astrositom-Teratom-Sarkoidoz (hipofizer yetmezliğe bağlı androjen eksikliği)

Nörolojik hastalıklar: Parapleji (erektil disfonksiyon), Bronşiektazi (immotil sperm), Kronik Bronşit (immotil sperm),

Erkek infertilitesine yol açabilecek tıbbi tedaviler: Kanser kemoterapisi ve genital radyoterapi geri dönüşümsüz testis harabiyetine yol açabileceğinden Kryoprezervasyon ile gelecekte kullanılabilecek spermler yedeklenmelidir.

İmmünolojik nedenler: En az bir semen analizinde motil spermlerin %50 ya da daha fazlasının antikor ile kaplanması durumunda bu tanı konulabilir.

Genetik geçişli hastalıklar: Klinifelter Sendromu, Kallman Sendromu, Reifenstein Sendromu, Prader Willi Sendromu, Bardet Biedle Sendromu, Serebellar Ataksi, Noonan Sendromu, Myotonik Distrofi.

OVARİAN REZERVİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Ovarian yaşlanma; foliküler tükenme sürecini ve oosit kalitesindeki düşmeyi yansıtan bir terimdir. Over Rezervi Testi; tedavili ya da tedavisiz gebelik ve canlı doğum şansını tahmin etmeli, ovarian stimülasyon planlandığında optimal dozun seçilmesine yardım ederek rehberlik yapmalıdır (67).

Klinik Faktörler

1045 in vitro fertilizasyon siklusunun dahil edildiği bir çalışmada; IVF sonuçları açısından bazal FSH'ya göre yaşın daha iyi bir prediktör olduğu gösterilmiştir (68). Yaş fertilite prognozu açısından önemli bir faktör iken over rezervi açısından daha yüzeyel bir parametredir (69)**.**

Folikül stimüle edici hormon: Çoğu IVF ünitesi; etkinliğini destekleyen kanıtlar zayıf olmasına rağmen over yanıtının bir göstergesi olarak menstrual siklusun 3. gününde ölçülen bazal FSH'yı kullanmaktadır (70). Ülkemizde yapılan bir çalışmada kötü over rezervi için sınır değer 13 IU/L bulunmuştur ve aynı çalışmada yazarlar yüksek FSH değerinin kötü over rezervinin ve IVF'te siklus iptalinin tahmininde iyi bir belirteç olduğunu öne sürmüşlerdir (71).

Luteinize edici hormon: LH için geçerli olmamakla birlikte düşük bazal FSH ve estradiol; GnRH antagonisti kullanılarak yapılan IVF sikluslarında iyi gebelik oranı ve over cevabı ile koreledir (72). FSH/LH oranındaki artış over rezervindeki azalmanın ilk belirtisi olabilir (73).

Estradiol (E2): Bazal estradiol ile birlikte FSH ölçümü tek başına FSH veya kronolojik yaşın kullanımına göre fertilite potansiyelini ortaya koymada daha etkilidir (74). Düzenli adet gören 24-50 yaşlar arasındaki kadınlarda bazal estradiol seviyesinde yaşa göre farklılık bulunamamıştır (75). IVF öncesi estradiol seviyeleri 80 pg/ml altında olanlara göre 80 pg/ml üstünde olanlarda; başlanan siklus başına daha düşük gebelik oranı ve daha yüksek siklus iptal oranı saptanmıştır (76).

Progesteron: Over rezervi taramasında artmış 10. gün progesteron seviyeleri kötü reprodüktif performansla ve kısa foliküler faz gibi menstrual siklus parametreleri ile koreledir (77). Geç foliküler dönemde Progesteron/Estradiol>1 olarak tanımlanan prematür luteinizasyon klinik sonucu kötü etkilemektedir (78).

İnhibin A-B: İkisinin de granüloza hücresi ürünü olduğuna inanılmaktadır. İnhibin A daha çok luteal fazda, inhibin B ise daha çok foliküler fazda salgılanır (79). İnhibin A geç

foliküler fazda estradiol konsantrasyonunun artmasından hemen sonra dominant folikül tarafından salgılanmaktadır (80). İnhibin B'nin ise gelişen folikül kümesi tarafından salgılandığı düşünülmektedir. Bu yüzden inhibin B seviyeleri over rezervi ile korele olabilir. Bir YÜT popülasyonunda 3. gün inhibin B seviyesi 45 pg/ml altında olan kadınlar ovulasyon indüksiyonuna daha zayıf yanıt verirler ve yüksek inhibin B seviyesine sahip kadınlara göre daha az gebe kalırlar (81). Üçüncü gün FSH'nın beklenen yükselişinden önce, üçüncü günde inhibin B seviyesindeki bir düşüş kötü over rezervini gösterebilir (82,83). İnhibin B seviyeleri bireydeki yağ miktarından etkilenmektedir (84), yani obez kadınların folikülleri zayıf olanlara göre daha az inhibin B üretmektedir. Hedef noktanın toplanan yumurta sayısı olarak alındığı bir çalışmada 56 pg/ml'lik serum seviyesinde en yüksek sensitivite (%81) ve spesifite (%81) bulunmuştur (85). Kadının yaşının, bazal inhibin B'ye göre IVF'de gebelik prediksiyonunda daha üstün olduğu gösterilmiştir (86,87). Kontrollü ovarian hiperstimülasyona başlandıktan 4-6 gün sonra inhibin B seviyeleri toplanan oosit sayısı ile koreledir (88,89).

Anti-müllerian hormon (AMH): Homodimerik bir glikoprotein growth faktördür. Erkekte fetal seks diferansiasyonu esnasında sertoli hücreleri tarafından üretilir ve müllerian kanalların tamamen regresyonuna neden olur, ömür boyu sentezi devam eder (90,91). Kadınlarda sadece doğumdan sonra primer ve preantral foliküllerden granüloza hücreleri AMH üretir. AMH sentezi menopoz ile durur. AMH ilk defa IVF tedavisi altındaki kadınların folikül sıvısında gösterilmiştir. Bu da AMH'ın foliküler matürasyonda otokrin bir role sahip olduğunu gösterir (92). İnsanlarda 6 mm'den küçük antral foliküller en fazla miktarda AMH salgılarlar; 8 mm veya üstü foliküller, teka hücreleri, atretik foliküller ise gösterilemeyecek miktarda salgılarlar (93,94). Bu yüzden fare ve insanda AMH; primordial folikülden büyüyen antral foliküle geçişe engel olur. Genel populasyonda yapılan iki prospektif çalışmada; kadınlardaki oranının zaman içindeki değişimi incelenmiştir ve zamanla AMH miktarında azalma saptanmıştır. Her iki çalışma da yaşla birlikte erken foliküler biyomarkırlardaki seri değişim fikrini desteklemiştir (95,96). En erken değişim serum AMH'ındaki düşüştür bundan sonra inhibin B'de düşme ve daha sonra serum FSH'sındaki artış gerçekleşir. Birçok çalışma Estradiol, FSH veya inhibin B gibi erken foliküler markırların değişmemesine rağmen azalmış over rezervinin düşük serum MIS/AMH ile öngörülebileceğini göstermiştir (97,98). Muttukrishna ve ark. hem retrospektif (99) hem de prospektif (100) çalışmalarda; AMH'ın folikül sayısı ve toplanan yumurta sayısı açısından tek en kullanışlı markır olduğunu göstermiştir (101), ayrıca eşik değeri olarak 0,2 ng/ml alındığında (ROC analizinde) kötü yanıtın prediksiyonunda da başarılıdır (99). AMH'ın potansiyel avantajları; diğer

konvansiyonel markırlarla karşılaştırıldığında; yaşla birlikte en önce değişen, en az sikluslar arasında değişime sahip, en az siklus içi değişikliğe sahip, sikluslarda rastgele bakıldığında bilgi verici markır olmasıdır (102).

Klomifen Sitrat Yükleme Testi (CCCT)

Üçüncü gün serum FSH seviyesi ölçümünü takiben 5 ile 9. gün arası 100 mg klomifen sitrat verilmesidir. Normal over rezervi olan hastalarda klomifen sitrata bağlı FSH artışı foliküller tarafından üretilen inhibin B sayesinde baskılanır (103,104). Anormal test 3. günde ya da 10. günde anormal yükselen FSH seviyesidir.

Gonadotropin Analoğu Stimülasyon Testi (GAST)

Serum Estradiol seviyesi GnRHa (GnRH Analoğu; Leuprolid asetat) verildikten 2-3 gün sonra ölçülür, bu LH ve FSH'ın pituiter bezden salgılanan geçici bir artışını sağlar (105). GnRHa'ya hızlı bir Estradiol yanıtı daha iyi over rezervi ile ilgili olabilir. Prediktif değeri ve klinik kullanımı açısından karşılaştırıldığında GAST, 3. gün antral folikül sayısı ve inhibin B ölçümünden daha iyi değildir (106).

Ekzojen Folikül Stimüle Edici Hormon Over Rezervi Testi (EFORT)

Menstrual siklusun 3. gününde 300 IU rekombinant FSH verilmesine dayanır. FSH, inhibin B ve Estradiol ekzojen FSH verilmeden önce ve 24 saat sonra ölçülür. Bazal FSH seviyesi ve Estradiol'deki artış daha sonra IVF sikluslarında yanıtın tahmininde kullanılabilir (107).

Tekrarlanan Yardımcı Üreme Tekniklerinin Uygulanması ve Önceki İptal Edilen Siklusların Etkisi

Yayınlanmış kanıtlar göstermiştir ki; gonadotropinler tek bir dominant folikülün fizyolojik seçimini etkiler fakat sonraki sikluslarda folikül toplanmasını hızlandırmazlar bu da over fonksiyonu üzerine tekrarlanmış kontrollü over hiperstimülasyonunun bir zararı olmadığını onaylar (108). Son çalışmalar; daha önce standart bir stimülasyon protokolünde kötü foliküler cevap nedeniyle iptal edilen siklusların, bir sonraki tedavide yaş veya FSH'ya göre daha iyi bir prediktör olduğunu göstermiştir (109).

Antral Folikül Sayısı (AFC)

Kötü over yanıtının tahmininde AFC'nin bazal FSH'ya göre üstünlüğü sistemik bir derleme ile gösterilmiştir (110). AFC, ekzojen gonadotropinlerle oluşturulan ovarian stimülasyonun tahmininde en iyi tek prediktördür. Yayınlanmış çaplar 2-10 mm ve 2-5 mm'dir (111,112). Ayrıca değişik çalışmalarda düşük AFC'yi tanımlayan değişik eşik değerleri kullanılmıştır (113). AFC artışına bağlı olarak deneme başına gebelik sayısının artması gibi bir eğilim vardır (114). AFC'nin, yaş ve endokrin markırlara göre daha iyi bir prognostik belirteç olduğu düşünülmektedir (115). Ayrıca iki USG parametresi içinden AFC; over volümüne göre over rezervini daha iyi yansıtır.

Over Volümü

Artan yaşla birlikte over volümü azalır (116,117). Küçük overler (3 cm^3'ün altında) süperovulasyona kötü yanıt verirler ve yüksek siklus iptal oranlarına sahiptirler (118).

Over Stroma Kan Akımı

Normal FSH seviyesine sahip kadınlarda pituiter baskılanmayı takiben transvaginal pulse doppler USG'de ölçülen ovarian tepe sistolik akım hızı (PSV); yaş, estradiol veya FSH/LH ile karşılaştırıldığında KOH'a yanıtı prediksiyonda en iyi testtir (119).

Testlerin Kombinasyonu

Kline ve ark. (120) kronolojik yaş, over volümü ve FSH-inhibin B'yi kapsayan bir prediktif model önermişlerdir. FSH-AMH ve inhibin B'yi kombine eden over rezervini gösteren ticari kitler de bulunmaktadır.

OVULASYON İNDÜKSİYONU

Genel Bilgiler

Primordial foliküllerin dinlenme evresinden büyüme evresine geçişi hayat boyu sürmektedir. İntrauterin dönemde foliküllerin tüketimi yüksek hızlıdır ve doğumda 2 milyon kadar primordial folikül kalmaktadır (121). Reprodüktif dönemin başladığı menarş döneminde 0,5 milyon primordial folikül kalmaktadır. Primordial folikülden preovulatuar foliküle 85 gün süren gelişimin sadece son günleri gonadotropin bağımlıdır. Hayat boyu 400 kadar folikül tam olgunluğa ulaşıp ovule olmaktadır. 2-5 mm boyutlarına ulaşan foliküller

antral folikül olarak adlandırılır ve bu dönemden sonraki folikül gelişimi gonadotropin bağımlıdır. Her menstrual siklusda artan FSH etkisi ile foliküler gelişim ve matürasyon ilerleyip o siklusda gelişecek foliküler havuz belirlenir bu olay recruitment olarak tanımlanır. Daha sonra bu havuzdan gelişen foliküllerden aromataz aktivitesi en yüksek yani östrojenik ortamı en ideal olan folikül dominant folikül olarak seçilir, bu olay dominans olarak tanımlanır. Folikül gelişiminde FSH eşiği kavramı önemlidir. Foliküler gelişimde eşik FSH düzeyini sağlayan foliküller dominansa gidebilir. Spontan sikluslarda monofoliküler, stimüle sikluslarda genellikle multifoliküler olan bu dominant folikül gelişiminde FSH eşik düzeyinin üzerinde kalabilme süresi FSH penceresi olarak adlandırılır ve bu süre uzadıkça multifoliküler gelişim olacaktır.

Folikül stimüle edici hormon eşik teorisi: Foliküler gelişim FSH bağımlıdır. Foliküler gelişim ve matürasyon için bir pik FSH düzeyi gerekir. Folikül matürleştikçe FSH duyarlılığı artar ve stimüle sikluslarda FSH eşiğinin üzerinde kalındıkça multifoliküler gelişim artar. Foliküler gelişimde etkili bir diğer gonadotropin ise LH'dır. LH hem foliküler gelişim ve matürasyonda hem ovulasyonun tetiklenmesinde hem de corpus luteum fonksiyonunun sağlanması ve devamlılığında önemli role sahiptir. Foliküler gelişim ve matürasyonda gerekli olan LH, düşük veya yüksek düzeyde olduğunda foliküler gelişim ve matürasyon oluşamaz, atrezi veya erken luteinizasyon görülür. Normal foliküler gelişim ve matürasyon için, oositteki mayozun devamı için optimal düzeylerde LH gereklidir, bu kavram LH ceiling olarak tanımlanır. LH eşik düzeyi oositin tam matürasyonu için 14-27 saat boyunca korunmalıdır.

Luteinize edici hormon tavan (ceiling) teorisi: Ovarian folikül gelişimi ve matürasyonu için LH gereklidir. LH ceiling düzeylerinde foliküler gelişim ve matürasyon engellenir. Matür foliküller yüksek LH düzeylerine matür olmayanlardan daha dirençlidir. Hem gonadotropinler hem de pek çok lokal faktörün etkisi ile gelişen ve dominans gösteren folikül; östrojenin pik yaparak LH üzerinde pozitif feedback etkisi göstermesiyle oluşan LH pikiyle ovule olur. Ovulasyon östrojen pikinden 24-36 saat sonra gerçekleşir.

Luteinize edici hormon surge: Oositte mayozun tamamlanması, foliküler progesteron ve prostaglandin salgılanması ve foliküler rüptür ve luteinizasyonu sağlar. Ovulasyon ile birlikte corpus luteum gelişimi başlar. Corpus luteumun steroidojenik kapasitesi ve ömrü, devam eden tonik LH sekresyonuna bağlıdır. Corpus luteumdan salınan progesteron seviyesi ovulasyondan hemen sonra hızla artarak LH artışından yaklaşık 8 gün

sonra pik yapar. Gebelik oluşmadığı takdirde Corpus Luteum ovulasyondan 9-11 gün sonra hızla geriler.

Ovarian stimülasyon: Overin foliküler gelişimini sağlamak ya da arttırmak amacı ile çeşitli stimülasyon ajanları ile ovarian folikülogenez ve steroidogenezin uyarılmasıdır. Multifoliküler gelişim sağlamak amacı ile daha agresif protokollerle ve daha yakın monitörizasyonla takip edilen programlar Kontrollü Ovarian Hiperstimülasyon (KOH) olarak bilinir. Ovulatuar problemi çözmek, ovulasyonu sağlamak, ovulasyonun zamanlamasını kontrol edebilmek, hafif/orta derecede erkek faktöründe ve servikal faktörde İUİ başarısını arttırmak, açıklanamayan infertilite ve endometriozisde gebelik şansını arttırmak, IVF ve ICSI programlarında toplanan oosit sayısını arttırmak için uygulanmaktadır.

Ovarian stimülasyonda hasta seçimi: Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ovulatuar yetersizlikleri 3 ana grupta toplamıştır:

Grup 1: Hipotalamohipofizer yetmezliği olanlar (Hipogonadotropik Hipogonadizm)

Grup 2: Hipotalamohipofizer disfonksiyonu olanlar (PCOS, Normogonadotropik Anovulasyon)

Grup 3: Ovarian yetmezliği olanlar (Hipergonadotropik Hipogonadizm) (122).

Ovarian Stimülasyon Ajanları

Klomifen sitrat (güçlü antiöstrojenik/zayıf östrojenik etki): Klomifen Sitrat (CC), ovarian aktivitenin progesteron çekilme kanaması ile gösterildiği WHO grup 2 anovulasyonda ilk basamak tedavi yöntemidir. Anovulasyon tedavisine ilave olarak klomifen; açıklanamayan infertilitede tek ilaç olarak veya Human Menopozal Gonadotropin (HMG) ve FSH ile kombine edilerek preovulatuar folikül sayısının arttırılmasında (123-125), eşinden sperm ile veya donör spermi ile intrauterin inseminasyon gerektiren hastalarda (126,127) ve luteal faz yetmezliği bulunan hastalarda progesteron düzeyini yükseltmek için (128-131) kullanılır. Daha az çoğul gebeliğe neden olması, düşük maliyet, tedavinin kolaylığı, günlük siklus kontrolü gerektirmemesi ve Ovarian Hiperstimülasyon Sendromu (OHSS) insidansının daha düşük olması ovulasyon indüksiyonunda klomifenin gonadotropinlere üstünlükleridir.

Hipotalamusta nükleus arkuatusda östrojen reseptörlerinin blokajı GnRH artışına yol açar, salınım amplitüdünü arttırmadan LH ve biraz da FSH'nın puls sıklığını arttırır (132). Ayrıca komifen, estradiole benzer şekilde GnRH'ya pituiter sensitiviteyi arttırır (133). Sonuç olarak klomifen tedavisi sırasında serum FSH ve LH düzeyi 3-4 kat artar (134). Artan FSH folikülogenezi, LH ise steroidogenezi stimüle eder. Foliküler faz sırasında estradiolün negatif

feedback etkisiyle FSH down regüle olduğundan klomifen sikluslarında, gonadotropin sikluslarından farklı olarak monofoliküler gelişim kolaylaşır, multifoliküler gelişim zayıflar. Bir antiöstrojen olarak etki ettiği için klomifen ile ovulasyon indüksiyonu intakt bir hipotalamo-hipofizer aks ve östrojen gerektirmektedir.

Klomifen ile ovulasyon indüksiyonunu takiben serum progesteron ve estradiol düzeyi luteal faz sırasında artar (128,129). Konsepsiyonu takiben serum progesteron düzeyi 11. gebelik haftasına kadar spontan gebeliklerde ölçülen değerlerden %200-300 kat daha fazladır. Daha sonra değerler düşer fakat 16. gebelik haftasına kadar spontan gebeliklerden daha yüksektir (130,135). Serum östrojen düzeyi ise spontan gebeliklere oranla yaklaşık %66 daha yüksektir ve en az 16. gebelik haftasına kadar devam eder. Klomifen gebeliklerinde uterin arter kan akımı volümü, artmış östrojen ve progesteronun kombine etkisiyle gebeliğin ilk 8 haftası sırasında % 25 daha fazladır (135).

Klomifenin antiöstrojenik etkileri endometrial kalınlık ve servikal mukus kalite/miktarında azalmadır. Diğer antiöstrojenik etkiler arasında sıcak basması ve gözde skotom (hareket eden parlayan ışıklar) yer almaktadır. Bu bulgular klomifen tabletlerin alındığı günlerle sınırlıdır. Skotom olduğunda klomifen tedavisi kesilmelidir, fakat sonraki sikluslarda daha düşük dozda başlanabilir.

Çoğul gebelik oranları; 12 mm ve üzerinde folikül sayıları ile ilişkilidir. 1333 klomifen/İUİ siklusu ve 803 gonadotropin/İUİ siklusu karşılaştırıldığında; klomifen sikluslarında 12 mm ve üzerinde 2,7 folikül, gonadotropin sikluslarında 12 mm ve üzerinde 5,4 folikül saptanmıştır (136). Klomifen sikluslarında; siklusların %79'unda 12 mm veya daha büyük 2 veya daha fazla folikül, siklusların %47'sinde 3 veya daha fazla folikül, siklusların %5'inde ise 6 veya daha fazla folikül mevcuttu. Gonadotropin sikluslarında; siklusların %92'sinde 12 mm veya daha büyük 2 veya daha fazla folikül, siklusların %80'inde 3 veya daha fazla folikül ve siklusların %38'inde 6 veya daha fazla folikül mevcuttu. Serum Estradiol değeri 500 pg/mL ve üzerinde ise ikiz gebelik oranı 2 kat artmaktadır. Çoğul gebelikler klomifen dozu ile ilişkili değildir (137).

Gonadotropinler: GnRH medial bazal hipotalamusdan salınarak portal sistem ile hipofize etki eder. Decapeptid yapısındadır, arkuat nükleusun elektrik aktivitesine bağlı olarak pulsatil olarak salgılanır. Pulsatilite frekansı foliküler fazda 71 dakika iken geç luteal fazda 216 dakika olarak tesbit edilmiştir. GnRH analoğu preparatlar (GnRHa) intramusküler, intranazal, subkutan yollarla kullanılabilir. İntramusküler kullanımda 28-35 gün terapötik düzeyleri sağlanır, böylece aylık enjeksiyonlarla down regülasyon sağlanabilir. GnRHa akut

dönemde flare-up etki ile gonadotropin salınımını arttırırken 7-14 gün sonra hipofizer süpresyon sağlar, bu da desensitizasyon ya da down regülasyon etkisidir. GnRHa kullanımının en önemli dezavantajları; OHSS riskinin ve kist formasyonunun artması ve luteal faz yetmezliğidir (138,139). GnRHa son yıllarda antagonist sikluslarında ovulasyon tetiklenmesi amacı ile de kullanılmaktadır. Egbase (140); antagonist kullanılan İUİ sikluslarında ovulasyon tetiklenmesi için analog kullanımının İnsan Koryonik Gonadotropini (HCG/CG) kullanımına göre gebelik oranlarını arttırdığını bildirmiştir. Gonadotropin ve/veya klomifenle indüklenen sikluslarda %15-20 oranında gözlenen multifoliküler gelişim ve yüksek östrojen düzeylerinin olması, erken LH surge ve erken luteinizasyon olması, oosit kalitesine artan LH'nın olumsuz etkileri, siklus iptal oranlarının artması, analog kullanılan sikluslarda siklusun ve tedavi süresinin uzaması, ihtiyaç duyulan gonadotropin dozunun ve maliyetinin artması, OHSS riskinin fazlalığı nedeni ile antagonist preparatlarının geliştirilmesi ve kullanımı gündeme gelmiştir. Antagonistler GnRH reseptörlerine bağlandığında kompetitif inhibisyon yapar, etki çabuk başlar, etki doz bağımlıdır, yokluğunda etki hızla ortadan kalkar. Tüm bu özellikleri ile analoglardan avantajlıdırlar. Antagonistlerin oosit ve embriyo üzerine direk olumsuz etkileri yoktur, ancak yüksek doz antagonist sikluslarında belki endometrium üzerine etki ile düşük implantasyon oranları açıklanabilir.

Zamanlaması iyi yapılmış bir cinsel ilişkiden sonra gebeliğin oluşma olasılığı yaklaşık %30 civarındadır. Üstüne üstlük erken insan embriyolarının %30'u henüz viabl fetüslere dönüşemeden gelişimlerini kaybetmektedirler. Bu kayıpların büyük bir kısmında kromozomal anomaliler, implantasyon yetersizliği ve/veya tekrarlayan düşükler saptanmaktadır (141,142). Hipotalamustan sekrete edilen GnRH'ya yanıt olarak ön hipofiz bezinden FSH sekrete edilir. Dolaşımda bulunan FSH overdeki foliküler gelişimi granüloza hücrelerinin membranlarında bulunan spesifik FSH reseptörlerine etki ederek gerçekleştirir. FSH'nın endojen sekresyonu sırasında ilk olarak antral folikül ortaya çıkar ve FSH, LH ile CG hormonlarının reseptörlerinde artış aracılığıyla otokrin "feedback" oluşturarak bu hormonlara duyarlılığı arttırır. Antral folikül büyüyerek estradiol sekrete etmeye devam ettikçe overdeki diğer foliküller atreziye uğrar. Bu tek folikül LH pikine yanıt olarak ovule olacak olan olgun folikülü oluşturur. LH ön hipofizden de sekrete edilmektedir. Ovulasyon öncesinde oosit matürasyonunu stimüle etmek için ovarian tekal hücreler üzerindeki spesifik LH reseptörlerine (LHR) etki eder. Ovulasyon sonrasında korpus luteum oluşumunu stimüle eder ve korpus luteum fonksiyonunu destekler. LH pikinin sonucu olarak olgun oositin ovulasyonu gerçekleşmiş olur (143). Fertilizasyon sonrası gelişen blastosist, implantasyonu destekleyen

CG‘yi sekrete eder. CG daha sonra plasenta tarafından büyük miktarlarda sekrete edilir (144), CG'nin major fonksiyonu korpus luteumun gerilemesini engellemek, böylece gebeliğin ilk trimesterinde yeterli progesteron sekresyonunun devamını sağlamaktır. İlk trimesterden sonra CG sekresyonu azalır ve korpus luteum gerilemeye başlar. Bu gerileme maternal dolaşımdaki plasental progesteron artışı ile birliktedir. FSH, LH ve CG fertilite indüksiyonu protokollerinde farmakolojik olarak kullanılmaktadır (145). Rekombinant teknolojisinin bulunmasıyla kontrollü ovarian hiperstimülasyon protokolleri çok gelişmiştir. Bu teknolojiyle hücre kültüründen büyük miktarlarda yüksek derecede saflaştırılmış protein elde edilebilir. Günümüzde FSH, LH ve CG'nin rekombinant ürünlerini ticari olarak elde etmek mümkündür.

1-Folikül stimüle edici hormon: İnfertil kadınlarda foliküler gelişimi stimüle etmek için kontrollü ovarian stimülasyon protokolünün ilk kısmında FSH kullanılır. FSH birbirine nonkovalent olarak bağlı & ve ß subunitinden oluşan bir glikoproteindir. Alfa subuniti LH ve CG'nin alfa subunitiyle aynıdır. Bu glikoproteinlerde ß subuniti farklıdır ve spesifik biyolojik aktiviteyi belirler. Rekombinant human FSH (r-hFSH) intramusküler veya subkutan olarak uygulanabilmektedir. Vücut kitle indeksi ile absorpsiyon birbiri ile ters orantılıdır ve vücut kitle indeksi arttıkça absorbsiyon azalmaktadır (146). Bu nedenle obez hastalarda daha yüksek r-hFSH düzeylerine ihtiyaç duyulmaktadır. r-hFSH'nın kadınlarda uygulanması çok sayıda folikülde oosit gelişimini indükleyebilmektedir (143).

2-Luteinize edici hormon: Overdeki LH reseptör aktivasyonu foliküler matürasyonu destekler, ovulasyonu indükler. Ayrıca korpus luteum formasyonu/fonksiyonunu siklusun evresine ve bu evredeki hormonal etkileşime göre destekler (147). Sonuç olarak LH'nın LHR'ye bağlanması korpus luteumdan progesteron sekresyonunu desteklemektedir (148). r-hLH kontrollü ovarian stimülasyon protokollerinde r-hFSH ile birlikte foliküler matürasyonu sağlamak için kullanılmaktadır. Tipik olarak r-hFSH'ya ovarian yanıt r-hLH ile arttırılarak elde edilen folikül sayısı arttırılabilir (143). Ek olarak toplanan oosit kalitesi (IVF'de) FSH'ya LH eklendiğinde daha iyi saptanmıştır (149).

3-Koryonik gonadotropin: hCG kontrollü ovarian stimülasyon sırasında oosit matürasyonunu indüklemek için kullanılır. Endojen LH pikini taklit etmek için, oositler IVF amacı ile kullanılacaksa oosit toplanmasından hemen önce, fertilizasyon hastanın uterusunda gerçekleştirilecekse intrauterin inseminasyon öncesinde hCG kullanılır. Fertilizasyon sonrası korpus luteum fonksiyonunu desteklemek amacı ile de kullanılır (150). CG, CG/LH reseptörüne bağlanır.

Günümüze kadar LH yükselmesini engellemek için kullanılan GnRH agonistleri ve antagonistleri yanında çeşitli gonadotropinler de geliştirilmiştir. Güncel olarak uygulanan IVF; karmaşık bir tedavi olduğu gibi beraberinde zaman alıcı, pahalı, strese yol açan ve komplikasyonlara açık bir tablo içerir (151). Geçtiğimiz yıllardaki birçok gelişmeye rağmen IVF'de başarı oranları hala düşük, yaklaşık %25'ler seviyesindedir. Ayrıca gittikçe çoğul gebelikler üzerine artan toplum dikkatinden dolayı, artık üçüz, dördüz gebelikler kabul edilebilir olmaktan çıkmıştır. Gonadotropin tedavisi halen IVF'de ana rolü üstlenmesine rağmen, gerek akademik birimlerde gerekse ilaç endüstrisinde daha güvenilir, daha kaliteli ve etkin yeni ürünlerin geliştirilmesi için ciddi araştırmalar ve yatırımlar yapılmaktadır (152). Prospektif randomize kontrollü bir çalışmada; GnRH antagonisti ilave edilmiş hafif stimülasyonla, konvansiyonel GnRH agonisti uzun protokol karşılaştırılmıştır (141). İlginç olarak, çalışma sırasında bariz bir şekilde hafif stimülasyon uygulanmış embriyoların çok daha az anöploidi göstermesi üzerine araştırma tamamlanmadan sonuçlandırılmıştır. Konvansiyonel stimülasyonla kıyaslandığında, hafif stimülasyonda daha az oosit ve embriyo elde edilmiş sonuç olarak her iki protokolde de benzer sayıda normal kromozomlu embriyo üretilmiştir. Özetleyecek olursak gelecek ovarian stimülasyon stratejileri ideal olarak daha az sayıda oosit elde edilmesi ancak daha kromozomal yönden kompetan embriyolaların elde edilmesiyle olacaktır. Ayrıca endometrial reseptivite de azaltılmamış olacaktır (141).

Aromataz inhibitörleri: Günümüzde östrojen reseptörü pozitif olan meme kanserli postmenopozal kadınların tedavisinde 3. kuşak aromataz inhibitörleri kullanılmaktadır. Üç adet olarak bilinen bu inhibitörler letrozol (Femara), anastrozol (Arimidex) ve exemestan (Aromasin)'dan ibarettir (153). Yapılmış olan araştırmalar; aromataz inhibitörlerinden letrozol ve anastrozolun ovulasyon indüksiyonunda başarı ile kullanılabileceğini göstermiştir (154,155). Letrozol, androjenlerin östrojene konversiyonunu önleyen, ağızdan alınabilen, etkin, dönüşümlü ve selektif bir aromataz inhibitörüdür (156). Aromataz; bir sitokrom P450 enzim kompleksi olup androstenedion ve testosteronun estron (E1) ve estradiol (E2)'e dönüşümünü katalize eder (157). Aromataz inhibitörleri androjenlerin östrojenlere dönüşünü bloke ederek estron, estradiol ve estron sülfat'ın dolaşımdan çekilmesini sağlar (158). Maksimum süpresyon 48-72 saat içinde tamamlanır ve hipotalamik/pituiter aks negatif feedback etkisinden serbest kalır. Sonuç olarak foliküler gelişmeyi uyarmak için zaten dolaşımda var olan FSH'nın yapımında ve serbestleşmesinde artış görülür. Ayrıca, akut östrojen çekilmesi; artan aktivin yapımını ortaya çıkarır ve bu da ilave olarak FSH yapımını ve sekresyonunu stimüle eder (159). Foliküler mikroçevredeki androjen birikimi ovarian FSH

reseptör ekspresyonunu yükseltir (160). Bu gelişmeler, FSH aktivasyonunu ve foliküler büyümeyi arttırmak için sinerjik olarak etki yaparlar (161,162). FSH'nın reseptör gen ekspresyonunu yükselterek FSH için foliküler sensitiviteyi arttırırlar (163). Klomifen Sitrat siklusunda yeterli östrojen düzeyi vardır, ancak östrojen reseptör blokajı ve uzun süren yarılanma ömrü (2 hafta) nedeni ile östrojenden yetersiz ortam gelişmektedir. Bundan dolayı, letrozol ile ovulasyon indüksiyonu, embriyo implantasyonu için esas olan foliküler büyüme ve endometrial gelişme anlamında, Klomifen Sitrat'a karşı üstünlüğe sahiptir. Letrozol sikluslarında önemli bir nokta da, çoğul gebelik oluşumunu azaltan bariz monofoliküler gelişme sağlamasıdır (154,164).

Ovarian Hiperstimülasyon Sendromu

Ovarian Hiperstimülasyon Sendromu (OHSS), hastaların %0,1-2'sinde sendromun ciddi formlarının gelişip hastaların sağlığına önemli etki edebilecek, ovulasyon indüksiyonunun iatrojenik bir komplikasyonudur (165). Genel anlatımla OHSS, ovulasyon indüksiyonu için anovulatuar hastalarda farmakolojik olarak ovulasyonun tekrar sağlanması için (2 veya 3 folikülün indüksiyonu) dışarıdan gonadotropin/klomifen sitrat verilmesinin ve daha sıklıkla normal ovulatuar kadınlarda olgunluğa ulaşacak kohort folikülleri arttırmayı denemek için YÜT'de kullanılan agresif kontrollü ovarian hiperstimülasyonun (KOH) bir sonucudur. Potansiyel olarak hayatı tehdit eden bu hastalık, aşırı steroidogenezle birlikte ovarian büyüme ve sonuçta multiple sistem bozukluğunun eşlik ettiği, masif ekstrasellüler eksuda birikimiyle beraber intravasküler volüm azalması ve hemokonsantrasyona neden olur (166). Ovulasyon indüksiyonu ve KOH'da luteal destek olarak hCG yerine progesteron verildiğinde, mükemmel gebelik oranları muhafaza edilerek OHSS insidansı azaltılmıştır (167). Eğer luteal faz desteği için hCG kullanılırsa OHSS riski artmaktadır**.** Rizk (168), egzojen gonadotropin verilmesinden başka durumlarda da OHSS'nin bazı klinik formlarının gelişebileceğine dikkat çekmiştir:

a) Gonadotropinlere daha hassas olduğu bilinen ve olasılıkla belli sitokin ve büyüme faktörleri ile potansiyelize edilerek endojen olarak salınan gonadotropinlere cevap verebilen polikistik overli gebe kadınlar (169),
b) Molar gebelikler ve triploidiler, diandrik veya diginik gibi anormal olarak yüksek hCG serum düzeyleri sergileyen gebelikler,

c) Hipotiroidili kadınlarda; TSH ve FSH bağlayıcı reseptörlerde benzerlik vardır ve perinatal dönemde FSH reseptörü TSH'ya maruz kalırsa, varsayımsal 'hormone imprinting effect' bu hastalardaki spontan hiperstimülasyona katkı sağlayabilir (170).
d) Spontan OHSS ile başvuran hastalarda FSH reseptörlerinde değişik mutasyonlar tariflenmiştir (171,172), bu kadınlar koryonik hiperstimülasyona sahip gibi görülmektedir ve bazı mutasyonlar familial spontan OHSS'nin bir sebebidir (173,174),
e) Gonadotropin adenomu, FSH ve LH'nın beraber salınımını indükleyerek E2 düzeylerinde büyük yükselişle birlikte ovarian büyümeye neden olur, ilginç olarak bu vakalarda asit bulunmaz (175).

Bütün bu klinik durumlar, OHSS'nin oluşumunda gonadotropin stimülasyonunun önemli bir mekanizma olduğunu göstermektedir. OHSS başlangıç şekline göre; hCG verilmesini takiben 3 ile 7 günde ortaya çıkan erken OHSS (E OHSS) ve hCG'den 12 ile 17 gün sonra ortaya çıkan geç OHSS (G-OHSS) şeklinde ikiye ayrılır. E-OHSS, ovulatuar hCG'nin akut etkisidir ve gebe kalmayan hastalarda da oluşabilir. Fakat G-OHSS implante olan gebeliğin trofoblastlarının endojen hCG'si tarafından indüklenir. Gebelik düştüğünde G-OHSS'nin hızla düzelmesi bu hipotezi destekler.

Vasküler endotelyal büyüme faktörünün rolü (VEGF): Yıllar boyu OHSS'ye neden olan vasküler geçirgenlik (VG) regülasyonunda rol oynayan birçok maddeden bahsedilmiştir (176). Bazıları hala araştırılmaktadır, bilinen güçlü mediatörler listesi; estradiol (177), histaminler (178), prostaglandinler (165), ovarian renin-anjiotensin sistemi (179), interlökinler (IL-6, IL-2 ve IL-8) (180), angiogenin (181), endotelin-I (182), insülin (183), ovarian kinin-kallikrein sistemi (184) ve diğerlerini (185) kapsar.

Rizk ve arkadaşları (186), proteinden zengin sıvının ekstravaze olmasına sebep olan ve tam bir OHSS tablosunun gelişmesine sebep olan artmış vasküler permeabilite (aVP)'den sorumlu esas anjiogenik faktörlerden biri olan VEGF'in önemine işaret etmektedir. Hem vazoaktif özellikleri hem de OHSS sırasında artmış ovarian ekspresyonu bu sendromun gelişiminde VEGF'in major rol oynadığını düşündürmektedir. Çeşitli tümörler, folikülostellate hücreler, makrofajlar, muhtemelen podositler, renal glomerüllerin kapsüler epitel hücreleri ve granüloza hücreleri gibi birçok hücre tarafından üretilen homodimerdir (187,188). VEGF/VP histaminden 50.000 kat daha potent olan, güçlü bir endotelyal geçirgenlik arttırıcıdır (189). VEGF, komşu endotelyal hücreler arası intersellüler bağlantıları açarak, ayrıca normalde olmayan fakat topikal kullanımdan 10 dakika sonra venüler ve kapiller endotelde pencere

oluşumu gibi morfolojik modifikasyonlarla, kapiller ve venüler sızıntıyı arttırır (190). İnsanlarda OHSS gelişiminde VEGF'in rolü olduğunu destekleyen pek çok bulgu vardır: OHSS gelişme riski olan süperovulasyon yapılan kadınlarda hCG verilmesi sonrası serum VEGF düzeyleri artar (191). Aslında VEGF serum düzeylerindeki artış bunu izleyen OHSS gelişimi için bir belirteç olarak kullanılmıştır (192). Dahası, VEGF plazma düzeyleri ile OHSS'nin klinik tablosu korelasyon gösterir (193) ve asitteki VEGF düzeylerindeki değişiklik OHSS'nin klinik gidişatı ile korelasyon göstermektedir (194). OHSS geliştiren kadınlarda VEGF; hCG'ye cevap olarak granüloza-lutein hücreleri tarafından aşırı eksprese edilmiş ve foliküler sıvıya salınmış, kapiller permeabilite artışını indüklemiştir (195-198). Benzer şekilde, hCG'nin insan endotelyal hücrelerinden VEGF salınımını stimüle ettiği, bunun da otokrin etki ile VP'yi arttırdığı gösterilmiştir (198). Bu yüzden granüloza-lutein hücrelerinin gerçek endotelyal hücreler gibi davrandığı görüşü öne sürülsede, OHSS geliştiren kadınlarda VEGF üretim ve salınımı hem granüloza hem de endotelyal hücreler ile ilgili olabilir (199).

'SU5416 (VEGF-2 İnhibitörü)' molekülü kullanılarak VEGFR-2 hedef alınıp vasküler permeabilite üzerindeki hCG etkisi geri çevrilerek sadece OHSS gelişiminde VEGF'in anahtar rolü perçinlenmemiş aynı zamanda patofizyolojik mekanizmaya dayandırılarak, bugün yaptığımız gibi ampirik yaklaşımdan ziyade, sendromu önlemek ve tedavi etmek, yeni stratejiler geliştirmek için yeni bakış açıları sunmuştur (200,201). Tüm olay overlerle sınırlıdır, yüksek VEGF düzeylerine rağmen oosit donasyonu ile gebe kalan kadınlarda OHSS görülmez.

Yüksek VEGF ve hCG düzeylerinin vasküler endotelyal kaderin (VEC) salınımını arttırarak endotelyal bariyer yapısının bozulmasına neden olduğu görülmüştür. VEC; adezyon, ekstravazasyon ve endotelyal hücrelerin aktivasyonundan sorumlu bir transmembran proteinidir. Hücrelere anti-human VEGF antikorları uygulandığında, VEC konsantrasyonu azalır (202).

Risk faktörleri: Çoğu çalışma zayıf genç kadınların OHSS geliştirmeye daha meyilli oldukları konusunda hemfikirdir (203). Bu hastaların çok sayıdaki immatür ve intermediate foliküllerinin granüloza hücreleri tarafından sentezlenen yüksek E2 düzeyleri de bir başka iyi bilinen risk faktörüdür. Ultrason incelemesinde overlerin tipik görünümü ve/veya hiperandrojenizm varlığı, obezite ve yükselmiş serum LH düzeyleri ile tanımlanan Polikistik Over Sendromu (PCOS) olan hastalarda OHSS'nin daha sık görüldüğü fikri kabul görmektedir (204). PCOS haricinde, over ultrasonunda 'kolye bulgusu' gösteren hastalarda OHSS gelişme riski artmıştır. 'Kolye' overin stromadan zengin iç yapısı etrafında, periferde

dizili çok sayıda, 10 mm'den küçük çapta erken antral foliküllerin ultrason görüntüsüdür. Bu bulgu, PCOS'un herhangi bir klinik bulgusunu göstermeyen normoovulatuar hastalarda görülebilsede, bu hastaların overleri stimüle edildiğinde kolyenin tüm folikülleri birden matürasyona zorlanacağından ve bu multifoliküler cevap OHSS ile sonuçlanabileceğinden dikkatli olunmalıdır.

PCOS'lu kadınlarda yeni bir risk faktörü tanımlanmıştır (183). Bu hastalarda, insülinemik patern gonadotropinlere ovarian cevabı etkileyebilir, böylece hiperinsülinemik kadınlar -oral glukoz tolerans testi ile teşhis edilen- normoinsülinemik PCOS'lu kadınlardan daha fazla OHSS riski altındadırlar. Genel immünolojik mekanizmaların rol oynayabileceğini işaret eden bir epidemiyolojik çalışmada OHSS geliştiren kadınlarda alerji prevalansının arttığı (%56'ya karşı %21) gösterilmiştir (203). Nitekim mast hücreleri dominant folikülde fazla miktarda bulunurlar, böylece ovulasyonda rol oynayabilirler, alerjik bireylerin overlerinde bu sistemde hiperreaksiyon görülebilir. Orta dereceli OHSS'de tanımlanan hormonal hiperstimülasyonun yanında 5-12 cm'lik overler ile birlikte abdominal distansiyon, bulantı/kusma ve diareden şikayetçidirler (205). Şiddetli OHSS'de ileri derecede büyümüş overler (12 cm'nin üzerinde), lökositoz, asit, perikardial effüzyon ve/veya hidrotoraks, renal disfonksiyon ve hemokonsantrasyon gelişir. OHSS'nin en tehlikeli belirtisi tromboembolidir (206). Büyük çoğunluğu venöz orijinli olup (%75) (derin venöz, internal juguler ven, subklavian ven ve inferior vena cava) geri kalanı arteriel trombozdur (%25) (orta serebral arter, anterior serebral arter, internal karotid arter, vertebral arter, femoral arter, mezenterik arter, aorta ve subklavian arter). Şiddetli OHSS'de karaciğer disfonksiyonu seyrek değildir ve hastaların üçte birinde anormal karaciğer fonksiyon testleri tespit edilmiştir (207). Vasküler permeabilite artışını sağlayan IL-6, karaciğer disfonksiyonunun patogeneziyle ilgili görünmektedir. Diğer bir muhtemel hipotez de, gonadotropin verilmesine sekonder artmış östrojen düzeyidir (208). OHSS sadece egzojen gonadotropin verilmesiyle değil endojen stimülasyonla da tetiklenebilir. Endojen ovarian stimulus değişik klinik durumlardan kaynaklanabilir: endojen salınan gonadotropinlere karşı daha hassas olan PCOS hastaları, molar gebeliklerdeki gibi anormal yüksek serum hCG düzeyleri olan hastalar, primer hipotiroidili hastalar, FSH ve LH sekresyonunu indükleyebilecek gonadotrop adenomlu hastalar ve FSH reseptöründe mutasyonla prezente olan hastalar.

İNTRAUTERİN İNSEMİNASYON

İntrauterin İnseminasyon; İntraservikal İnseminasyon, Direkt İntraperitoneal İnseminasyon, İntrafallopian İnseminasyon, Fallop Tüpü Sperm Perfüzyonu, İntrafoliküler İnseminasyon gibi birçok farklı tekniği içerir.

Kullanılan yöntem ne olursa olsun öncelikli hedef oositin mümkün olduğunca yakınında yüksek konsantrasyonda motil sperm bulunmasını sağlamaktır.

İntrauterin İnseminasyon Endikasyonları

Servikal faktör: Her ne kadar standardizasyonu zor ve prediktabilitesi düşük olsa da anormal postkoital test çoğunlukla İUİ ile tedavi edilir. HPV enfeksiyonu sonrasında gelişen epidemik servikal displazi, önemli ölçüde servikal gland kaybıyla sonuçlanan kriyoterapi, LEEP ve konizasyon gibi operasyonlar servikal gland sayısının azalmasına yol açan nedenlerdir. Anormal Spinbarkeit Testi hem azalmış servikal mukusu hem de artmış vizkositeyi gösterebilir. Servikal faktörün infertiliteye etkisi ve tedavinin etkinliği şüpheli olmasına rağmen bu durumda en makul tedavi seçeneği İUİ gibi gözükmektedir (209).

Erkek kaynaklı infertilite: Halen infertilitenin %40-50'si erkek kaynaklı nedenlere bağlıdır. Ejakülasyon disfonksiyonu, seksüel disfonksiyon ve retrograd ejakülasyon anormal sperm üretimine neden olmaz fakat İUİ ile bu mekanik problemlerin üstesinden etkili bir şekilde gelinebilir. Çoğu oligozoospermi, astenozoospermi ve teratozoospermiyi açıklayacak bir neden bulunamaz ve idiopatik olarak kalırlar. Birçok çalışma anormal semen analizi olan erkeklerin spontan gebelik oluşturabileceğini göstermiştir (210). Ejakülator disfonksiyon cinsel ilişki sırasında vajinada yeterli semen biriktirebilmeyi engeller. Retrograd ejakülasyon nispeten daha nadirdir. Bu erkeklerde idrarın alkalizasyonu sağlandıktan sonra yapılan mastürbasyonu takiben işeme ile önemli sayıda sperm elde etmek mümkündür. İşeme ile elde edilen spermler olağan yöntemlerle konsantre edilerek İUİ için kullanılabilir (211). Spinal kord travmasına bağlı anejakülasyonu olan erkekler de etkili şekilde tedavi edilebilir (212,213). Eğer hipospadias ilişki sırasında vajende yeterli sperm depolanmasını engelleyecek kadar şiddetliyse ve tedavi edilemiyorsa yıkanmış spermler kullanılarak yapılacak İUİ ile bu problemin üstesinden gelinebilir.

Açıklanamayan infertilite ve minimal endometriozis: Açıklanamayan infertilite; Kontrollü Ovarian Stimülasyon + İntrauterin İnseminasyonun majör endikasyonlarından biridir. National Institute of Clinical Excellence (NICE) kılavuzuna göre açıklanamayan

infertilite tanısı konan çiftlerin tamamına IVF gibi ART tedavilerinden önce İUİ önerilmelidir (214).

İntrauterin İnseminasyon Tekniğinin Muhtemel Mekanizmaları

Genel olarak intrauterin inseminasyonun etkinliğinden iki ana mekanizmanın varlığının sorumlu olduğu düşünülür. Kadın üreme sisteminde ortaya çıkan gamet sayısının arttırılması ile aynı zamanda fertilizasyon olasılığının da arttırılmasıdır. Kadınlarda; İUİ serviksi bypass ederek servikal faktörlere bağlı geliştiği düşünülen infertilitenin üstesinden gelmemizi sağlayabilir. Servikal mukus içindeki antisperm antikorlardan kaynaklanan immünolojik infertiliteden, spermler direkt olarak uterin kaviteye enjekte edilerek kaçınılabilir. Servikal displazi tedavileri servikal mukus değişikliklerine katkıda bulunarak konsepsiyonun olumsuz etkilenmesine neden olmuştur. Servikal glandların çoğunun ya da tamamının çıkarılması servikal mukus miktarının azalmasına veya yapısının değişmesine neden olabilir. İntrauterin inseminasyonda kapasitasyon; sperm yıkama sırasında in vitro olarak gerçekleştiği için servikal mukusa olan ihtiyaç elemine edilir. İUİ kullanıldığında sperm migrasyonu için servikal mukusa ihtiyaç kalmaz. Ancak servikal kriptlerin rezervuar fonksiyonlarını kaybetmemek için inseminasyonun çok iyi zamanlanması gerekmektedir. Erkeklerde; Sperm yıkama, motil sperm sayı ve konsantrasyonunda artış ile sonuçlanır (215). Yıkanmış spermlerin enjeksiyonu kadın genital sisteminde yüksek miktarda sperm depolanması ile sonuçlanır ve fallop tüpünde ampuller bölgeye fertilizasyon için geçen sperm sayısında da artış sağlanır.

İntrauterin İnseminasyon Sonuçlarını Etkileyen Faktörler

Bütün literatür incelendiğinde her bir İUİ siklusu başına gebelik oranları %5 ile %70 arasında değişmekte olup ortalama %9 civarındadır. Oranın bu kadar farklılık göstermesinin muhtemel nedeni hasta popülasyonundaki farklılıklar, farklı İUİ ve ovarian stimülasyon protokollerinin kullanılması olabilir.

Kadın yaşı: Yaş bütün faktörler arasında İUİ başarısı için en önemli prediktör faktördür. Bu durum, yaşın ovarian rezerv ile oosit kalitesi üzerine olan negatif etkisine ve endometrial reseptiviteye bağlıdır. Otuz iki yaşından sonra konsepsiyon oranlarında anlamlı olarak azalma saptanmıştır (216).

İnfertilite süresi: İnfertilite süresi özellikle açıklanamayan infertilitesi olan çiftlerde İUİ sonrası konsepsiyon oranları ile negatif korelasyon gösterir (217).

İnfertilite tipi: Genel olarak en iyi gebelik oranlarının anovulasyon ve açıklanamayan infertilite nedeni ile İUİ yapılan hastalarda elde edildiği rapor edilmektedir (218). Erkek infertilitesi nedeni ile İUİ yapılan hastalar arasında en yüksek gebelik oranı ejakülatuar disfonksiyonu olanlarda elde edilmektedir.

Folikül sayısı: Folikül sayısı arttıkça İUİ sonrası gebelik oranı artar. Aynı zamanda İUİ sikluslarında, antral folikül sayısı ve hCG günü E2 düzeyi ile yüksek klinik gebelik oranları arasında pozitif korelasyon vardır (219). Ne yazık ki klinik gebelik oranlarındaki bu artış çoğul gebelik oranlarında da %39'a varan artışla paralellik göstermektedir (220). Matür folikül sayısı altıdan fazla ise ve serum E2 düzeyi 1000 pg/ml'den daha fazla ise hCG verilmeden İUİ siklusu iptal edilmeli ve çiftlere cinsel ilişkiden sakınmaları önerilmelidir (221).

Endometrium: KOH sonrası İUİ planlanan günde trilaminar endometriumun gözlenmesi gebelik için olumlu bir belirteçtir.

Sperm sayısı ve morfolojisi: Her ne kadar gebelik elde etmenin mümkün olamayacağı bir eşik sperm sayısı söylemek mümkün olmasa da total motil sperm sayısı $2x10^6$/mL'nin altında ise gebelik şansı neredeyse yok gibidir. Bazı merkezler, İUİ ile gebelik elde edilebilecek olsada ICSI ile İVF'in daha kost-effektif bir alternatif olduğu temeline dayanarak TMS'si on milyondan az olan hastalarına İVF önermektedir (222).

Sperm motilitesinin derecesi ve hızlı hareketli sperm yüzdesi pozitif İUİ sonuçları ile güçlü olarak koreledir. Çalışmalar %30'dan daha fazla motil spermi olan hastalarda daha az olanlara göre kümülatif gebelik oranının dört kat daha fazla olduğunu göstermiştir (223,224).

OOSİT TOPLAMA PROSEDÜRÜ (OOCYTE PICK UP)

Yardımcı Üreme Teknikleri; overden oositlerin elde edilmesini sağlayan tüm teknikleri içermektedir. İlk ve en yaygın yöntem in vitro fertilizasyondur. IVF işlemi egzojen gonadotropin ile yapılan kontrollü ovarian stimülasyonu, transvajinal ultrasonografi altında oosit toplama işlemini, laboratuvarda fertilizasyonu ve embriyoların uterusa transservikal olarak transferini içerir (225).

Oosit Stimülasyonu ve Zamanlama

Üçten fazla folikül 17 mm'ye ulaştığında ve serum estradiol konsantrasyonları 200-300 pikogram/mililitre/folikül başına olduğunda intramusküler hCG enjeksiyonu ile oosit matürasyonu başlatılır. Oosit toplama işlemi hCG uygulanmasından yaklaşık olarak 34-36

saat sonra gerçekleştirilir (226). hCG verilmesinden 38 saat sonra ovulasyon başlar ve oositler peritoneal boşluğa atılır (227). Genel olarak, 12 milimetrenin üzerinde ortalama çapa sahip olan foliküllerden oosit toplama şansı daha yüksektir (228). hCG, doğal sikluslardaki LH artışı gibi daha önce ilk mayotik bölünmenin profaz l'inde kalmış primer oositin tekrar mayoz bölünmeye girmesini uyarır (225) hCG uygulaması ile oosit ve granüloza hücreleri arasındaki hücresel ilişkiler yıkılır, ooplazmadaki kortikal granüller merkezden perifere doğru göç eder, oosit birinci mayoz bölünmenin profaz evresini tamamlayarak ikinci mayoz bölünmenin metafaz evresine geçer ve bu evrede kalır. Bu gelişmelerin sonucunda, çekirdek zarı yıkılır ve birinci kutup cisimciği atılır. Bu gelişmeler 36 saatlik bir süreçte tamamlandığından oosit toplama işlemi (OPU), hCG enjeksiyonundan 35-36 saat sonraya planlanmalıdır (229). Olgun bir oosit (metafaz II) polar cisimciği atar ve mayoz II'de istirahate geçer. Olgun oositlerin çok azı önceden inkübasyon gerektirirler ve toplanmasından itibaren 4 saat içinde (2-8 saat) insemine olurlar.

Oosit Toplama Prosedürleri

Laparoskopi eşliğinde oosit toplama prosedürü: Ultrason eşliğinde oosit toplama işlemi için yeterince donanım ve deneyimin olmadığı durumlarda, overlerin pelvis dışında lokalize olduğu durumlarda veya uterusu büyük olan hastalarda overler uterusun arkasında yerleşimli ise, overler çok mobil ise ve transvajinal teknik güvenli değilse, GIFT (Gamet intrafallopian transfer) uygulanacaksa tercih edilen yöntemdir (230).

OOSİT DONASYONU (YUMURTA BAĞIŞI)

Oosit donasyonu infertil çifte yabancı bir kadından gamet alınarak embriyo oluşumunu içeren bir yardımcı üreme yöntemidir. En sık endikasyonu; prematür ovarian yetmezliktir (231,232). Diğer endikasyonları; yaş faktörü, gonadotropin stimülasyonuna zayıf yanıt, menopoz, 40 yaş altında tekrarlayan gebelik kayıpları olan kadınlar, şiddetli pelvik adezyonlardır.

Oosit Donörleri

İspanyol yasalarına göre bağışlanan yumurtalar değişik kökenlerden alınabilir. Yumurtasını kendi arzusuyla bağışlamak isteyen kadınlar ve Gonadotropin stimülasyonuna yüksek cevap verip IVF tedavisinde elde edilen yumurtalarının bir kısmını bağışlamak isteyen hastalar bağışçıdır. Donasyon anonim olmalı ve herhangi bir ticari özellik ve kârlılık

içermemelidir. Donör yaşı 18 ile 35 arasında olmalıdır. Vajinal kültür negatif olmalıdır. Oosit donörü fiziksel ve psikolojik olarak sağlıklı olmalıdır. Genetik olarak taşınabilir herhangi bir hastalık açısından kişisel veya ailesel özellik bulunmamalıdır. Oosit donörü olacak olan kadınların kan değerlendirmelerinde; Syphilis, Toxoplasma, Rubella, Chlamydia, CMV, hepatit B ve C, HIV değerlendirilmeli ve negatif görülmelidir (233). Kan testlerine ilaveten Cystic Fibrosis mutasyonu, Fragil X Sendromu gibi ihtimallere yönelik karyotipleme rutin olarak yapılmalıdır. Donör ve alıcı arasında kan grubu, fenotip ve genel fiziksel karakterler açısından mümkün olduğunca benzer özelliklerin karşılanması sağlanmaya çalışılmaktadır.

Oosit donasyonunun en büyük riski fark edilmeyen kardeşliktir. Bunu minimalize etmek için, bir donörden elde edilecek olan yenidoğan sayısının kısıtlanması gündeme gelmiştir. Bu konudaki uluslararası regülasyonların gelişimi bu riski gelecekte daha da azaltacaktır.

Embriyo İmplantasyonunu Etkileyen Faktörler

Alıcı yaşı: 2002 yılında yapılmış olan retrospektif bir analizde oosit donasyon sikluslarında 45 yaşa kadar implantasyon ve gebelik oranları etkilenmezken bu yaştan sonra anlamlı derecede bir düşüş (50 yaş üzerinde keskin bir düşüş) gerçekleşmektedir. Ayrıca bu yaş gruplarında artmış bir düşük hızı da gözlenmektedir (234).

Vücut kitle indeksi: IVF sonuçlarını analiz eden birçok çalışma; yüksek vücut kitle indeksi olan obez hastalarda düşük başarı göstermiştir (235,236). Vücut kitle indeksinin yüksek olmasının uterin reseptiviteyi azalttığı konusunda kanıtlar mevcuttur.

Sigara içimi: Son dönemde 785 OD embriyo sonuçlarının analiz edildiği bir çalışmada 10 adet sigara/gün'ün üzerinde içen alıcılarda gebelik oranları anlamlı derecede düşüktür (%34,1'e karşılık %52,2). Buna karşılık ikiz gebelik oranları bu alt grup hastalarda daha yüksektir (%60'a karşılık %31) (237).

Endometriozis: Endometriozisi olan hastalarda IVF sonuçları, olmayan hastalara göre kötüdür (238,239). Bu grupta bütün parametreler olumsuz etkilenmekte ve azalmış over yanıtı ve yumurta kalitesinden kaynaklandığına inanılmaktadır.

KRYOPREZERVASYON

İnsan oosit, embriyo, sperm veya gonad dokularını saklamak için; bu hücre ve dokular sıfırın altında sıcaklıklara gelecek biçimde soğutulurlar. Bu işleme kryoprezervasyon ya da

dondurarak saklama denir. Hücre veya dokularda donma ve çözülme sırasında hasar oluşmasının önüne geçmek için kryoprotektan denilen çözeltiler kullanılır.

İlerleyen teknolojinin sağladığı imkanlarla elde edilen gametlerin ya da gonad dokularının saklanmasını gerektiren endikasyonlar doğmuştur: oluşan iyi kalitede embriyoların imha edilmek yerine bir başka siklusta transfer edilmek üzere saklanması, özellikle çocukluk ve adolesan çağı malignitelerinin başarılı tedavisi ile yüksek sağkalım oranlarının sağlanması sonucu hem dişi hem erkek gamet hücrelerinin kryoprezervasyonu ihtiyacı doğmuştur.

Trounson ve Mohr (240) 1983'te sekiz hücreli insan embriyolarını dondurup 4 ay sıvı azotta sakladı ve gebelik elde etti. Ancak insan embriyolarının dondurularak saklanması konusunda pek çok ülkede ahlaki, dini ve yasal sorunlar yaşanması, oosit dondurmayı gerekli kılmıştır.

Dengeli Soğutma

Optimum soğutma hızı insan oosit ve embriyosu için 0,3-1°C/dk, sperm için ise 10°C/dk olmalıdır (241,242).

Dengesiz (non-equilibrium) Soğutma

"Vitrifikasyon", "hızlı soğutma" ve "çok hızlı (ultra rapid) soğutma". Hızlı soğutma protokollerinde yavaş soğutmadan farklı olarak dehidrasyon soğutma sırasında değil öncesinde gerçekleştirilir ve doku ya da hücre belli bir hız ve kademede soğutulmaz; sıcaklık tek adımda 0°C'nin üzerinde bir değerden -130°C'lere indirilir. Bu yöntemin avantajları "yavaş soğutma" kadar ya da ondan daha iyi sonuçlar vermesi, daha az malzeme ve sıvı azot kullanılması, daha kısa sürmesidir (243,244).

Kryoprotektanlar

Düşük molekül ağırlıklı, hidrofilik, membranlardan geçebilen, su molekülü ile hidrojen bağı oluşturabilen, su molekülünden ayrılıp başka organik bileşiklerle hidrojen bağları oluşturabilen moleküller, antifriz ajanlardır. Kryoprotektanlar hücreyi donmaya bağlı hasardan korurlar. Hücre içi kryoprotektanlar arasında; propilen glikol, dimetilsülfoksit (DMSO), gliserol, 1, 2-propandiol (PROH)(=propilen glikol) bulunur. Bunlar hücre içi su ile yer değiştirerek hücreden kontrollü su kaybı yani dehidrasyon sağlar, bu şekilde hücre içi buz kristali oluşumunu önler. Hücre dışı kryoprotektanlar ise dehidratasyonun kontrollü

oluşmasını sağlar, hücre membranının fosfolipid baş gruplarını stabilize eder ve hücreyi ozmotik şoktan korurlar. Bunlar sükroz ya da trehaloz gibi şekerlerdir. Yavaş dondurma için kullanılan solüsyonlarda hücre içi kryoprotektan/hücre dışı kryoprotektan oranı yaklaşık 1/9 iken hızlı protokoller veya vitrifikasyon solüsyonları %30'dan fazla hücre içi kryoprotektan içerir (245).

Dengeye ulaşma, söz konusu kryoprotektanın hücre içi konsantrasyonu ile hücre dışı ortamdaki konsantrasyonunun eşitlenmesidir. Dengeye ulaşılan süreyi belirleyen birkaç değişken vardır (245):

1) Kryoprotektanın tipi; etilen glikol hücre içine gliserolden daha hızlı geçer.
2) Kryoprotektanın konsantrasyonu; daha yüksek konsantrasyonda, hücre içine geçiş hızlanır.
3) Ortamın sıcaklığı; arttıkça geçirgenlik artar. -5°C ve altında pek çok memeli hücresi ve tüm embriyoların geçirgenliği tamamen ortadan kalkar.
4) Gelişim ya da olgunluk evresi; gelişimin erken aşamalarındaki embriyolar kryoprotektanlara daha az geçirgendir.

Çözülme sırasında bu kryoprotektanlar seyreltilerek embriyo temizlenmelidir. Seyreltme çok hızlı yapılırsa embriyoda ozmotik şok nedeniyle hasarlanma ve hücre ölümü gerçekleşir. Ayrıca donma kinetiği açısından dondurulan hücre ne kadar küçük olur ve az sitoplazma içerirse donma-çözülme sırasında o kadar az zarar görür.

Embriyo Kryoprezervasyonu

Bir embriyo dondurma programının başarısı; embriyo sağkalım indeksi ile öçülmelidir. Sağkalım indeksi, çözdürme sonrasında sağlam kalan blastomer sayısı olup en az %50 olmalıdır. Sağkalım oranı ise dondurulup çözülme sonrası sağlam kalan embriyo oranıdır. Bu oran en az %75 olmalı, bunların en az 2/3'ünün sağkalım indeksi %100 olmalıdır, yani dondurulan embriyoların %50-60'ında çözülme sonrası tüm blastomerler sağlam kalmış olmalıdır. Zigot sağ kalımı hem morfolojik olarak değerlendirilir hem de çözülme sonrası bölünme oranına bakılır. Çözülen zigotların en az %80'i klivaja girebilmelidir (246).

Klivaj dönemi (2. ve 3. gün) embriyoların çözüldükten sonraki sağ kalımları; kaybedilen blastomer sayısına bağlıdır. Çözülme sonrası blastomerlerinin tamamı sağlam kalmış embriyoların yaşama ve gelişme olasılığı taze embriyolarınki ile aynıdır (247).

Dondurulup çözülmüş embriyoların transfer sonrası başarı şansı; sağkalım indeksi, sağkalım oranı ve morfolojik özellikleri gibi embriyo kalitesinin göstergeleri haricinde tıpkı

taze sikluslarda olduğu gibi hasta yaşına, bazal folikül stimüle edici hormon (bFSH) düzeylerine de bağlıdır (248).

Bazı araştırmacılar doğal siklus ile stimülasyonla endometriumun hazırlanması sonrası embriyo transferi arasında fark bulmamışken (249,250) diğerleri endometrium hazırlığının dondurulup çözülmüş embriyonun transferinin başarısında en önemli faktör olduğunu bildirmişlerdir (251).

Dondurulup saklanmış bir embriyodan yaşayan bir bebek elde edilebilme olasılığı %4'tür (252).

Yardımcı üreme merkezlerinde embriyoların dondurulması ve saklanması uygulaması yalnızca evli çiftlere yönelik yapılmaktadır. Evli çiftlere uygulanan infertilite tedavisi neticesinde şayet birden çok sağlıklı embriyo oluşursa, eşlerden ikisinin de aydınlatılmış rızası alınarak fazla embriyolar dondurularak saklanır. Bu saklama işleminin hangi amaçla yapılacağı ÜYTE Yönetmeliğinde yer almamışsa da, amacı dondurulan embriyoların daha sonraki hamilelikler için kullanılmasıdır. ÜYTE uygulaması yapılacak çiftlerden alınan gametler ve bunlardan oluşan embriyoların ÜYTE Yönetmeliğinde öngörülen ilke ve esaslar haricinde bulundurulması, kullanımı, nakli ve satımı yasaklanmıştır (ÜYTE Yönetmeliği EK-17 m. 3).

Adaylardan fazla embriyo elde edilmesi durumunda eşlerden her ikisinin rızası alınarak embriyolar dondurulmak suretiyle saklanır. Saklama süresinin bir yılı aşması halinde her yıl embriyonun saklanması için çiftler mutlaka başvuruda bulunarak taleplerinin devam ettiğini ifade eden imzalı dilekçe vermelidir. Eşlerin birlikte talebi, eşlerden birinin ölümü veya boşanmanın hükmen sabit olması halinde ya da belirlenen süre son bulduğunda saklanan embriyolar müdürlükte kurulacak komisyon tarafından tutanak altına alınarak imha edilir (ÜYTE Yönetmeliği m. 20/5).

Oosit Kryoprezervasyonu

Embriyo yerine oosit dondurma gerekliliği, kimi ülkelerde yasal, etik ve dini nedenlerden kaynaklanmıştır. Ancak bunun dışında; 1) Radyoterapi ve/veya kemoterapi gerektiren maligniteler, 2) Herhangi bir nedenle yapılan elektif ooferektomi, 3) Prematür over yetmezliği, kistler, pelvik enfeksiyonlar, endometriozis gibi over işlevini aksatan patolojiler, 4) Partner olmaması, kariyer durumu gibi anne olma yaşını geciktirme gerekliliği, 5) Oosit donasyonu, 6) Bir YÜT siklusunda oositler toplandıktan sonra eşten sperm elde edilememesi gibi durumlar oositlerin dondurulup saklanmasını gerekli kılabilir.

Oosit kryoprezervasyonu, sperm ve embriyodan daha sorunlu bir süreçtir. Bir siklusta toplanan oositlerin çoğu metafaz II aşamasında olgun oositlerdir. Yani bu hücreler mayoz bölünmenin metafaz II evresinde kalmışlardır, bu nedenle de çekirdek dağılmış, kromozomlar sitoplazmada mayoz mekiği mikrotübüllerine bağlı vaziyette durmaktadırlar. Bu nedenle de metafaz II evresi oositler ortamdaki fiziksel (ısı, ışık vb) ve kimyasal (PO2, PCO2, medyum içeriği vb) değişimlere son derece duyarlıdır. Birkaç derecelik ısı değişimiyle bile mikrotübüller depolimerize olup mayoz mekiği bozulabilirken kryoprotektanların kimyasal etkisi, dehidratasyon hasarı ve ozmotik şok, hücre içi buzlanma gibi gross değişiklikler oosit kriyoprezervasyonu işlemi sırasında yaşanan ve çözülmeyi bekleyen ciddi sorunlardır.

Oositin çok büyük ve bol sitoplazma içeren bir hücre olması dondurma/çözme sırasında hasarlanma olasılığını arttırır. Dondurma /çözülme sırasında hücre içinde buz kristali oluşur, bu da oolemmayı delip geçerek hücre lizisine neden olur. Bu nedenle oositler çok iyi dehidrate edilmelidir (253).

Semen ve Testiküler Spermatozoa Kryoprezervasyonu

Spermatozoa dondurulma endikasyonları; homolog ya da donör spermi ile inseminasyon, kanser tedavisi sonrası fertilitenin korunması, hastanın kendi isteği, premortem ya da postmortem kryoprezervasyon ve değişik derecelerde oligoastenoteratozoospermisi olan hastalarda dondurularak saklanmış sperm hücrelerinin daha sonra çözülüp oositlere enjekte edilme olanağı gibi çeşitli uygulamaları içerir (254,255).

Obstrüktif azoospermide epididimal spermatozoa, non obstrüktif azoospermide testiküler spermatozoa iğneyle aspirasyon ya da cerrahi yöntemlerle elde edilir. Sertoli cell only (SCO) vakalarında da spermatogenez odakları bulunabildiğinden testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) ile bulunabilen spermatozoa hemen enjekte edilebilir ya da dondurulup daha sonra kullanmak üzere saklanabilir (256). Ayrıca non obstrüktif azoospermisi olan hastalarda tanısal biyopsi sırasında canlı spermatozoa bulunması halinde derhal dondurulması gerektiği de ileri sürülmüştür (257).

Sperm hücrelerinin çok küçük olması, az miktarda sitoplazma içermesi ve hücre çekirdeğinin kondanse olması dondurma/çözme işleminden diğer hücrelere göre çok daha yüksek bir sağkalımla çıkmasını sağlar. Yine de dondurulma çözülme sonrası spermatozoonlar büyük ölçüde motilite ve viabilite kaybına uğramaktadırlar (258).

Testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) ile bir kez sperm bulunduğunda mümkün mertebe dondurulmalıdır çünkü tekrarlanan her cerrahi girişimde bir önceki işlem sonrası

gelişen fibrozis nedeniyle sağlam doku bulmak zorlaşacağı gibi devaskülarizasyon ve atrofiye gitme riski vardır.

Sperm, oosit, gonad dokularının dondurularak saklanması, sadece ÜYTE Yönetmeliğinde öngörülen tıbbi zorunluluk durumlarında Yönetmelik m.20/2-3'de yer alan sınırlar içinde yapılabilmektedir. Yönetmelikte yer alan hususlar dışında sperm, oosit ve gonad dokularının saklanması yasaklanmıştır. Bu çerçevede, gametlerin dondurularak saklanması ile embriyoların dondurularak saklanması birbirlerinden farklı koşullara bağlanmıştır. ÜYTE merkezlerinde herhangi bir yaş haddi veya evli olup olmama koşuluna bakılmaksızın, herkesin gametleri ve gonad dokuları dondurularak saklanabilir. Bu dondurma işleminin gerçekleştirilebilmesi için bazı tıbbi zorunluluk durumları bulunmaktadır. Bu tıbbi zorunluluk durumları erkek ve kadınlar açısından farklı hükümlere bağlanmıştır.

Erkekler açısından tıbbi zorunluluk durumları; cerrahi yöntemlerle sperm elde edilmesi, kemoterapi ve radyoterapi gibi gonad hücrelerinin zarar görmesine neden olacak tedavi alacak olması, üreme işlevinin kaybına neden olacak olan testislerin alınması gibi ameliyatlar ya da çok az sayıda sperm bulunmasıdır (ÜYTE Yönetmeliği m. 20/2). Kadınlar açısından tıbbi zorunluluk durumları ise; kemoterapi ve radyoterapi gibi gonad hücrelerinin zarar görmesine neden olacak tedavi alacak olması, üreme işlevinin kaybına neden olacak olan overlerin alınması gibi ameliyatlar, düşük over rezervi olmakla birlikte henüz doğum yapmamış olma ya da ailede erken menopoz öyküsü olduğunun üç uzman tabipten oluşan sağlık kurulu raporu ile belgelendirilmesidir (ÜYTE Yönetmeliği m. 20/3).

Üreme hücreleri ve gonad dokularının saklanma süresinin bir yılı aşması halinde kişi mutlaka başvuruda bulunarak rızasının devam ettiğini ifade eden imzalı dilekçesini vermelidir. Dondurulan üreme hücreleri ve gonad dokuları, alınan kişinin yıllık protokol yenilememesi, isteği ve ölümü durumlarında müdürlükte kurulacak komisyon tarafından tutanak altına alınarak imha edilir (ÜYTE Yönetmeliği m. 20/4).

SPERM DONASYONU

Erkekden sperm elde edilemeyen çiftlerde sperm bağışının (donasyon) kabulünün nereye kadar savunulabileceği tartışmalıdır. Kişilerin çocuksuzluk nedeniyle çektiği acıları anlamak ve saygıyla karşılamakla birlikte asıl önemli olanın doğacak çocuğun iyiliği ve sağlığı olduğu unutulmamalıdır (259). Ülkemizde halen in vitro fertilizasyon konusunda bir yasal düzenleme olmayıp, ICSI için gerekli ovum ve spermin eşlerden alınacağı öngörülmektedir. Ülkemizde yasal bir sperm bankası bulunmamaktadır. Ancak Sağlık

Bakanlığının yasal olarak evli çiftlerin istekleri halinde ve daha sonra sadece kendilerinde kullanılmak şartı ile sperm saklanabilmesine olanak sağlayacak şekilde sperm bankası kurulması ile ilgili çalışmaları devam etmektedir. Sperm donasyonu infertil çiftlerde erkekden sperm elde etmenin mümkün olmadığı durumlarda başvurulan bir yöntem olarak bazı ülkelerde kullanılmaktadır. Donasyonu destekleyenler; infertilitenin bir hastalık olarak kabul edilmesi gerektiğini, pek çok organın donörlerden alınıp kullanılabildiği gibi spermin de kullanılabileceğini savunmaktadırlar. İsveç yasalarına göre donör spermi ile doğan çocuklara 18 yaşına geldiklerinde donörün adı ve adresinin verilmesi gerekmektedir. Ancak bu kanun yürürlüğe girdikten sonra donör sayısında azalma olmuştur (260,261). Amerika Birleşik Devletleri, Belçika, Danimarka, İsviçre, İtalya, Almanya ve İngiltere gibi pek çok ülkede sperm bankası bulunmaktadır ve sperm donörlüğü resmen uygulanmaktadır.

Testiküler spermatozoa elde edilemeyen azospermik hastalar başlıca endikasyonu oluşturmaktadır. İnfertil erkeklerde genetik faktörlerin önemli bir yer tuttuğu bilinmektedir. Kromozom anomalileri hem doğacak çocuğa nakledilebilmesi yönüyle hem de bu hastalarda germ hücresi üretimi ve matürasyonunun bozulabilmesi yönüyle önem arz etmektedir. Bu hastalar da sperm donasyonu açısından değerlendirilmelidir. “enlarged head teratozoospermia" görülen hastalarda neredeyse % 100'e yakın oranlarda anöploidi görülmesi nedeniyle bu hastalarda sperm donasyonu tercih edilebilmektedir (262). Erkek eşin HIV pozitif olması durumunda bazı ülkelerde sperm yıkama bazı ülkelerde ise sperm donasyonu tercih edilmektedir (263).

Sperm bağışı yapabilmek için uzun bir inceleme süreci gerekmektedir. Bu erkeklerin 18-30 yaşları arasında olması gerekmektedir. Bedensel ve zihinsel özelliklerin yanı sıra kan grubu tayini, biyokimyasal parametreler, kalıtsal, taşıyıcı ve bulaşıcı cinsel hastalıklar yönünden gerekli tetkikler yapılmaktadır. Sağlıklı görülen bireylerden sperm örneği alınıp dondurulmaktadır. 6 ay sonra serolojik testlerin tekrarlanması yasal zorunluluktur. Bazı merkezlerde vericilerin kan grubu, saç rengi, ten rengi, göz rengi, boy ve kiloları gibi bazı özellikleri kaydedilmektedir. Sperm bankalarında spermin kimden alındığı, vericinin özellikleri ve tetkik sonuçları yanı sıra alıcı bilgileri de kayıt altına alınmakta ancak alıcı ve verici birbirleri ile tanıştırılmamaktadır.

TAŞIYICI ANNELİK

Ailelerin çocuk sahibi olma isteklerinin çözümlerinden biri de kiralık anne kavramıdır. ACOG; ortaya çıkan sorunlar tamamen çözümlenmemiş olmasına rağmen, yararlarının

muhtemel zararlarından daha fazla olduğu sonucuna vararak tıbbi olarak yapılabilirliliğine karar vermiştir (264). Günümüzde kiralık anne kavramı yasal olarak ülkeden ülkeye belirgin şekilde değişen, hatta aynı ülkede değişik eyaletlerin olaya değişik açıdan baktıkları bir konudur. Örneğin Amerika Birleşik Devletleri'nde eyaletlerin çoğunda kabul edilmekle birlikte, bazı eyaletler hala bu fikre karşıdır ve yasaklanmıştır. İmkanları olan aileler yasal olarak kiralık anneliğin kabul edildiği ülkelerde bebek sahibi olur, buna karşın imkanları olmayanlar çok istemelerine rağmen bebek sahibi olamaz. Bu da zengin ve fakir ailelerin istediği zaman çocuk sahibi olma özgürlüğü açısından ayrımcılığa neden olur.

Endometriozis nedeniyle overleri tahrip olan, çeşitli nedenlerle histerektomi olmuş veya overleri çıkarılmış olan, kemoterapi görmüş, menopoza girmiş, erken over yetmezliği gelişmiş, uterusunda bebek taşıyamayacak anomalisi olan, peş peşe düşük yapan veya annenin sağlığının gebelik sırasında tehlikeye girdiği kalp ve şeker hastalığı gibi durumlarda bebek sahibi olmak için başka seçenek yoktur. Ayrıca tek yaşayan erkekler veya homoseksüel erkekler kiralık anne aracılığıyla bebek sahibi olmak isteyebilirler ve bazı ülkelerde bu tip kiralık annelik de yasaldır (265).

Kiralık anne olgusu esas olarak iki başlık altında incelenir:

Birinci tip kiralık annelikte; çocuk isteyen çiftlerde kadının gametleri ve uterusu yoktur. Bu koşulda kiralık anneye yardımla üreme teknikleri yöntemiyle ovulasyon indüksiyonu uygulanıp, baba adayının spermleri intrauterin inseminasyon ile kiralık anneye verilir. Yani kiralık anne bebeğin hem genetik annesi, hem de bebeği taşıyıp doğurandır.

Diğer bir tür kiralık annelik ise; çiftlerden her ikisinin de gametleri vardır, ancak anne çeşitli nedenlerle gebeliği taşıyıp doğumu gerçekleştiremez. Bu durumda in vitro fertilizasyon (IVF) veya İCSİ sonrası oluşan embriyo kiralık anneye transfer edilir, yani kiralık anne sadece gebeliği taşıyıp doğurandır ve bebekle genetik hiç bir ilişkisi yoktur. Sadece uterusunu kiralamıştır (264).

Kiralık anne olgusuna karşı çıkanların öne sürdüğü görüşleri şu başlıklar altında toplayabiliriz (265):

1. Doğacak çocuğun bir takım gerçekleri bilme hakkı ve ileride bu düşünce nedeniyle ızdırap çekme olasılığı,
2. Doğum sürecinde olasılıklar içerisinde azda olsa anne için yaşamı tehdit edebilecek boyutlara varan tehlikeli tablolar oluşabilir. Yani kiralık annenin başına gelebilecek komplikasyonlar vardır. Ancak olaya bu açıdan bakılırsa, başka biri için hayatını tehlikeye atan koruma görevliliği de yanlış olarak

algılanmalı ve günümüzde koruma görevliliği istekle seçilmiş bir iş dalı olduğundan, kiralık anneliğe de bu açıdan bakılabilir,

3. Eğer ailede başka çocuklar varsa yeni gelen bebek mirasa ortak olacağından kiralık anne kavramı diğer aile fertleri tarafından kabul görmeyebilir,
4. Doğacak bebeğin ileride genetik annesinden miras hakkı olup olmayacağı konusu tartışmalıdır,
5. Optimal özen gösterilsede bazen kiralık anne fiziksel ve/veya mental açıdan sakat bir çocuk doğurabilir. Bu durumda taraflar çocuğu istemeyebilir,
6. Bebeği isteyen aile gebelik sırasında boşanırsa çocuğun akıbeti belirsiz olacaktır.

Birçok ülke töresi ve dini inançları gereği bu şekilde bebek sahibi olmaya karşıdır. Örneğin Vatikan'ın yayınladığı "Donum Vitae" yardımla üreme tekniklerine karşıdır ve bebeğin sevgiye bağlı cinsel ilişki sonucu olmasını ister. Ancak İslam dini bu soruna çözüm bulmuştur. Bebeği taşıyacak anneye dini nikah yapmak bebeğin yasal olması için yeterlidir. Bilindiği gibi İslam dininde çocuk sahibi olmak için evlat edinmek caiz değildir.

Tüm bu saydığımız nedenlerle hekim tartışmanın tam ortasında olmalı, yani tarafsız olmalı, kiralık anneliği organize eden kurumla tarafları baş başa bırakmalı, sorulan sorulara bilimsel gerçekler ışığında doğru cevap vermeli ve kararı taraflara bırakmalıdır (264).

29.5.1979 tarihli ve 2238 sayılı Organ ve Doku Alınması, Saklanması, Aşılanması ve Nakli Hakkında Kanunda üremeye yardımcı tedavi yöntemlerinin yalnızca evli olan eşler arasında yapılabileceği, evli eşlerden biri veya ikisinden alınan sperm ve oosit ile bunlardan elde edilen embriyonun, farklı kişilere yerleştirilmesi suretiyle çocuk sahibi olma ve taşıyıcı annelik yapmanın yasak olduğu ifade edilmiştir (EK-1 m.2).

KÖK HÜCRE VE İNFERTİLİTEDEKİ YERİ

Totipotent/Pluripotent/Unipotent Kök Hücre

Fertilize oosit ve blastomerler totipotent hücrelerdir. Embriyonik ve ekstraembriyonik tüm hücrelere farklılaşabilen kök hücreleridir. Pluripotent kök hücreler sadece embriyonik hücrelere farklılaşabilen kök hücreleridir. Unipotent kök hücreler ise sadece bir seri hücreye farklılaşabilen erişkin insan organ dokularındaki kök hücreleridir. İnsan embriyosundan kök hücre araştırmaları dünyanın birçok ülkesinde yasaklanmıştır. Embriyonik kök hücrelere ilişkin çalışmalar deney hayvanlarında yapılmıştır.

Embriyonik kök hücre araştırmalarının temel amacı istenilen bir hücre tipine farklanabilmesidir (yönlendirilmiş diferansiyasyon). Böylece elde edilebilecek nöron, kalp kası, kan damarı endotel hücreleri veya insülin salgılayan pankreas hücreleri hasarlı organ fonksiyonunu düzeltmek için kullanılabilecektir. Yönlendirilmiş diferansiyasyon sağlamanın yöntemlerinden en sık kullanılanı kültür ortamına growth faktör eklenmesi veya kök hücrelerinin üzerinde büyüdüğü yüzeyin kimyasal karışımının değiştirilmesidir. Plastik kültür dişlerinde kültüre edilen embriyonik kök hücrelerin; kültür kabına yapılan bazı işlemlerle yüzeye adezyon yapmasına izin verilebilir ya da kültür ortamında serbest yüzmeleri sağlanabilir. Genel olarak, kap yüzeyine adezyon olması hücrelerin birbirleriyle etkileşimini ve farklılaşmalarını engeller. Bunun tersine, non-adeziv bir yüzey kök hücrelerin agregasyonuna ve birbirleriyle etkileşimine izin verir. Hücre-hücre etkileşimi in vivo ortamda olduğu gibi kültür ortamında da farklılaşmaya neden olur. Diğer yandan, kültür ortamına belli growth faktörler eklenmesi belirli genlerin aktivasyonunu (ya da inaktivasyonunu) tetikler ve kök hücrelerin belli bir yönde farklılaşmasını sağlar.

Embriyonik kök hücrelerini yönlendirmede başka bir yol da transfeksiyon veya diğer bir ifade ile hücreler içine yabancı genlerin verilmesidir. Bu yolla embriyonik kök hücrelerinin genomuna aktif bir gen eklenir ve bu gen ile kök hücrenin istenen hücreye farklılaşması sağlanır. Farklılaştırıcı bu genin bilindiği durumlar çok değildir. Bir başka sorun da bu genin doğru zamanda aktive edilmesidir.

Başka bir seçenek de embriyonik kök hücrelerinde klonlama teknolojisinin kullanılmasıdır. Teorik olarak farklılaşmış bir somatik hücrenin nükleusu bir oosit içine enjekte edilerek yeniden programlanabilir. Oluşan pluripotent hücre immünolojik olarak donöre uyumlu olacaktır.

İnsan Kök Hücrelerinin ve Embriyonik Germ Hücrelerinin In Vitro Olarak Yönlendirilmiş Farklılaşması

Kök hücre araştırmalarının ana amaçları; terapötik transplantasyon amacıyla insan embriyonik kök hücreleri ve germ hücrelerinin istenen tip hücreye farklılaşmasının sağlanması (hasarlanmış bir organı veya dokuyu yerine koyabilme), ilaçların test edilmesi ve potansiyel toksinlerin taranmasıdır. Ancak, insan kök hücreleri üzerindeki çalışmalar çeşitli etik ve kanuni sınırlamalar içerisindedir.

Transplantasyon amaçlı olarak insan kök hücresi kullanmanın potansiyel dezavantajlarından biri; farklılaşmamış embriyonik kök hücrelerinin verildikleri kişide

teratom oluşturma olasılığıdır. Verilen hücrelerin saflaştırılması ya da farklılaşmamış hücrelere intihar geni transferi yapılabilirse bu benign tümörlerin formasyonu engellenebilir. İnsan kök hücrelerinin kullanımının önemli avantajlarından bir tanesi immün rejeksiyonu başlatmamalarıdır. Genel olarak bir hücrenin immünitesi klas 1 majör histokompatibilite antijenleri'ne (MHC) bağlıdır. Bunlar vücudun kendi hücrelerini diğer hücrelerden ayırmak için gereklidir. Bu antijenler alıcı ile uyumlu değilse yabancı olarak algılanır ve immün sistem aktive olur. Potansiyel immün rejeksiyonun önlenebilmesi birkaç yolla mümkün olabilir. Bu yollardan bir tanesi somatik hücre nükleer transfer teknolojisi yani bir başka deyişle terapötik klonlamadır. Nükleusu alınmış oosite transfer edilecek bir somatik hücre nükleusu ve bu oositten partenogenez ile oluşacak blastosistin iç hücre kitlesinden kök hücre elde edilmesidir. Böylelikle oluşan kök hücrelerinin antijenik yapısı donör ile uyumlu hale gelecektir.

Plastisite

Plastisite; erişkin kök hücresinin programlandığı hücreden başka bir tür hücreyi oluşturabilmesi özelliğidir, trans-diferansiyasyon olarak da bilinir. Elde etmek nispeten daha kolay olduğu için, plastisite çalışmalarının çoğu hematopoetik kök hücrelerde yapılmıştır. Hematopoetik kök hücrelerin mezodermal kaynaklı hücrelere trans-diferansiyasyonu sağlanabilmiştir; bunlar iskelet kası, kalp kası ya da karaciğer hücreleridir (266-268).

KLONLAMA

Klon; Tek bir bireyden aseksüel olarak üretilmiş, genetik yapısı birbirinin aynı olan canlı topluluğuna verilen isimdir. Reprodüktif Klonlama ve Terapötik Klonlama çeşitleri vardır.

Reprodüktif Klonlama

Verici ile aynı DNA'ya sahip bütün bir organizma üretilmesidir. Memelilerde aseksüel üreme doğal olarak karşımıza çıkmaz. Memeli üremesinde, genetik olarak benzer monozigotik ikizler görülebilir. Ancak, bu klon olarak kabul edilmez. Çünkü, aseksüel yol sonucu oluşmaz ve tüm genetik materyali paylaşırlar. Suni klonlar ise, sadece temel DNA'yı paylaşırken mitokondriyal DNA'ları birbirinden farklıdır (269).

Somatik Hücrelere Nükleer Transfer

1986 ve 1997 yılları arasında bilim adamları erişkin somatik hücrelerini donör olarak kullanmayı tercih ettiler. Lan Wilmut tarafından yürütülen çalışmalar sonucu Dolly'nin

doğumu erişkin bir hayvanın klonlanabileceğini göstermiştir. Dolly 277 embriyodan gelişmiş olup başarı oranı %0.4 olarak belirlenmiştir. Bu yöntemde, erişkin hayvandan elde edilen somatik hücrenin nükleusu alınarak önceden nükleusu çıkarılmış oosite yerleştirilir. Somatik hücre nükleer transferi gelişimsel biyoloji alanında önem taşımakla birlikte, dünya çapında bilimsel, ticari ve etik tartışmaların doğmasına yol açmıştır (270,271). Somatik hücreleri aktarmak için kullanılan en sık yol, hücrelerin zona altına enjekte edilmesi ve elektroşok kullanarak nükleusu çıkarılmış oosit ve somatik hücrenin füzyonunun sağlanmasıdır. Embriyo konstrükte edildikten sonra aktive edilmelidir. Çeşitli metodlarla hücre içi kalsiyumun arttırılması aktivasyonda kullanılabilir. Bu amaçla; mekanik, elektriksel ve kimyasal ajanlar kullanılabilir. Embriyolar, konstrükte edildikten ve aktive olduktan sonra bölünmeye başlar. Bundan sonra kültür ortamında transfer edilecekleri evreye kadar tutulurlar.

Biyoloji ve tıbbın uygulanması bakımından insan hakları ve insan haysiyetinin korunması sözleşmesine ek insan kopyalanmasının yasaklanmasına ilişkin protokolün 1. maddesinde; bir insana genetik olarak özdeş, canlı veya cansız başka bir insan yaratmayı amaçlayan herhangi bir müdahale yasaktır hükmü yer almaktadır.

MULTİFETAL REDÜKSİYON

Son yıllarda, yardımcı üreme tekniklerinin daha yoğun olarak kullanılmasıyla birlikte, çoğul gebeliklerin insidansı da belirgin bir artış göstermiştir. Bu durum, kullanılan ovulasyon indüksiyonu tekniği ile ilişkili olup, Klomifen sitrat tedavisi uygulananlarda çoğul gebelik insidansı %6-8, gonadotropin tedavilerinde %15-53 ve In Vitro fertilizasyon-Embriyo Transferi yapılanlarda %24-30 oranlarında tespit edilmiştir (272,273). Özellikle In Vitro fertilizasyon-Embriyo transferi uygulanmış olgularda nakledilen embriyo sayısı ile gelişen çoğul gebelik oranı arasında doğrusal bir ilişkinin olduğu bilinmektedir. İki Embriyo Transferi uygulanmış olgularda çoğul gebelik riski %18 iken dört Embriyo Transferi uygulanmış olgularda bu risk %24 olarak izlenmektedir (274). Oluşan bu ikiz gebeliklerin %70'i, üçüz ve üstü fetüs içeren çoğul gebeliklerin de %99'u infertilite tedavisine bağlı olarak iatrojenik gelişmektedir (275).

Çoğul gebelikler; gerek anne gerekse bebekler için büyük risk oluşturmaktadır. Bebek açısından; ikizler arasında transfüzyon sendromu, preterm eylem ve erken doğum riski, artmış fetal-neonatal mortalite ve morbidite, intrauterin gelişmenin kısıtlanması, düşük doğum ağırlığı başlıca olumsuzluklardır. Fetüs sayısı arttıkça preterm eylem olasılığı da artmakta ve doğum haftası küçülmektedir. İleri prematürite ile ilişkili serebral palsi, neonatal körlük,

mental retardasyon, kronik nöbetler gibi morbidite riskleri artmaktadır. Anne adayı açısından; artmış sezaryen oranı, kan kaybı artışı, uterin atoni riski, anemi, erken membran rüptürü, preeklampsi riskleri söz konusudur. Fetüs ve anne sağlığını korumak için yardımcı üreme tekniklerinde çoğul gebelik sıklığının azaltılması ana hedef olup, bunun sağlanmasında transfer edilen embriyo sayısının azaltılması ve hatta tek embriyo transferi uygulamaları yanı sıra her şeye rağmen gelişebilen çoğul gebeliklerde de multifetal redüksiyon kaçınılmaz bir durum haline gelmiştir (276). Bu yüzden de çoğul gebeliği önleyebilmek için tek embriyo transferi herşeye rağmen protokollere girmiş ve özellikle bazı kuzey Avrupa ülkelerinde sıkça uygulanmaktadır.

Multifetal Redüksiyon; çoğul gebeliklerde non-selektif olarak canlı gebelik sayısının azaltılmasıdır. İşlem genelde üçüz veya daha fazla olan gebelikleri ikiz gebeliğe indirgemede kullanılsada, ikiz gebeliklerin tekil gebeliğe düşürülmesinde de kullanılabilir (277,278). Selektif Terminasyon ise; çoğul gebeliklerdeki kromozomal anomali, yapısal bozukluk veya genetik anomalisi bulunan fetüsün redükte edilmesidir. Selektif Redüksiyonun amacı mevcut gebeliğin sağlıklı ve anomalisi bulunmayan fetüslerle devam etmesidir.

Endikasyonlar

Multifetal Redüksiyon; üçüz ya da daha fazla olan çoğul gebeliklerde, ikiz ve nadiren de tekiz gebeliklere indirgemek için yapılır iken Selektif Terminasyon; monokoryonik çoğul gebeliklerde kromozomal anomali (dikoryonik çoğul gebeliklerde de), ciddi gelişme geriliği, artmış intrauterin ölüm riski, ciddi anomalilerle birlikte ikizden ikize transfüzyon sendromu ve TRAP (Twin reversed arterial perfusion) gibi durumlarda uygulanmaktadır.

İşlem; transabdominal/transvajinal/transservikal olarak farklı gebelik haftalarında farklı yöntemlerle (fetal kalp ya da toraksa KCI enjeksiyonu, iğne, suction gibi) uygulanmaktadır (279,280). Genellikle 10-14. gebelik haftasında transabdominal olarak toraksa KCI enjeksiyonu şeklinde uygulanmaktadır. Gebeliğin kaybı riskinin daha düşük olması nedeniyle transabdominal yol daha uygundur (281). Monokoryonik ikiz gebeliklerde; fetosit için verilen toksik ajanın diğer fetüse de geçme riski söz konusudur. Monokoryonik ikiz gebeliklerde selektif terminasyon için kord embolizasyonu, fetoskopik kord bağlanması, lazer koagülasyon, monopolar/bipolar koagülasyon gibi teknikler tercih edilir (282).

Fetüs Seçme Yöntemi

Genellikle en kolay ulaşılabilen fetüsler tercih edilir. İnternal Os'a yakın olan fetüsü tercih etmemenin bir takım teorik avantajları vardır; bu fetüsün redüksiyonu uterin iritabilite, uterin enfeksiyona yol açabilir (283). Büyüme geriliği olan, oligohidroamniozu olan ya da anomali tespit edilmiş olan, ense kalınlığı artmış olan riskli fetüsler öncellikle tercih edilir. Multifetal redüksiyon öncesinde Koryon Villus Örneklemesi yapılmışsa; Koryon Villus Örneklemesi'nde sağlıklı bulunan fetüs bırakılır, Koryon Villus Örneklemesi ile değerlendirilmemiş ya da değerlendirmede anomali tespit edilmiş olan fetüsler redükte edilir. Multifetal redüksiyon sonrası gebelik kayıp oranı %3,5-9,6'dır (281,284,285). Bu kayıpların yaklaşık yarısı işlemden 8 hafta sonraki süreçte meydana gelir (285). Gebelik kayıp oranını etkileyen en önemli faktör işleme kaç fetüsle başlandığı ve geriye kaç fetüs bırakıldığıdır (285,286). On bir merkezde uygulanan 3513 olgunun sonuçlarında 6 veya daha fazla fetüs bulunanlarda gebelik kayıp oranı %20 iken üçüzlerde %6,1 olarak bildirilmiştir (285). Bu çalışmada bitirme sayısı olarak en avantajlı gözüken ikize düşürülmesidir. İkiz veya tek gebeliğe düşürme arasındaysa pek farklılık olmadığı bildirilmiştir. Ancak literatürde tartışmalıda olsa; tek gebeliğe düşürülmesinin avantajlı olduğunu ileri sürenler vardır (277,278,286). Ayrıca işlemin yapılma yolunun da gebelik kaybı oranını etkilediği, transvajinal veya transservikal yapılan işlemlerde gebelik kayıp oranının çok daha yüksek olabildiği bildirilmektedir (281,285).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Yardımcı üreme tekniklerinde son yıllarda yaşanan hızlı gelişim; çocuk istemi olan bireylerin önündeki tıbbi engelleri kaldırarak temel hak ve özgürlüklerden biri olan üreme hakkının kullanılmasına hizmet ederken, aynı zamanda toplumun ve dolayısıyla hukuk sisteminin öteden beri kanıksadığı klasik aile tanımı, geleneksel tanımlı anne ve babalık kavramları, kişiliğin başlangıcı ve soybağı gibi konuların günümüz gereklerine cevap verecek şekilde yeniden dizaynını zorunlu kıldı. Yardımcı üreme tıbbındaki gelişimin eş zamanlı hukuki düzenlemelerle sağlam bir zemine oturtulamaması nedeniyle oluşan hukuki boşluk farklı doktrinlerin benimsenmesi ile doldurulmaya çalışıldı.

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun 13.06.2022 tarih ve 14/29 Karar No'lu izni ile yardımcı üreme tekniklerinin uygulanmasıyla doğan çocuklarda, kişiliğin başlangıcı, hukuk düzeni çerçevesinde anne ve babanın kim olduğunun belirlenmesi ve soybağının kurulması, mirasçılık vasfının belirlenmesi gibi konular; gelişmiş ülkelerin bu konulardaki hukuki düzenlemeleri, ülkemizde yürürlükteki mevzuat ve AİHM, Anayasa Mahkemesi ve Yargıtay kararları üzerinden değerlendirildi.

BULGULAR

HUKUKİ AÇIDAN EMBRİYO VE CENİN KAVRAMLARI

Eşlerin üreme hücrelerinin fertilizasyonundan sonra oluşan hücre kitlesinin anne karnında büyümesi ve gelişmesi gerekmektedir. İşte bu aşamada anne karnındaki varlık, cenin olarak adlandırılmaktadır (287).

Gebelik ürününün, hamileliğin ilk aylarında daha organlarının oluşmadığı evreye embriyo, organlarının oluşmaya başlayarak insan şeklini aldığı evreye de fetüs (cenin) adı verilmektedir. Tıp biliminin verilerine göre embriyo; fertilizasyondan sonraki ilk sekiz hafta içerisindeki gebelik ürünü, fetüs ise fertilizasyondan sonraki ilk sekiz haftanın sonundan doğuma kadar olan dönemdeki gebelik ürünüdür (288). Ceninin tanımı Türk Medeni Kanunu'nda (TMK) yapılmış olmasada cenine yönelik olarak miras hukukuna ilişkin hükümlerde düzenlemeler bulunmaktadır. TMK m.582/1'e göre, "*Cenin, sağ doğmak koşuluyla mirasçı olur."* Yine TMK m.643/1 uyarınca "*Mirasın açıldığı tarihte, mirasçı olabilecek bir cenin varsa paylaşma doğumuna kadar ertelenir."* Ancak Yönetmelikte, embriyo kavramı yer almıştır. Bunun nedeninin, Yönetmelikte daha çok embriyo aşamasına ait konuların düzenlenmesi olduğu ileri sürülmüştür (289).

YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİNİN UYGULANMASINA İLİŞKİN ULUSAL VE ULUSLARARASI MEVZUAT

İnsan Hakları ve Biyotıp (Oviedo 4.4.1997) Sözleşmesi

Biyoloji ve tıbbın uygulanmasında, insan onuru ve bireyin temel hak ve özgürlüklerinin korunması için gerekli tedbirlerin alınması amacıyla düzenlenmiş olup ülkemiz tarafından da imzalanmıştır:

Bölüm 4/madde 11: *Bir kimseye genetik kalıtımı nedeniyle herhangi bir ayrımcılık uygulanamaz.*

Bölüm 4/madde 13: *İnsan genomu değiştirmeye yönelik bir müdahale yalnızca önleme, teşhis ve tedavi gayeleriyle ve sadece amacının herhangi bir alt soyun genomunda değişiklik yapılması olmaması halinde yapılabilir.*

Bölüm 4/madde 14: *Cinsiyetle ilgili ciddî bir kalıtsal hastalıktan kaçınma hali hariç, doğacak çocuğun cinsiyetini seçmek amacıyla yapay döllenme tekniklerinin kullanımından kaçınılacaktır.*

Bölüm 5/madde 18: 2: *Sadece araştırma amaçlarıyla insan embriyolarının yaratılması yasaktır.*

Bölüm 7/madde 21: *İnsan vücudu ve onun parçaları, bu nitelikleri dolayısıyla, ticarî kazanç sağlanmasına konu olmayacaktır*.

Bölüm 7/madde 22: *Bir müdahale sırasında insan vücudunun herhangi bir parçası alındığında, çıkarılan parça, yalnızca uygun bilgi verme ve muvafakat alma usullerine uyulduğu takdirde, çıkarılma amacından başka bir amaç için saklanabilir ve kullanılabilir*.

Üremeye Yardımcı Tedavi Uygulamaları ve Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezleri Hakkında Yönetmelik

Ek 8: Talep etmeleri halinde başvuruda bulunan evli çiftlerin yardımcı üreme teknikleri ile doğan bebeğin soybağının tespiti amacıyla DNA testi yaptırabilecekleri belirtilmiştir.

Ek 9: Başvuruda bulunan evli çiftin her ikisinin de onayı ile tedavi sırasında oluşan fazla embriyoların dondurularak saklanabileceği, periyodik olarak yıllık saklamanın uzatılmasına dair dondurulma tarihi esas alınmak kaydıyla bir yılın sonunda sürenin uzatılmasına dair dilekçe verilmediği takdirde en geç bir ay sonra imha edileceği bilgisi yer almaktadır.

Ek 10: Dondurularak saklanan embriyoların evli çiftin her iki üyesinin imzası ile çözülerek kullanılabileceği bilgisi yer almaktadır.

Ek 11: Dondurularak saklanan embriyolar; eşlerin talep dilekçesi, boşanma evrakı ve ölüm evrakı gibi gerekli belgelerin sunulması ile ya da yıllık saklama süresinin uzatılmasına dair dondurulma tarihi esas alınmak kaydıyla bir yılın sonunda sürenin uzatılmasına dair dilekçe verilmediği takdirde evli çiftin imzası aranmaksızın imha edileceği bilgisi yer almaktadır.

Ek 12: Kişinin isteği ile gonad dokusu ve hücreleri dondurularak saklanabilmektedir. Saklanan gonad dokuları ve hücrelerin kişinin isteği ya da periyodik olarak yıllık saklamanın uzatılmasına dair dondurulma tarihi esas alınmak kaydıyla bir yılın sonunda sürenin uzatılmasına dair dilekçe verilmediği takdirde en geç bir ay sonra imha edileceği bilgisi yer alır.

Ek 17: 3) Kendilerine ÜYTE uygulanacak eşlerden alınan yumurta ve spermler ile bunlardan elde edilen embriyoların Yönetmelikle belirlenen esaslar dışında her ne maksatla olursa olsun bulundurulması, kullanılması, nakledilmesi ve satılması yasaktır.

Ek 17: 4) ÜYTE uygulanacak eşlere sadece kendilerine ait üreme hücreleri uygulanır. Herhangi bir şekilde donör kullanılması, donör kullanılarak embriyo elde edilmesi, adaylardan alınan yumurta ve spermler ile elde edilen embriyoların başka adaylarda, aday olmayanlardan alınanların da adaylarda kullanılması ve uygulanması yasaktır.

Ek 17: 5) Yurt içinde veya yurt dışında ÜYTE uygulaması yapan yerlere dört numaralı satırda yer alan işlemler için Yönetmeliğe aykırı olarak hasta sevk etme, yönlendirme, teşvik etme ve bu konularda aracılık etme gibi davranışlarda bulunan merkezler ve/veya merkez personelinin tespiti halinde merkezin faaliyeti üç ay süreyle durdurulur. Aynı davranışın tekrarı halinde merkezin ruhsatı/faaliyet izni iptal edilir.

Ek 17: 7a/b) Anne ve çocuk sağlığını riske eden çoğul gebeliklerin önlenmesi esastır. Bu kapsamda;

a) ÜYTE yöntemlerinden biri olan klasik ovulasyon indüksiyonu ile ikiden fazla folikül gelişmemesi hedeflenmelidir. Çoğul gebeliklerin önlenmesi için üç veya daha fazla folikül gelişmesi halinde artifisyel inseminasyon işlemi yapılması yasaktır.

b) Merkezlerde ÜYTE uygulamasında birden fazla embriyo transfer edilmemesi esastır. Ancak, 35 yaşa kadar birinci ve ikinci uygulamada tek embriyo, üçüncü ve sonraki uygulamalarda iki embriyo, 35 yaş ve üzerinde tüm uygulamalarda en fazla iki embriyo transfer edilebilir.

Ek 17: 8) Cinsiyetle ilgili ciddi bir kalıtsal hastalıktan kaçma hali hariç, doğacak çocuğun cinsiyetini belirleme amaçlı gonad ve/veya embriyo seçimi ve transferi yapılamaz.

Ek 17: 9) ÜYTE teknikleri kullanılarak oluşan çoğul gebeliklerde embriyonal ya da fetal redüksiyon yapılamaz. Ancak Tıp Fakültesi Hastaneleri ve Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumuna bağlı Eğitim ve Araştırma Hastanelerinden alınan durum bildirir sağlık kurulu raporuna göre redüksiyon işlemi yapılabilir.

Organ ve Doku Alınması, Saklanması, Aşılanması ve Nakli Hakkında Kanun

Madde 15: "*Embriyo ve üreme hücresi bağışlayan, aşılayan, bulunduran, kullanan, saklayan ve nakledenlerle bunların alım ve satımını yapanlar, alım ve satımına aracılık edenler veya komisyonculuğunu yapanlar veya bu fiilleri özendiren, bunlara yönlendiren veya bunlara yönelik ilan veya reklam veren veya yayınlayan kişiler hakkında, fiil daha ağır cezayı gerektiren bir suç teşkil etmediği takdirde üç yıldan beş yıla kadar hapis ve bin günden iki bin güne kadar adli para cezasına hükmolunur.* "

Üremeye yardımcı tedavi uygulamaları: Ek madde 1 (Ek:15/11/2018-7151/16 md.): "*Doğal yollarla çocuk sahibi olunamadığı veya tıbbi gereklilik bulunduğu hâllerde, kadın ve/veya erkeğin üreme hücrelerinin tıbbi yöntemlerle döllenmeye elverişli hâle getirilmek ve vücut içinde veya dışında döllenmesini sağlamak suretiyle üreme hücreleri veya embriyo anne adayına uygulanabilir. Bu yöntem sadece evli olan eşler arasında gerçekleştirilir. Eşlerden biri veya her ikisinden alınan üreme hücreleri ve bu hücrelerden elde edilen embriyonun, başka kişilere uygulanması yoluyla çocuk sahibi olmak ve taşıyıcı annelik yapmak yasaktır. Başkasına ait üreme hücresi ve/veya embriyonun kullanılması suretiyle donasyon işlemi yapılması ve bu amaçla üreme hücresi ve/veya embriyo bağışlanması, satılması, bulundurulması, kullanılması, saklanması, taşınması, ithalatı, ihracatı ve bu işlemlere aracılık edilmesi yasaktır.*"

KARŞILAŞTIRMALI HUKUK

Almanya

1 Ocak 1991 tarihinde yürürlüğe giren Alman Federal Embriyonun Korunması Hakkında Kanun uyarınca; yapay döllenme, preimplantasyon genetik tanı koyma, embriyo transferi ve embriyonun saklanması işlemlerini gönüllülük esasıyla sadece bir hekim gerçekleştirmeye yetkilidir. Bu kanunda embriyo; "*hücrelerin (yumurta ve sperm) birleşmesinden itibaren henüz döllendirilmiş ve gelişim kabiliyeti olan insan yumurta*

hücresini ve gerekli koşullar sağlandığında kendi kendine bölünebilen ve bir insan meydana getirebilen embriyodan alınan çok fonksiyonlu hücreler" olarak tanımlanmıştır. Yapay olarak döllendirilmiş ya da bir kadının rahmindeki yuvalandığı yerden (nidasyon) zamanından önce tahliye edilen döllenmiş yumurtayı satan veya bunları tutulma amacı dışında sunan, edinen veya kullanan kişi cezalandırılır. Hamile bırakmak dışında başka bir amaçla, insan embriyosunun yapay olarak gelişiminin devamına neden olan kişi de aynı şekilde cezalandırılır. Eyaletin yetkili mercileri tarafından çocuğun yaşamını tehdit eden ağır bir hastalık olarak kabul edilmesi şartıyla, ağır derecede cinsiyetle bağlantılı bir hastalıktan korunma amacına hizmet etmesi dışında cinsiyet seçimi yasaklanmıştır. Yumurta hücresinin alındığı kadının veya sperm hücresinin alındığı erkeğin ya da her ikisinin de genetik durumu, bu kişilerin soyundan gelecekler için yüksek bir kalıtımsal hastalık riski taşıyor ise, yumurta hücresinin alındığı kadının yazılı rızası ile hamile bırakmak için rahme nakletmeden önce tıp bilim ve tekniğinin genel kabulüne göre, etik komisyonun izni ile preimplantasyon genetik tanı uygulanabilir. Ölmüş bir erkeğin spermi ile yumurta hücresini yapay olarak döllendirerek oluşturulan embriyonun bir kadına transferi yasaktır. İnsan üreme hücresinin genetik bilgilerini yapay olarak değiştirmek, genetik bilgileri yapay olarak değiştirilen insan üreme hücresini döllenme için kullanmak yasaktır. Bir başka embriyo, fetüs, insan ya da ölü ile aynı genetik bilgilere sahip bir insan embriyosu meydana getirmek ve bu şekilde üretilmiş embriyoyu bir kadına nakletmek yasaktır. Farklı genetik bilgilere sahip embriyoları; en az bir insan embriyosu kullanarak bir hücre yapısında birleştiren, bir hücreyi kendisinden farklı genetik bilgiler içeren ve bu şekilde farklılaşma yeteneğine sahip bir insan embriyosu ile birleştiren ya da bir insan yumurta hücresini bir hayvanın sperm hücresi ile döllendirme ya da bir hayvanın yumurta hücresi ile bir insan sperm hücresinin döllendirme yoluyla farklılaşma yeteneğine sahip bir embriyo meydana getiren, bu yöntemle meydana getirilen bir embriyoyu bir kadına veya bir hayvana aşılayan, bir insan embriyosunu bir hayvana aşılayan cezalandırılır.

Yapay döllenme metotlarının kötüye kullanılması: "*Bir kadına döllenmiş yabancı bir yumurta hücresini nakleden, hamile bırakmak dışında başka bir amaçla bir kadının yumurta hücresini yapay olarak döllendiren, bir kadına bir yumurtlama dönemi içerisinde üçten fazla embriyo nakleden, bir kadının bir yumurtlama dönemi içerisinde taşıyabileceğinden daha fazla yumurta hücresini döllendiren"*

"*Embriyoyu bir kadının rahmindeki yuvalandığı yerden (nidasyon) zamanından evvel başka bir kadına nakletmek veya elde edilme amacı dışında başka bir amaç için kullanmak*

maksadıyla tahliye eden, çocuğunu doğduktan sonra üçüncü kişilere vermek üzere belirli bir süre tutmaya hazır bir kadında (taşıyıcı anne) yapay döllenme gerçekleştiren veya bu kadına bir insan embriyosu nakleden, yumurta hücresinin sahibi olan kadını hamile bırakmak dışında başka bir amaçla, bir insan sperm hücresini bir insan yumurta hücresi ile yapay olarak döllendiren cezalandırılır."

Anlaşılacağı üzere embriyo bağışı, yumurta bağışı ve taşıyıcı annelik, klon, kimera ve hibrit oluşturma Almanya'da yasaklanmıştır (290).

Fransa

Avrupa İnsan Üremesi ve Embriyoloji Derneği (ESHRE) tarafından yapılan bir çalışmada, üreme turizmi kapsamında vatandaşları farklı ülkelere başvuran Avrupa ülkeleri arasında Fransa ilk sırada yer almaktaydı. Bu durum kısıtlayıcı yasalar ve bağış oranındaki azlık ile açıklanabilir. Fransa'da; 2013 yılında eşcinsel çiftlerin evlenmelerini olanaklı kılan bir yasa çıkarıldı. 4 Ağustos 2021'de "*LOI n° 2021-1017 du 2 août 2021 relative à la bioéthique*" yasası yürürlüğe girdi. Bu yasa ile; yardımcı üreme tekniklerine erişim, heteroseksüel çiftler dışında iki kadından oluşan homoseksüel çiftler ve yalnız kadınlar da dahil olmak üzere tüm kadınların kullanımına açık hale getirilmiştir. Donör anonimliğinin kaldırılmasıyla, gamet bağışı ile doğan çocukların talebi doğrultusunda bağışçı konusunda bilgi istenildiğinde kimlik bilgilerine erişim izni verilmiştir (gamet bağışı önceden kesin şekilde anonimdi). Tıbbi neden olmaksızın oosit dondurulmasına izin verilmiştir (eskiden sadece kemoterapi gibi bir tedavi yüzünden doğurganlık bozulduğunda veya oosit dondurulması için tıbbi dayanaklar sunulduğunda onaylanıyordu). Üçüncü şahıs donör yardımıyla çocuk sahibi olan eşcinsel çiftler ile çocuk arasında soybağı ortak tanıma yoluyla kurulabilecektir. Fransa'da; embriyo, sperm, oosit donasyonu yasal iken taşıyıcı annelik yasaktır (291).

İtalya

Yardımcı üreme tekniklerinin kullanımı hakkındaki 40 sayılı İtalyan Kanunu, 19 Şubat 2004 tarihinde yürürlüğe girmiştir. Sadece steril ya da infertil olduğu bir doktor tarafından belgelenmiş evli ya da birlikte yaşayan erişkin heteroseksüel çiftlerin kullanımına izin verilmektedir (2015 yılında yapılan değişiklik ile fertil ancak genetik hastalık taşıyıcısı çiftlerin erişimine de izin verilmiştir). Heterolog Döllenme yasaktır (sonradan yapılan değişiklikle bireylerden biri Hepatit B/C, HİV gibi cinsel yolla bulaşan bir hastalık taşıyorsa uygulanabileceği vurgulanmıştır, 2014 yılında yapılan değişiklik ile tamamen yasallaşmıştır).

İnsan embriyosu üzerinde klinik ve deneysel çalışmalar yapmak, embriyonun sağlıklı gelişimi için kullanılabilecek başka bir yol olmadığında, tanı ve tedavi amacı güdülmesi şartıyla yapılabilir. Bir periyodda implante edilmek üzere üçten fazla embriyo üretmek yasaktır ve üretilen tüm embriyolar malforme olanlar dahil implante edilir (sonradan yapılan değişiklik ile kadının yaşı ve sağlığı öncelenerek implante edilecek embriyo sayısına doktorun karar vermesi gerektiği vurgulanmıştır). Anne ve çocuk sağlığını tehlikeye atan haller haricinde multıple gebeliklerde fetal redüksiyon yasaktır. Sperm ve yumurta bağışı yasaktır (sonradan yapılan değişiklikle serbest bırakılmıştır). Preimplantasyon genetik tanı yasaktır. Ancak genetik hastalık taşıyıcısı çiftlerin preimplantasyon genetik tanı uygulamasına erişim talepleri, Anayasanın 32. maddesinde yer alan kadının ruh ve beden sağlığının korunmasının öncelikli olduğu gerekçesiyle birçok mahkeme tarafından onaylanmıştır (292).

İngiltere

Birleşik Krallık'ta yardımcı üremeye ilişkin tedavileri ve insan embriyo araştırmalarını, 1990 tarihli İnsan Döllenme ve Embriyoloji Yasası ile 1985 tarihli Taşıyıcı Annelik Düzenlemeleri Yasasını değiştiren 13 Kasım 2008 tarihli İnsan Döllenmesi ve Embriyoloji Kanunu düzenlemektedir. İnsan Döllenme ve Embriyoloji Kurumu (HFEA); yasadaki düzenlemelerin uygulanmasından ve hem IVF kliniklerine hem de insan embriyoları üzerinde araştırma yapan bilim adamlarına lisans vermekten sorumludur. Kanunun 3. ve 4. maddelerinde belirtildiği üzere, HFEA tarafından verilen bir lisans olmadan embriyoları veya gametleri saklamak, kullanmak yasa dışı kabul edilir. Madde 3'te (embriyolarla ilgili yasaklar) bir kadının rahmine sadece "izin verilen" embriyoların implante edilebileceği belirtilmektedir. İzin verilen embriyolar; kendisini oluşturan ovum ve spermin nükleer ve mitokondriyal DNA'sı değiştirilmemiş olanlardır. Ciddi bir mitokondriyal hastalığın aktarımını engellemek üzere istisnai uygulama yapılabilir. Ciddi tıbbi durumlar hakkında bilgi birikimini arttırmak ve tedaviler geliştirmek, infertilite tedavisini ilerletmek, düşük nedenlerine ilişkin bilgileri arttırmak, daha etkili doğum kontrol teknikleri geliştirmek, preimplantasyon embriyolarında genetik veya mitokondriyal anormallikleri tespit etmek için yöntemler geliştirmek ve embriyonik gelişim hakkında daha fazla bilgi edinmek amacıyla, gelişimlerinin ilk 14 günü içerisinde; IVF tedavisi sırasında üretilmiş artık embriyolar, IVF ile araştırma amaçlı üretilen embriyolar, somatik hücre nükleer transfer ile üretilen embriyolar, hibritler dahil karıştırılmış embriyolar (insan ve hayvan gametlerinden üretilen), sitoplazmik hibritler (somatik hücre nükleer transfer ile üretilen, insan nükleusu ve hayvan oositi ile oluşturulan), transgenik insan embriyoları, kimerik insan embriyoları (bir veya daha fazla hayvan hücresinin bir insan

embriyosuna eklenmesiyle oluşturulur) veya diğer hem insan hem de hayvan DNA'sı içeren, ancak hayvan DNA'sının baskın olmadığı embriyolar araştırmalarda kullanılabilir.

İngiltere mevzuatı, IVF tedavisi için transfer edilmesine izin verilen embriyo sayısını iki, hasta 40 yaşın üzerindeyse üç embriyo ile sınırlandırmaktadır. İngiltere'de embriyo dondurmak mümkündür, ancak bu süre yıllık maliyetlerin karşılanması şartıyla 10 yıllık bir zaman dilimi ile sınırlıdır. Yine İngiltere'de gamet/embriyo bağışçılarının (yumurta, sperm ve embriyo bağışçıları) anonimliğini ortadan kaldıran yeni bir yasa çıkarılmıştır. Bağışlanan gametlerden doğan çocuklar, 18 yaşında veya daha büyük olduklarında genetik ebeveynleri hakkında tanımlayıcı bilgi edinme hakkına sahiptir.

Yardımcı üreme tekniklerinin kullanımında soybağının nasıl kurulacağı 27. maddede belirtilmiştir. Anne; kendisine embriyo veya sperm ve yumurta nakledilmesi sonucu oluşan çocuğu rahminde taşıyan kadındır. Tedavi sırasında evli kadınlar için, üçüncü şahıs spermi ile döllenme (heterolog döllenme) yapılması durumunda, tedaviye rızasının olmadığı gösterilmedikçe kocanın çocuğun babası sayılması gerekir. Ölüm sonrası döllenme ile ilgili olarak, ölümünden sonra spermi kullanılan bir erkek, ancak ölümünden sonra sperminin kullanılması için yazılı onay vermişse çocuğun babası olarak kabul edilmelidir. İngiltere'de; çocuğu doğuran kadın ile soybağına öncelik verildiğinden taşıyıcı anne çocuğun yasal annesidir. Taşıyıcı anne evli ise; çocuk evlilik birliği içerisinde doğduğundan eşi de çocuğun yasal babasıdır. Taşıyıcı anneliğe başvuran talep sahibi çiftlerin yasal olarak çocuğun anne ve babası olarak tanınabilmesi için; doğumdan sonraki 6 ay içinde ebeveynlik başvurusunda bulunmaları gerekmektedir. Kanunun 42 ve 43. maddelerinde, eşcinsel kadın çiftlerin yardımcı üreme tekniklerini kullanabileceği, tedavi ile doğan çocuğun ebeveyni olmayı kabul eden bir kadının, çocuğun "diğer ebeveyni" olabileceği belirtilmektedir.

2008 tarihli İnsan Döllenmesi ve Embriyoloji Kanunu ile; taşıyıcı bir annenin reklamının yapılması veya üçüncü şahısların taşıyıcı annelik anlaşmasını ticari temelde müzakere etmesi yasadışıdır (293).

Kanada

Kanada'da yürürlükteki yardımcı üreme tekniklerinin kullanımına ilişkin yasada, *"Embriyo*; *gelişiminin durdurulduğu zamanlar hariç olmak üzere, döllenmeyi veya yaradılışı takip eden gelişiminin ilk 56 günü boyunca bir insan organizması anlamına gelir ve bir insanı yaratmak amacıyla kullanılan böyle bir organizmadan türetilen herhangi bir hücreyi içerir. Fetüs ise; gelişiminin durdurulduğu herhangi bir zaman hariç olmak üzere, döllenmeyi veya*

yaradılışı izleyen elli yedinci günde başlayan ve doğumla sona eren gelişme dönemi boyunca bir insan organizması anlamına gelir."

Taşıyıcı anne; doğumdan sonra çocuğu başka birine teslim etmek niyetiyle yardımcı üreme teknikleri ile oluşturulan bir embriyo ya da fetüsü taşıyan kadındır.

Yasaklar:

1- *Herhangi bir teknik kullanarak bir insan klonu yaratmak veya bir insan klonunu bir insana veya herhangi bir insan olmayan yaşam formuna veya yapay cihaza nakletmek,*

2- *İnsan yaratmak veya yardımcı üreme prosedürlerini geliştirmek ve eğitim/öğretim dışında herhangi bir amaç için in vitro embriyo üretmek,*

3- *İnsan yaratmak amacıyla, bir embriyo veya fetüsten alınan bir hücreden veya hücrenin bir kısmından bir embriyo yaratmak veya bu şekilde yaratılan bir embriyoyu bir insana nakletmek,*

4- *Gelişiminin durdurulduğu herhangi bir süre hariç olmak üzere, döllenmeyi veya yaradılışı izleyen on dördüncü günden sonra bir embriyoyu dişi bir kişinin vücudunun dışında tutmak*,

5- *Cinsiyete bağlı bir hastalığı önlemek, teşhis etmek veya tedavi etmek haricinde, bir embriyonun belirli bir cinsiyetten olmasını sağlayacak veya olasılığını arttıracak veya bir in vitro embriyonun cinsiyetini tanımlayacak herhangi bir prosedürü uygulamak,*

6- *Bir insan hücresinin veya in vitro embriyonun genomunu, değişikliğin sonraki nesillere aktarılabilmesini sağlayacak şekilde değiştirmek,*

7- *İnsan olmayan bir yaşam formunun spermini, yumurtasını, embriyosunu veya fetüsünü bir insana nakletmek,*

8- *Bir insan yaratmak amacıyla insan dışı bir yaşam formuna nakledilmiş reprodüktif materyal ya da in vitro embriyonun kullanılması,*

9- *Bir kimera yaratmak veya bir kimerayı bir insana veya insan olmayan bir yaşam formuna nakletmek,*

10- *Üreme amacıyla bir hibrit oluşturmak veya bir hibriti bir insan veya insan olmayan yaşam formuna nakletmek* yasaktır.

Hiç kimse; taşıyıcı anne olan bir kadına ödeme teklif edemez, ödeme yapacağını deklare edemez. Bu konuda aracılık etmek, aracı olarak ödeme almak yasaktır. *"Hiç kimse; bir kadının 21 yaşından küçük olduğunu bilerek veya buna inanmak için sebepleri olduğu*

halde, kadına taşıyıcı anne olması için tavsiyede bulunamaz veya bunu teşvik edemez veya kadının taşıyıcı anne olmasına yardımcı olacak herhangi bir tıbbi işlem gerçekleştiremez." Taşıyıcı annenin gebelik sırasında çalışmasının kendisi ya da embriyo/fetüs için risk oluşturacağı doktor tarafından onaylanırsa taşıyıcı anne ödeme alabilir.

18 yaşından küçük bireylerden bağış için yumurta ya da sperm alınamaz. Bağışçılar, yönetmeliklere uygun olarak, bu amaç için kullanılmasına yazılı izin vermedikçe, hiç kimse bir in vitro embriyodan herhangi bir amaçla yararlanamaz.

Sonuç olarak Kanada'da heterolog döllenme, sperm/yumurta/embriyo bağışı ve taşıyıcı annelik yasaldır (294).

Amerika Birleşik Devletleri

Amerika Birleşik Devletleri'nde 1973 Tarihli Birleşik Ebeveynlik Yasası'nın (Uniform Parentage Act- UPA) 5. maddesinde yapay döllenme kavramı tanımlanmıştır (295). 1991 tarihli İnsan Süjelerin Korunması Hakkında Federal Politika'da da ana rahminden çıkma anına kadar, rahim içindeki insan organizması cenin olarak tanımlanmıştır. 2017 yılında değişen yasanın 102/4. maddesinde yardımlı üreme; cinsel ilişki dışında gebelik oluşturma yöntemi olarak tanımlanmış ve bu yöntemin; rahim içi inseminasyon, gamet bağışı, embriyo bağışı, in vitro fertilizasyon, embriyo transferi ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonunu kapsadığı belirtilmiştir (295). Amerikan Üreme Tıbbı Derneği (American Society for Reproductive Medicine) 1994 yılında; döllenme anından on dört güne kadar geçen dönemi embriyo öncesi ovum dönemi şeklinde tanımlamıştır.

Amerikan Etik Kurulu da, in-vitro embriyo naklinin güvenilirliği bakımından önemli bir bilimsel bilginin elde edilmesi gündeme gelmişse, uygulamaya başvuran evli çiftlerin aydınlatılmış rızaları alınarak embriyo üzerinde deney yapılabileceğini buna karşın döllenme anından başlayarak on dört gün geçtikten sonra embriyo üzerinde herhangi bir deney yapılamayacağını, zira embriyonun ikiz olma olasılığının ortadan kalkarak ayrı ve tam bir birey olarak gelişmesinin söz konusu olduğunu belirtmiştir (289).

Doe ve Shala davasında ABD Bölge Mahkemesi, Yüksek Mahkemenin embriyoların Anayasanın 14. maddesi (Fourteenth Amendment) kapsamında kişi kabul edilmeyeceğine ilişkin Roe ve Wade kararındaki görüşüne katılmış ve dondurularak saklanan embriyoların kişi olarak kabul edilemeyeceğine karar vermiştir (296).

TARTIŞMA

YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİNDE KİŞİLİK KAVRAMI VE KİŞİLİĞİN BAŞLANGICI

Kişiler hukukunun esası, bizzat kişilerdir. Bu nedenle bir varlığın kişi olarak hukuk âleminde tanındığı veya hukuk âlemine girdiği zaman önemlidir. Kişilik, bir kişinin sahip olduğu hak ve yükümlülüklerdir, yani hak ehliyeti anlamına gelse de kişilik, kişiye bağlı ve hukuk düzenince korunan şahsi hal ve hakların tümüdür (297-299).

TMK m.8'e göre *"Her insanın hak ehliyeti vardır. Buna göre bütün insanlar, hukuk düzeninin sınırları içerisinde, haklara ve borçlara ehil olmada eşittirler."* Görüldüğü üzere, bu maddede hak ehliyeti ile medeni hak ve yükümlülüklere sahip olma ehliyeti düzenlenmiştir.

Hak ehliyeti pasif olup, bir kişinin hak ehliyetini kazanması için bir işlem yapması ya da irade beyanında bulunmasına gerek yoktur. Gerçek kişiler açısından yalnızca doğmuş olmak, hak ehliyetini elde edebilmek için yeterlidir (300). Kaldı ki, sağ doğmak şartıyla cenin bile hak ehliyetine sahiptir.

Türk Hukukunda kişiliğin nasıl kazanılacağı TMK'da öngörülmüştür. TMK m.28/1 uyarınca *"Kişilik, çocuğun sağ olarak tamamıyla doğduğu anda başlar ve ölümle sona erer."* Bu kapsamda Türk hukukunda kişilik doğumla kazanılır. Ancak, sağ ve tam doğan çocuğun anne karnında iken kendisine hak ehliyetinin tanınması ile kazanabileceği haklardan yoksun kalmaması amacıyla kişilik geçmişe etkili şekilde düzenlenmiştir. Yine TMK m.28'e göre; *"Çocuk hak ehliyetini, sağ doğmak koşuluyla, ana rahmine düştüğü andan başlayarak elde eder."*

Anne rahmindeki cenin, sağ ve tam doğmak koşuluyla kişilik kazanacaktır. Bu kapsamda kişiliğin kazanılması için "*sağ olarak doğmak*" ve "*tam olarak doğmak*" şeklinde iki koşul bulunmaktadır. Geciktirici koşul olan sağ ve tam doğum meydana geldiğinde; geçmişe dönük olarak kişiliğin ne tarihten başlatılması gerektiği tartışmalıdır.

Sağ ve Tam Doğum

Tam doğum, doğumun ne zaman tamamlandığı ile ilgilidir. Doğumun ne zaman tamamlanmış sayılması gerektiği hususunda yasada açık bir düzenleme bulunmamaktadır. Tam olarak doğmak, çocuğun tüm organlarıyla annesinin karnından ayrılması ve bağımsız olarak yaşayabilmesidir (297,298). Yalnızca çocuğun başının ya da başka bir organının ayrılması, tam doğum için yeterli değilken göbek bağının kesilmemesi de tam doğuma engel değildir (297).

Sağ doğum koşulu ise, çocuğun anneden tamamen ayrıldıktan sonra çok kısa bir süre olsa dahi yaşayabilmesidir (287). Sağ doğum, çocuğun yaşamın temel belirtisi olan nefes alıp vermesidir (297,298). Bu noktada çocuğun doğduktan sonra belirli bir süre yaşaması koşulu bulunmamaktadır. Çocuğun bir saniye bile olsa tıbbi anlamda herhangi bir hayat belirtisi göstermesi halinde sağ doğum meydana gelmiş olur (287,299). Çocuğun doğum sırasında kardiopulmoner resüsitasyon ile hayata döndürülmesi halinde de sağ doğum meydana gelmiş kabul edilir (288).

Üremeye Yardımcı Tedavi Yöntemleri Bakımından Anne Rahmine Düşme Anının Ele Alınması

Türk Medeni Kanununda yer alan *"ana rahmine düştüğü andan"* hükmü (m.28/1), doğal yollardan üreme ve cinsel ilişkiyi temel kabul etmektedir. Doğal döllenmede; spermin yumurta ile döllenmesi annenin fallop tüpünde meydana gelip oluşan embriyo (blastosist evresi) döllenmeden ortalama altı gün sonra annenin rahmine implante olur yani tutunur. Ancak ÜYTE yöntemlerinde embriyonun dış ortamda döllenme ile de oluşturulması mümkündür. Doktrindeki bir görüş; tüpte döllendirilerek oluşturulan embriyonun kişiliğinin başlangıç anı olarak; döllenme anının kabul edilmesi gerektiğini ileri sürmektedir (287,299). Bunun yanında kişiliğin başlangıç anı olarak, üremeye yardımcı tedavi yöntemleri uygulandığında; embriyonun anne rahmine tutunma anının kabul edilmesi gerektiğini öne süren görüşler de vardır (301,302).

Kişiliğin başlangıcı olarak döllenme anını ileri sürenler; öncelikle yürürlükteki hükmün yapay döllenmeyi öngörmediği gerekçesiyle yapay döllenme bakımından uygulanmaması gerektiğini belirtmektedirler (299). Bu nedenle, yasada bir boşluk bulunmaktadır ve bu boşluk bugünün gereklerine göre doldurulmalıdır (289). Ayrıca, ÜYTE yöntemleri göz önüne alınarak hüküm geniş yorumlanmalıdır (303). Öte yandan, TMK m.288'de yer alan *"Çocuk, evlenmeden önce veya ayrı yaşama sırasında ana rahmine düşmüşse, davacının başka bir kanıt getirmesi gerekmez. Ancak, gebe kalma döneminde kocanın karısı ile cinsel ilişkide bulunduğu konusunda inandırıcı kanıtlar varsa, kocanın babalığına ilişkin karine geçerliliğini korur."* hükmünün TMK m.28/2 ile beraber ele alınması gerektiği de ileri sürülmektedir. Soybağının reddi durumunda, babanın soybağını reddinin engellenebilmesi için anne ile cinsel ilişkide bulunduğunun ispatlanması gerekir. Bu hükümden de anlaşılacağı üzere önemli olan döllenme anıdır. Döllenme anı, doğal yoldan döllenmede cinsel ilişki, yapay döllenmede ise tüpte ya da müdahale ile anne üreme sisteminde döllenmedir. Bu görüş; yürürlükteki yasa hükmünün yeterli olmadığını ve yeni teknolojik gelişmeler kapsamında bu hükmün geniş yorumlanması gerektiğini, gerek doğal gerekse yapay döllenmede döllenme anının, kişiliğin başlangıç anı olarak kabul edilmesi gerektiğini belirtmektedir (287,288).

Doktrindeki diğer görüş ise embriyonun ana rahmine tutunma anını kişiliğin başlangıç anı olarak kabul etmektedir. Çünkü birden çok embriyonun oluşturulduğu ve hangisinin anne rahmine yerleştirileceğinin belli olmadığı bir anda, hak ehliyetinin de olmaması gerektiği belirtilmektedir (301).

Cenin ve Embriyonun Hukuki Durumu

Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization, WHO) ve Yardımcı Üreme Teknolojilerini Denetleme Uluslararası Komitesi (International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies, ICMART) tarafından 2009 yılında revize edilen Üremeye Yardımcı Teknolojilere İlişkin Terimler Sözlüğü'nde; *"embriyo, yumurtanın döllendiği andan itibaren embriyonik evre olarak adlandırılan sekizinci haftanın sonuna kadar olan gebelik ürünü (onuncu gestasyonel haftanın sonuna kadar olan süredeki gebelik ürünü), fetüs (cenin) ise embriyonik evrenin bitiminden doğuma kadar geçen dönemdeki gebelik ürünü"* olarak tanımlanmaktadır (288).

Cenin aşamasındaki gebelik ürünü bir kişiliğe sahip olmayıp, annenin bir parçasıdır (299). Türk Medeni Kanunu, m.28/1 kapsamında cenini, tam ve sağ doğmak kaydıyla bir hak

süjesi olarak görmektedir. Bu haliyle cenin kişi olarak kabul edilmemiş olsa bile, sağ ve tam doğum meydana geldiğinde kişiliğin kazanılması anne rahmine düşme anına kadar geri gidecektir. Cenin özel hukukta; korunması ve kişiliğin başlangıç anı, soybağı, miras hukuku ve doğumdan önce uğranılan zararlardan dolayı açılacak davalarda önemli olacaktır.

TMK'da ceninin, özellikle mirasçılık ve kişiliğin kazanılmasına ilişkin hukuki durumu açısından bazı çözümler getirildiği görülmektedir. Türk hukukunda insan hayatı, anne rahmindeki ilk yaşam belirtilerinin başladığı andan itibaren korunmuştur ancak anne rahmindeki ceninin öldürülmesi cinayet suçu olarak kabul edilmemiştir (300).

Dondurulmuş Embriyolarda Kişiliğin Başlangıcı ve Bunların Saklanması İle İlgili Hukuki Sorunlar

Dondurulan embriyolar uygun şekilde çözüldükten sonra kaliteli olanlar, anne rahmine transfer edilmekte ve hamilelik meydana gelirse çocuk doğmaktadır. ÜYTE Yönetmelik m.20/6 gereğince embriyolar en fazla beş yıl süreyle saklanır. Beş yıldan fazla saklanması Bakanlığın iznine tabidir. Dondurulan embriyolarda kişiliğin ne zaman başladığı ve embriyoların mirasçılık vasfı gibi konularda sorunlar bulunmaktadır. (300).

Dondurulmuş embriyolarda kişiliğin başlangıcına ilişkin olarak ilk görüşe göre; döllenme anında kişiliğin başladığı kabul edilebilir ve dondurma işlemi gerçekleştikten sonraki süre hesaba katılmaz. Diğer görüşe göre ise; dondurulan embriyo çözüldükten sonra anne rahmine nakledildiğinde kişilik başlayacaktır (300). Çünkü dondurulmuş embriyonun eşler tarafından ne zaman çözüleceği belli olmayıp, eşlerin ortak istemi, eşlerin boşanmasının hükmen sabit olması, eşlerden birinin ölümü ya da embriyoların saklama süresinin sona ermesi halinde embriyonun imhasına karar verilebilir; ki bu durumda embriyonun yaşam hakkının ihlalinden bahsedilebilecektir (304).

ÜYTE Yönetmelik m.20/2-3'te yer alan tıbbi zorunluluk durumlarında üreme hücreleri ve gonad dokularının saklanabileceği belirtilmiştir. Bu maddeye göre *"erkeklerde; cerrahi metodlarla üreme hücresi elde edilmesi durumunda, kemoterapi ve radyoterapi gibi gonad hücrelerine zarar verecek tedaviler öncesinde, üreme işlevinin kaybına neden olacak ameliyatlar öncesinde, sperm sayısının çok az olması halinde, kadınlarda ise; kemoterapi ve radyoterapi gibi gonad hücrelerine zarar verecek tedaviler evvelinde, yumurtalıkların alınması gibi üreme işlevinin kaybına neden olacak olan ameliyatlar öncesinde, düşük over rezervi olup henüz doğurmamış veya aile öyküsünde erken menopoz hikayesinin üç uzman tabipten oluşan sağlık kurulu raporu ile belgelendirilmesi halinde"* yumurtaları ve gonad

dokuları alınarak laboratuvar ortamında saklanır. Yönetmelik m.20/5 uyarınca tatbik edilen ÜYTE yöntemi neticesinde adaylardan fazla sayıda embriyo elde edilmişse, eşlerin onamı alınarak bu embriyolar dondurulmak suretiyle saklanabilir. Üreme merkezlerinin bu embriyoları saklamak için güvenli bir laboratuvar ortamı temin etmek karşılığında yüksek ücretler aldıkları bilinmektedir (305).

Sperm, yumurta ya da embriyoların dondurularak saklanması halinde, çiftlerle ÜYTE merkezi arasında bir saklama sözleşmesi bulunup bulunmadığı tartışmalıdır. TBK m.561'e göre *"Saklama sözleşmesi, saklayanın, saklatanın kendisine bıraktığı bir taşınırı güvenli bir yerde koruma altına almayı üstlendiği sözleşmedir. Açıkça öngörüldüğü veya durum ve koşullar gerektirdiği takdirde, saklayan ücret isteyebilir."* Bu hükümde görüldüğü üzere saklama sözleşmesinin konusu taşınır eşyadır. Saklanan bu eşya karşılığında eşyanın sahibi belirli bir ücret ödemekle yükümlüdür.

Üreme hücrelerinin ve embriyonun hukuki niteliği tartışmalı olsa da, bunları eşya statüsünde kabul eden görüş uyarınca, üreme hücreleri ve embriyolar, saklama sözleşmesinin konusu olabileceklerdir. Eşya statüsüne sokmamakla birlikte somut olay kapsamında değerlendirme yapılması gerektiğini öne süren bir görüş ise, sperm, yumurta ve embriyoların dondurularak saklanması durumunda, bunların saklama sözleşmesine konu olabileceğini belirtmektedir (305).

Sperm, yumurta ve embriyonun eşya vasfında olmadığını ileri sürenlere göre, eşler ile üreme merkezi arasında saklama sözleşmesi yapılması mümkün değildir (306). Üreme hücrelerinin anne ve babanın kişilik haklarının bir değeri, embriyonun da tek başına bir ahlaki statüsünün bulunduğunu savunan görüşe göre saklama sözleşmesinin uygulanması olanaklı değildir. Bu durumda eşler ile üreme merkezi arasında yapılan sözleşmenin adı ve niteliğinin tespiti gerekir (289).

Sağ ve tam doğumla insan olabilecek olan embriyoya ilişkin hukuki sorunları borçlar hukuku ve eşya hukuku kural ve ilkeleri ile çözümlemek, bazen ahlaki ve etik sorunlara yol açabilmektedir (307). Üreme hücreleri ve embriyonun eşya vasfında kabul edilmesi, bunları mülkiyete dahil ederek devredilebilir işlemlere konu yapabilecektir. Ancak, kökeni insan olan biyolojik maddelerin insan bedeninden ayrıldıktan sonra, eşya olarak tanımlansın veya tanımlanmasın, bunların satımı yasaklanarak bir hukuki işlem yasağı oluşturulmuştur. Yönetmelik'te üreme hücreleri ve embriyonun bağışlanması da yasaklanmıştır. İnsan vücudundan ayrılmış olsa dahi yumurta ve spermler; sahibi olan kişilerin genetik özelliklerini bir sonraki kuşağa aktarabilecek genetik bilgiyi taşıdıklarından, borçlar hukuku ya da eşya

hukuku kapsamına yerleştirilmeye çalışılmamalıdır. Ayrıca Yönetmelik hükümleri; sperm bankaları, soybağı gibi hallerde yetersiz kalmaktadır ve bu konu temel bir hak olan üreme hakkını da içine aldığından, kanuni bir düzenlemenin yapılması gerektiği açıktır.

Yönetmelikte m.20/4 ve 20/5'de yer alan *"saklama"* kavramı, üreme hücreleri ve embriyonun saklanmasında saklama sözleşmesinin olduğu fikrine yol açsada, saklamayı sağlayan merkezler, üreme hücrelerinin sahibi olan kişiler adına iş yapmaktadırlar. Bu yüzden burada bir vekâlet sözleşmesinin bulunduğundan söz edilebilir (289,308). Embriyoların da insan onuruna yakışır biçimde, saklama sözleşmesiyle saklanan bir eşya olarak kabul edilmemesi ve anne-babanın kişilik değerlerinin bir uzantısı olarak görülerek korunması gereklidir.

Alman Yüksek Mahkemesi tarafından görülen bir davada; dondurma işlemini yapan merkezin yetkilileri, sperm sahibi ile aralarındaki iletişim eksikliğinden dolayı dondurulmuş spermleri yanlışlıkla imha etmişlerdir. Bunun üzerine açılan davada mahkeme, davacı erkeği haklı bularak medeni hukuk anlamında vücut bütünlüğünün ihlalinden kaynaklanan manevi tazminat talebini kabul etmiştir (309).

YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİNDE SOYBAĞI

Evlilik Birliği İçinde Döllenmede (Homolog Döllenme) Soybağı ve Hukuki Sorunlar

Evlilik birliği içindeki döllenmede sperm ve yumurta hücreleri evli çiftlerden yani çocuk sahibi olmayı talep eden anne ve baba adayından alınmaktadır. Evli çiftlerden alınan üreme hücreleri kullanılarak gerçekleştirilen yapay döllenme sonucu doğan çocuğun soybağı, olağan evlilik birliği içinde doğan çocuğun soybağı gibidir. Dolayısıyla doğan çocuk, sahih neseplidir ve bu çocuğun evlilik birliği içinde olağan yollardan doğan çocuklardan bir farkı bulunmamaktadır.

Homolog döllenme, soybağı hukuku açısından en az sorun yaratan yöntem olduğu için bu yöntemle döllenmeye sıcak bakılmakta olup, ülkemizde de Yönetmelik sadece bu döllenme türünü düzenlemektedir. TMK'daki soybağına dair hükümlerin bu yöntemde rahatlıkla uygulanabildiği görülmektedir (302,306).

TMK m.285, evlilik birliği devam ederken veya sonlanmasından itibaren 300 gün içinde doğan çocuğun soybağını sahih kabul etmektedir. Bu hüküm uyarınca homolog döllenmede kadın ve erkeğe ait üreme hücrelerinin kullanılmasında bir sorun

yaşanmamaktadır. Hatta, homolog döllenmenin kocanın isteği dışında meydana gelmesi halinde, diğer bir deyişle kocanın sperminin kendi eşi tarafından gizli şekilde kullanılması halinde bile soybağının reddedilemeyeceği ileri sürülmüştür (310).

Homolog döllenmeyi ilgilendiren bir sorun ise sperm kokteylidir. Sperm kokteyli kavramı ile kastedilen, karışık döllenmedir. ÜYTE Yönetmelik m.1'e göre Yönetmeliğin kapsamında sadece evli çiftler olduğundan, heterolog döllenmenin bulunduğu sperm kokteyli de Yönetmelik kapsamında izin verilen bir döllenme türü değildir.

Kocanın spermi ile başka bir erkeğin sperminin karıştırılması sonucu meydana gelen sperm kokteylinin eşin yumurtası ile döllendirilmesi halinde, homolog döllenme ile heterolog döllenme bir arada yapılmış olur. Soybağının evlilik içi doğumdan sonra koca ile kurulacağı açıktır. Öte yandan koca, homolog döllenmeye razı olmasına karşın kendi rızası bulunmadan karışık döllenme gerçekleşmişse soybağının reddi davası açabilecektir (311). Zira, soybağının reddi davası, şahsa sıkı sıkıya bağlı bir hak olup, bu haktan önceden feragat olanaklı değildir. Bununla birlikte, kocanın rızası bulunmadan sperm kokteyliyle döllenmeyi kasti ya da ihmali şekilde yapan hekimden ve üreme merkezinden tazminat talep edilmesi de olanaklı hale gelmektedir.

Homolog döllenmeyi yapan doktorun gereken özen yükümlülüğünü yerine getirmeyerek başkalarının üreme hücrelerini karıştırması, dondurulmuş spermin sahibi eşin ölümünden sonra kadının bu spermi kullanması ve kişilik haklarını ihlal eden başkaca eylemleri; doktorun ve üreme merkezinin hukuki sorumluluğuna neden olacaktır (289).

Dondurulan embriyolarda soybağı: Tıp ve genetik bilimindeki gelişmeler üreme hücreleri ve embriyonun uzun süre dondurularak saklandıktan sonra kullanılmasına olanak vermektedir. Bu durumda kocanın rızası ile dondurulmuş spermleri veya çiftin birlikte rızası ile dondurulmuş embriyoları, kocası ölmeden veya kocası öldükten sonra kullanarak kadının hamile kalabilmesi mümkündür. Bu şartlar altında doğan çocuğun soybağının ne olacağı sorunu ortaya çıkmaktadır (300).

İlk olarak, TMK m.285/1 uyarınca ölüm ya da boşanmanın üstünden 300 gün geçmeden önce doğan çocuğun soybağı, babalık karinesi nedeniyle kurulur. Bununla birlikte, Yönetmelik m.20/4 uyarınca eşlerden temin edilen sperm ve yumurta hücrelerinin dondurularak saklanması durumunda, kendisinden hücre alınan eşin istemi, ölümü ya da yıllık yapılan protokolü yenilememesi neticesinde üreme hücreleri, üreme merkezi müdürlüğü tarafından oluşturulacak komisyonca tutanakla yok edilecektir. Ayrıca Yönetmelik m.20/5 uyarınca, eşlerden alınan fazla embriyoların dondurularak saklanması durumunda da eşlerin

birlikte talebi, boşanması, bir eşin ölümü veya kararlaştırılan sürenin sonlanması neticesinde embriyolar, üreme merkezi müdürlüğü tarafından oluşturulacak komisyonca tutanakla yok edilecektir. Ancak eşlerden birinin ölmesinden sonra kasten ya da ihmalen dondurulmuş sperm hücreleri ya da embriyo kullanılarak homolog döllenmenin gerçekleşmesiyle bir çocuk doğarsa, bu çocuğun soybağının ölen kişiyle kurulup kurulamayacağı ve bu çocuğun ölen eşin mirasında hak sahibi olup olamayacağı tartışmalı bir konudur.

Doktrindeki bir görüşe göre; TMK m.285/1 kapsamında ölüm ya da boşanmanın üstünden 300 gün geçmeden önce doğan çocuğun soybağı, babalık karinesi sebebiyle çocukla kurulabilir (302). Buna karşı çıkan görüşe göre; erkek ölümüyle beraber çocuk yapma yeteneğini ve spermi üstündeki tasarruf yetkisini kaybetmiştir. Döllenmiş embriyo ana rahmine nakledilmedikçe tam ve sağ doğmak şartıyla kişilik kazanmayacağı için çocuk ve koca arasında soybağının, babalık karinesine göre kurulamayacağı belirtilmektedir (312). Ancak, çocuğun üstün yararı ilkesi kapsamında değerlendirildiğinde, doğan çocuk ile spermin ait olduğu koca arasında soybağının kurulması gerektiği ve çocuğun, kocanın yasal mirasçısı olması gerektiği belirtilmektedir (311). Bu durum, üreme hücrelerini saklamak amacıyla üreme merkezlerine verdikten sonra ilişkileri bozulan eşler açısından, özellikle mirasçılık konusunda, bazı sorunlara yol açabilecektir. Eğer koca ani şekilde vefat etmiş ve vasiyetini hazırlayamamışsa, kadın, dondurulan embriyoyu diğer mirasçılardan gizleyerek ve kendine naklederek kocanın bıraktığı mirastan daha fazla pay almak isteyebilir. Elbette TMK m.575 kapsamında, *"mirasın açılması anı, miras bırakanın ölümüdür."* Ancak embriyonun anne rahmine düştüğü tarihin tam olarak kanıtlanabilmesi de zordur. Bu durumda elbette embriyoyu yerleştiren merkezin kayıtlarına bakmak gerekecektir. Doktrinde bu durumda; annenin üst zümre mirasçıları mirastan yoksun kılmak için eşinin ölümünden sonra, homolog döllenmenin yapılması suretiyle doğan çocuğunun miras hakkının korunması gerektiği ileri sürülmüştür. Bu durumda ahlaka aykırı bir eylem gerçekleştiren doktor ve annenin sorumluluğuna gidilmesi ve üst zümre mirasçıların zararlarının tazmin edilmesinin daha isabetli olduğu belirtilmektedir (289,302).

Çocuğun doğumu; ölüm veya boşanmadan 300 gün geçtikten sonra gerçekleşirse, bu halde, koca ile çocuk arasındaki soybağı sadece babalık davası ile kurulabilir. Ancak, mirasın açıldığı anda, döllenmiş ya da anne rahmine nakledilmiş bir embriyo bulunmadığı için, teorik olarak, çocuğun miras hakkı bulunmayacaktır (312).

Doğan çocuğun, ölen babanın mirasçısı olup olmadığına ilişkin olarak kişiliğin başlangıcını döllenme anı olarak gören görüş uyarınca, dondurulmuş embriyoda döllenme evlilik içinde meydana geldiği için çocuğun mirasçı olması gerektiği belirtilmektedir (288).

Anne rahmine düşme anını kişiliğin başlangıcı olarak varsayan görüşe göre, mirasın açılması esnasında anne rahmine düşmüş bir cenin bulunmadığı için çocuk mirasçı olamayacaktır (312). Ancak, sadece anne rahmine düşmemesinden ötürü ölen kocaya babalık davasıyla bağlanan çocuğun, miras hakkından yoksun bırakılmasının eşitlik ilkesini ihlal edeceği de öne sürülmektedir (313). Kanaatimizce de eşitlik ilkesi ve çocuğun üstün yararı gözetilerek, ölüm veya boşanmadan 300 gün geçtikten sonra doğan çocuğun da babaya soybağı ile bağlanması ve mirasçı olabilmesi gerekir.

Doktrinde bir görüşe göre, homolog döllenme ölümden sonra yapılsa ve çocuk 300 gün geçtikten sonra doğsa dahi, çocuğun üstün yararı ilkesi kapsamında bir zamanlar evli olan çiftlerin dünyaya getirdikleri çocuklarının, soybağı kurulma, ölen babanın soyadını kullanma ve miras hakkından mahrum bırakılmaması gerektiği ifade edilmiştir (314). Başka bir görüş ise, ölümden sonra homolog döllenmeye Yönetmelikte belirli süre sınırlaması getirilmesi gerektiğini belirtmiştir (306).

Evlilik Dışı Yapay Döllenmede (Heterolog Döllenme) Soybağı ve Hukuki Sorunlar

Evlilik dışı döllenmede, evli olmayan çiftlerin üreme hücreleri döllendirilmektedir. Heterolog döllenmeden sonra dünyaya gelen çocuğun soybağının ne şekilde düzenleneceği belirsizdir. ÜYTE Yönetmeliğinde; ülkemizde heterolog döllenmeye izin verilmediği görülmektedir.

Bir şekilde heterolog döllenme yapılmış ve hamilelik neticesinde çocuk doğmuşsa, bu çocuğun soybağının belirlenmesi gerekmektedir. Bu durumda sperm ve yumurta nakillerinde değişik ihtimaller ve birden çok anne ve baba ortaya çıkabilmektedir. Soybağının tespitine bağlı olarak velayet hakkının kimde olacağı ya da birden çok anne ve babanın velayet hakkının ne şekilde belirleneceği çözülmesi gereken sorunlardandır. Hukuki anlamda bir çocuğun birden çok anne ve babası olamayacaktır (313). Bu bağlamda mantıklı çözümlerden birisinin, çocuğun velayetinin anne ve babalardan birine verilmesi ve diğer anne/babanın çocuğun bakım ve eğitim masraflarına katkı yapması ve onunla belli zamanlarda görüşmesinin temin edilmesi olduğu söylenebilir.

Bununla birlikte çocuk, evlilik birliği dışında doğduğu için doğrudan biyolojik anneye soybağı ile bağlanacaktır (TMK m.282/m.337). Baba ise tanıma ve babalık davası ile belirlenebilecektir. Öte yandan, bu durumda çocuğun, evlat edinme kurumunda olduğu gibi, tüm anne ve babalara mirasçı olabilmesi çocuğun üstün yararı ilkesi kapsamında ileri sürülmektedir (302).

Eşlerden birinin rızası bulunmadan yapılan heterolog döllenmede, doktorun ve üreme merkezinin kasti ya da ihmali eylemi varsa, hekimin ve üreme merkezinin cezai ve hukuki sorumluluğu meydana gelecektir. Heterolog döllenmeye eşlerden biri rıza göstermemişse, rıza göstermeyen eş evlilik birliğinin temelinden sarsıldığı gerekçesiyle boşanma davası açabilecektir (306).

Sperm bağışı: Bu bağış türü, heterolog döllenmenin en yaygın şekilde uygulandığı yöntemdir. Bir başka erkeğin spermi kullanılarak evli ya da evli olmayan kadının yumurtası döllendirilebilir. Bazı ülkelerde izin verilen sperm bankaları da heterolog döllenme amacına hizmet etmektedir (314).

ÜYTE Yönetmeliği EK-17 m.3'te; karı ve kocadan alınan üreme hücreleri ile bu hücrelerden meydana getirilen embriyoların, ÜYTE Yönetmeliğinde yer alan kural ve ilkeler haricinde, bulundurulması, kullanımı, nakli ve satılması yasak edilmiş ve yalnızca homolog döllenmeye dair tedavilerin tatbik edilebileceği yer aldığından Türk hukukunda sperm bağışının yasak olduğu görülmektedir (289). Ancak yasayla düzenlenmemiş bu yasağa karşın bu yöntemle doğan bir çocuğun öncelikle bir soybağına sahip olması eşitlik ilkesinin bir gereğidir. Ayrıca bu çocuk başka çocuklara tanınan hukuki statülere de sahip olmalıdır. Sperm bağışında bulunulan kadının evli olup olmadığına bakılarak iki olasılıktan söz edilebilir.

Evli bir kadının üreme hücreleri ile eşin dışında başka bir erkeğin sperminin kullanılması ile meydana getirilen embriyoların nakli neticesinde doğan çocuğun annesi doğuran kadın (TMK m.282/1), baba ise anne ile evli olan kişidir (TMK m.282/2). Bu durumda kocanın soybağının reddi davası açması durumu söz konusu olur. İsviçre ve İngiltere Medeni Kanunu'nda bu tür bir işleme rıza veren eşin daha sonra soybağını reddedemeyeceği hükmü yer almıştır. Ülkemizde eşin başka birinin spermiyle çocuk sahibi olması ahlaka aykırı olsa da, eş bu duruma rıza göstermişse TMK m.2 uyarınca kocanın kendi ahlaka aykırı davranışından yarar sağlamaması ve soybağının reddi davası açamaması gerektiği ileri sürülmektedir (311,312). Bu halde sperm bağışlayanın bir babalık iddiasının olamayacağı,

ancak sonradan çocuğun soybağını bilme hakkı kapsamında, soybağının reddi davası açabileceği belirtilmektedir (312,315).

Günümüz toplumsal koşullarında bu uygulamanın ahlaka ve kanuna aykırı olması sebebiyle geçersiz olduğundan kocanın verdiği rıza da hukuki olarak geçersiz hale geleceğinden ve TMK m.2'nin uygulanmasının heterolog döllenmenin tatbikine kanunen izin verilmesi anlamına geleceğinden, kocanın soybağının reddi davası açma hakkının engellenmemesi gerekmektedir (289,302). Bu halde, babanın çocuk ergin oluncaya kadar nafaka ödemesine karar verilmesi somut ve akılcı bir çözümdür. Başka bir erkeğin sperminin kocanın rızası olmadan kullanılması halinde kocanın daima soybağını reddetme hakkı vardır (298,311,315).

Kadın evli değilse, çocuğun babasının sperm bağışlayan olabilmesi mümkündür. Sperm bağışında bulunan erkeğin kimliğinin bilinmesini istemediği hallerde annenin babalık davası açma hakkı olmayacağı ancak çocuğun soybağını bilme hakkı kapsamında babalık davası açabileceği öne sürülmektedir (302). Bununla birlikte spermi bağışlayan erkek, tanıma yolu ile soybağını her zaman kurabilir. Tanımanın koşulları ise; çocuğun mevcut durumda soybağının olmaması ve çocukla genetik bir bağın bulunmasıdır (303). Çocuğun soybağı reddedilmişse, spermi bağışlayan kişi bu koşulları taşıdığından çocuğu tanıyabilir.

Her iki olasılıkta da annelik açısından bir sıkıntı yoktur. Döllenmede kadının kendi yumurtası kullanıldığından ve doğumu kadın gerçekleştirdiğinden anneyle soybağı doğumla kurulur (302,311).

Yumurta bağışı: Yumurta nakli, üreme yeteneği olmayan bir kadının rahmine, başka bir kadının yumurtasının nakledilmesi ve kocası veya başka birinin spermi ile döllendirilmesidir (302,306). Başkasının yumurtası ve kocanın spermi döllendirilip oluşan embriyo anneye nakledilebilir veya anne rahmine nakledilen yumurta ile sperm burada embriyo haline getirilir. Bu halde çocuğu dünyaya getiren biyolojik anne, üreme hücresini veren ise genetik annedir (315).

Ancak, doğumu yapan anneden kalıtsal özellik almayan çocuğun, genetik anneden yoksun kalması bir sorundur. Biyolojik anneyle değil de; genetik anneyle soybağı kurulduğunda, genetik anneyle evli kocanın da ikinci bir baba olması ihtimali ortaya çıkacaktır (289).

Yumurta bağışçısı evli değilse ikinci bir babanın bulunması gündeme gelmeyecektir. Bu çerçevede doğumun gerçekleşmesi halinde, aksi iddia ve ispat edilemeyen annelik karinesine ve doğuran kadınla birlikte yaşama öncelik verilerek soybağının biyolojik anne ile

kurulması uygundur (315). Aksi yöndeki görüş, doğacak çocukların sağlığını öncelemekte, yasa gereği birbirleriyle evlenmemesi gereken bireylerin evlenme tehlikesi olduğunu ve nesebin kan bağına göre genetik anne ile kurulması gerektiğini öne sürmektedir (312).

DNA incelemesi gibi yöntemler sayesinde sadece baba tarafından açılabilen soybağının reddi davası ile tanıma hakkının, anne tarafından da kullanılması gerektiği ileri sürülmektedir (306) ve Yargıtay'ın görüşü de bu doğrultudadır. Bu şekilde biyolojik anne ve çocuğun, soybağını reddetme imkanı olurken, genetik anne de çocuğu tanıyabilecektir. Çocuğun; doğuran anne ile olan soybağını reddetmesi ve genetik annenin nesebine girme isteği hukuki olarak korunmalıdır (289,315). Bununla birlikte, çocuğun üstün yararı ilkesi uyarınca bir çocuğun birden fazla annesinin olması da olanaklı olmalıdır (302). Bu halde, velayet hakkının biyolojik annede kalması, fakat genetik annenin de bakım ve gözetim yükümüne katılması ve çocukla belirli zamanlarda görüşmesi gerekmektedir. Yine, çocuğun üstün yararı ilkesi uyarınca çocuğun her iki anneye de mirasçı olmasına ilişkin hukuki düzenlemeler yapılmalıdır.

Embriyo bağışı: Embriyonun bağışı söz konusu olduğunda ortaya daha karmaşık sorunlar çıkmaktadır (306). Burada annenin evli olup olmamasına göre farklı olasılıklar gündeme gelmektedir. Ancak, anne evli olsun veya olmasın embriyo bağışı ile çocuk sahibi olma, doğum öncesi evlat edinme şeklinde kabul edilmektedir (312).

Embriyonun nakledildiği kadın evli değilse; anne doğuran kadın olacak ve yumurta bağışçısı genetik annenin de hukuki olarak anneliğinin tanınıp tanınmaması sorunu söz konusu olacaktır. Baba açısından da; yumurta bağışçısı evli değilse, tek bir baba olasılığı olacaktır o da embriyoyu oluşturan spermin sahibidir. Bağışlanan embriyoyu oluşturan yumurtanın sahibi evli ise iki baba olasılığı gündeme gelecektir ki bunlar; genetik annenin kocası ve spermin sahibidir.

Embriyonun nakledildiği kadın evli ise, çocuğun yine iki annesi olacak iken; baba olasılığı üç tane olacaktır. Bunlar; biyolojik annenin eşi, genetik annenin eşi ve sperm sahibidir. Bu olasılıklarda, soybağı sorunları başkasının sperminin kullanılması ve başkasının yumurtasının kullanılmasında bahsettiğimiz şekildedir (289).

Taşıyıcı annelik: Taşıyıcı annelik, bir kadının evli bir çiftle yaptığı anlaşma gereği, doğumdan sonra çocuğu talep eden çifte ya da bir kadına vermek üzere karnında taşımasına denir (313). Şayet taşıyıcı anne, bu anlaşma karşılığında bir ücret alıyorsa kiralık anne, eğer bir ücret almıyorsa ödünç anne şeklinde tanımlanır. Eğer taşıyıcı anne, embriyonun meydana getirilmesinde kendi yumurtasını kullandırmışsa hem biyolojik hem de genetik anne olacaktır.

Çocuğu olmayan evli kadının kocasının, evlilik birliği sürerken başka bir kadın ile cinsel ilişkiye girerek doğacak çocuğu evlilik birliği içinde doğmuş gibi kabul ederek doğuran kadından (kuma) istemesi, genel olarak uygulanan bir yöntemdir (302).

Taşıyıcı annelik sözleşmeleri, ABD'de Florida, Arkansas ve Nevada gibi bazı eyaletlerde geçerli iken, Kentucky, Arizona ve Utah gibi eyaletlerde de geçersiz kabul edilmiştir (316). Fransa ve Almanya'da da taşıyıcı annelik yasaktır.

Taşıyıcı annelikte soybağı ve hukuki sorunlar: Türk hukukunda taşıyıcı annelik geçersiz kabul edilmektedir. ÜYTE Yönetmelik m. 20/4 ve m. 20/5 uyarınca eşlerden alınan sperm ve yumurtalar ile elde edilen embriyoların hangi maksatla olursa olsun başka adaylarda kullanılması yasaklanmıştır. Taşıyıcı annelik sözleşmeleri de emredici düzenlemeler karşısında kanuna, kişilik haklarına, ahlaka ve adaba aykırı olduğundan geçersiz kabul edilmiştir (312,317). Türk Hukukunda doktrinde; taşıyıcı annelik sözleşmesinin soybağı, miras ve kişisel verilerin korunması alanlarında yasal düzenlemeler yapılmak suretiyle serbest bırakılmasının daha faydalı olacağı ifade edilmektedir (318). Bununla birlikte, bir kadının rahminin hamileliğe elverişli olmaması sebebiyle bir diğer kadının doğacak çocuğu rahminde taşımasına, homolog döllenme yoluyla yapılmak koşuluyla izin verilmesi gerektiği de ileri sürülmektedir (306).

Evli çiftlerin sperm ve yumurtaları kullanılarak in-vitro nakil yöntemi ile taşıyıcı anne rahmine nakli olanaklıdır. Bu halde genetik anne, yumurta sahibi olan ve çocuğu doğumdan sonra isteyen anne olmaktadır. Taşıyıcı anne ise biyolojik anne olup, taşıyıcı anne evli ise kocanın babalığı da gündeme gelecektir. Bu durumda çocuğun soybağının doğuran anne mi yoksa genetik anne mi olduğu tartışılabilir. TMK m.282'deki hüküm değiştirilmediği sürece, çocuğu doğuran kadın anne olarak kabul edildiğinden ve soybağı sahih olmayan çocuğun bile annesi doğuran kadın olduğundan biyolojik anne ile soybağı kurulacağı söylenebilir (300).

Taşıyıcı anne rahmi, heterolog döllenmede in-vivo veya in-vitro embriyo nakli ile çocuğun doğması için kullanılabilir. Bu durumda, kiralık annelik gündeme gelir. Evli olmayan kadının üreme hücreleri ile başka bir erkeğin üreme hücresinin kullanılması, evli kadının üreme hücreleri ile başka bir erkeğin üreme hücresinin kullanılması ve gerek başkasının yumurtası gerekse başkasının sperminin kullanılması vasıtasıyla meydana getirilen embriyonun taşıyıcı anne rahmine nakli halinde çok karmaşık soybağı sorunları meydana gelebilecektir (300). Bilhassa başkasının spermi ile başkasının yumurtasının kullanılması halinde biyolojik, genetik ve gönüllü anne olmak üzere üç anne adayı ortaya çıkmaktadır.

Hatta bu anne adaylarının tümünün evli olması halinde üç baba adayı yanında spermi kullanılan şahıs da dördüncü baba adayı olarak ortaya çıkacaktır.

Kiralık annelik durumunda, doğum ve hamilelik halleri dikkate alınarak annenin doğuran kadın olduğu ve bu durumun aksi ispat edilemez bir karine olduğu ileri sürülmüştür (313,315). Yukarıda belirtildiği gibi, kiralık annelik sözleşmeleri hukuka ve ahlaka aykırılık sebebiyle geçersiz kabul edilmektedir.

Kiralık annenin evli olması durumunda çocuk TMK m.285 kapsamında evlilik birliği içinde doğmuş olacağından sahih nesepli kabul edilecektir (300). Bununla birlikte çocuğun üstün yararı ilkesi kapsamında, çocuğun tüm annelere mirasçılığının tesis edilmesini, evlenme yasağının getirilmesini ve çocuğun verileceği annenin aile mahkemesince tespit edilmesi gerektiği öne sürülmüştür (298,311). Mevcut düzenlemelere göre, eşlere ait üreme hücrelerinden embriyo olan ve kiralık anneden doğan çocuk açısından, doğuran kadın anne olduğundan, üreme hücrelerinin sahibi çifte soybağının bağlanması mümkün değildir (300).

Yine kiralık annelikte kadının yumurtasının olmaması, hamileliği sürdüremeyecek ve doğum yapamayacak halde olmasından ötürü, kocaya ait spermin üçüncü bir kadına ait yumurta ile döllenmesi ve kiralık anneye yerleştirilmesi halinde, TMK'ya göre çocuğu doğuran kadının anne olarak kabul edilmesi gerekmektedir (300). Bu durumda hukuken çocuğun istem sahibi kişiye soybağı ile bağlanması mümkün değildir.

Yedek/genetik annelikte de taşıyıcı annenin yumurtası kullanılmaktadır. Bu halde, taşıyıcı anne, gerek genetik gerekse biyolojik anne olurken, dünyaya gelen çocuğu talep eden anne de gönüllü anne olacaktır. Bu durumda taşıyıcı anneyi merkeze alan bir soybağı çözümü daha isabetli kabul edilmektedir (312). Ancak, tüm bu olasılıklarda çocuğun üstün yararı ilkesi uyarınca birden fazla anne ve babanın kabul edilmesi, çocuğun velayetinin çocuğu doğuran anneye verilmesi, çocuğun tüm annelerinin mirasçısı olması ve evlenme yasağının getirilmesi olanaklı olabilmelidir (289).

Bu ihtimallerde taşıyıcı veya kiralık anneden doğan çocuğun, talep sahibi anne ve babaya soybağı ile bağlanması için genetik baba ve talep sahibi annenin evlat edinmesi gerektiği ileri sürülmüştür (300,308).

YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİNDE MİRASÇILIK VE HUKUKİ SORUNLAR

Mirasta hak sahibi olmak yani mirasçı olmak, yasaya veya miras bırakanın irade ve isteğine dayanır. Yasal mirasçı, mirasçılık sıfatını, miras bırakanın iradesine göre değil,

doğrudan kanuni düzenlemeden alan kişidir. Bu kapsamda yasal mirasçılar; miras bırakanın alt soyu, üst soyu, eşi ve devlettir.

Türk Medeni Kanununda yer alan miras hukuku sistemine göre, kural olarak mirasçılık, soybağına dayanmaktadır. Ölenin kanından gelen kişinin mirasçı olabilmesi için, kan bağı yani genetik bağın bulunması yeterli değildir aynı zamanda bu bağın hukuki anlamda da tanınmış olması gerekir (300). Çocuğun anne ve babasına mirasçı olabilmesi için yasayla veya dava yoluyla soybağının kurulması gerekmektedir.

Yardımcı Üreme Tekniklerinde Mirasçılık

ÜYTE yöntemleri ile dünyaya gelen çocukların sperm, yumurta ve embriyo sahibi kişilere mirasçı olabilmesi için çocukla aralarında soybağının kurulması gerekmektedir. Bu kişiler ile çocuk arasında genetik bağın olması yanında bu genetik bağın hukuk düzeni tarafından da tanınması gerekmektedir (319). Dünyaya gelen çocuğun soybağı tespit edildikten sonra mirasçılık sıfatı ortaya çıkar.

Evlilik birliği içindeki eşlerin üreme hücreleriyle yani homolog döllenme ile dünyaya gelen çocuk, diğer çocuklardan farklı olmayıp, doğumla çocuğun hem anne hem de babaya soybağı kurulur ve çocuk mirasçı olur (300). Ayrıca, evliliğin sona ermesinden başlayarak üç yüz gün içinde doğan çocuğun babası da kocadır (TMK m.285/1) ve çocuk bu durumda da doğrudan kocanın mirasçısı olur.

Evlilik birliği dışında doğan çocuk, doğum dolayısıyla annesi ve onun hısımlarına karşı soybağı ile bağlanacaktır. TMK m.495 uyarınca çocuk, kendi annesi ve annesinin hısımlarına yönelik soybağı sahih olan çocuklar gibi mirasçı olur. Bu durumda çocuğun babasının mirasçısı olabilmesi için çocuk ile baba arasındaki soybağı ilişkisinin kurulması gerekmektedir. Çocuk ile sperm sahibi yani genetik baba arasında soybağı ilişkisinin yasa ile (TMK m.285) kurulamadığı hallerde baba ve çocuk birbirlerine mirasçı olamazlar. Ancak, çocuk doğduktan sonra anne ve babanın evlenmesi, açılan babalık davası sonucunda mahkeme kararı veya tanıma gibi idari yoldan soybağının düzeltilmesi ile çocuk soybağına sahip olacağından, babasına karşı mirasçı olur (300). Çocuğun nesebinin reddedilmesi durumunda, genetik babanın çocuğu tanıması veya babalık davası açılarak baba ile çocuk arasında kurulan soybağı ile çocuk, soybağı sahih olan çocuklar gibi mirasçı olur (TMK m.498). Bu nedenle, evlilik içi ve evlilik dışı çocuk arasında mirasçı olmak açısından bir fark kalmamıştır. Çocuk ile baba arasında soybağı ilişkisinin kurulması yeterli olacaktır (300).

Eşlerden alınacak üreme hücrelerine ilişkin olarak soybağı ve dolayısıyla mirasçılığı etkileyecek bir hüküm ÜYTE Yönetmeliğinde yer almıştır. Yönetmelik m.20/4'e göre eşlerden alınan sperm ve yumurtaların dondurularak saklanması durumunda, üreme hücresi kendisinden alınan eşin talebi, eşin ölümü ya da yıllık protokolün yenilenmemesi neticesinde, üreme merkezi müdürlüğü tarafından oluşturulacak komisyonca tutanakla yok edilir. Bu hükümde örneğin ölen eşin vasiyette bulunması gibi hallere ilişkin bir düzenleme bulunmamaktadır (289).

Dondurulmuş Embriyolarda Mirasçılık

Dondurulmuş embriyolarda, eşlerin evlilik birliği devam ederken uygun şekilde bu embriyoların çözülmesi, evli olan kadının rahmine nakledilmesi ve çocuğun doğumu halinde, bir sorun yaşanmayacak ve çocuk, evlilik birliği içinde doğmuş olacağından eşlerin mirasçısı olacaktır.

Alman, İsviçre ve Türk hukukunda (İsviçre MK m.545, TMK m.583, Alman MK § 2101) miras bırakanın ölümünden önce elde edilmiş, ancak henüz ana rahmine nakledilmemiş bir embriyonun bulunması veya miras bırakanın ölümünden sonra da kullanılmasına izin verdiği spermlerin bulunması ve kullanılması durumunda sağ doğan çocuğun yasal mirasçı olup olamayacağına dair açık bir hüküm bulunmamaktadır. Bu hukuk düzenlerinde; gelecekte doğacak bir kişinin sadece iradi mirasçı olmasına olanak tanınmıştır (320).

Eşlerin üreme hücrelerinden elde edilerek dondurulmuş embriyolarda, kocanın ölmesi veya eşlerin boşanması halinde bazı sorunlar ortaya çıkmaktadır. Yönetmelik m.20/5'e göre, eşlerden alınan fazla embriyoların dondurularak saklanması durumunda eşlerin birlikte istemi, boşanması ya da eşlerden birinin ölümü veya kararlaştırılan sürenin sonlanması neticesinde embriyolar, üreme merkezi müdürlüğü tarafından oluşturulacak komisyonca tutanakla yok edilir. Ancak, eşlerden birinin ölümünden sonra kasti ya da ihmali olarak üreme hücreleri ve embriyonun kullanılarak homolog döllenmenin yapılması sonucu bir çocuk doğarsa, bu çocuğun soybağının ölen kişiyle tesis edilip edilmeyeceği ve bu şahsın mirasçısı olup olamayacağı tartışmalıdır (289).

Daha önce de belirtildiği üzere, ölüm ya da boşanmanın üzerinden 300 gün geçmeden önce doğan çocuğun soybağı, babalık karinesi nedeniyle çocukla kurulmalıdır ve çocuk ölenin mirasçısı olmalıdır. Bu konudaki karşıt görüş, ölen eşin, ölümüyle birlikte çocuk yapma yeteneği ve spermi üzerindeki tasarruf yetkisini kaybettiği, şahsın ölümü öncesinde embriyo ana rahmine konulmadıkça ve tam-sağ doğum koşuluyla kişilik kazanmadıkça ölen koca ile

doğacak çocuk arasında soybağının kurulamayacağı ve dolayısıyla çocuğun mirasçı olamayacağı belirtilmiştir (312). Kanaatimizce bu durumda 300 günlük süre geçmediğinden ölen baba ile çocuk arasında soy bağı kurulabilecek ve çocuk mirasçı olabilecektir. Kaldı ki çocuğun üstün yararı ilkesi gereğince, çocuk ile sperm sahibi ölen koca arasında soybağı kurulmalı ve çocuk, kocanın yasal mirasçısı olmalıdır (311).

Doğumun kocanın ölümünden 300 gün geçtikten sonra meydana gelmesi durumunda, babalık davası yoluyla çocuk ile ölen koca arasında soybağı kurulabilir (302). Ancak, mirasın açıldığı anda henüz döllenmiş veya anne rahmine düşmüş bir cenin bulunmadığı için dünyaya gelen çocuğun miras hakkının bulunmayacağı ileri sürülmüştür (312). Doğan çocuğun, ölen babanın mirasçısı olup olmadığına ilişkin olarak kişiliğin başlangıcını döllenme anı olarak kabul eden görüşe göre, döllenme evlilik içinde meydana geldiği için çocuğun ölenin mirasçısı olması gerekmektedir (288). Bu görüş, İsviçre Medeni Kanunu'nda da kocanın ölmesinden itibaren 300 gün sonra doğan çocuğun, babalık karinesinden faydalanabilmesi için, döllenmenin kocanın ölümünden önce gerçekleştiğinin ispat edilmesi gerektiği şeklinde düzenlendiği, bu hükümden ilham alarak TMK'da soybağı ve kişiler hukukunun düzenlendiği bölümlerin, gerek doğal gerekse yapay döllenmeyi kapsayan hükümlerinde döllenme anının esas alınması gerektiğini ileri sürmektedirler (311).

Kişiliğin başlangıcını ana rahmine düşme anı olarak kabul eden görüş ise, mirasın açılması esnasında ana rahmine düşmüş bir cenin bulunmadığı için çocuğun mirasçı olmaması gerektiğini belirtmektedir (312). Ancak, ana rahmine düşmediğinden ötürü babalık davasıyla ölen kocaya soybağı ile bağlanan çocuğun, miras hakkından yoksun bırakılmasının eşitlik ilkesine aykırı olacağı belirtilmiştir (313).

Türk hukukunda; dondurularak saklanmış embriyonun yahut spermin kullanımına izin veren bir ülkede kocanın ölümünden sonra embriyonun transferi sonucunda doğan çocuğun hukukî durumu dava konusu olmuştur (320). Davada evli olan Bay D ile Bayan E evlilik birliği içerisinde çocuk istemekte olup, çift 2003 yılında Londra'daki bir hastaneye ÜYTE tedavisi için başvurur. Bay D'nin testis dokusunda canlı sperm bulunur ve bunlar dondurularak saklanır. Bay D; doldurduğu saklama formundaki "*Ölümünüz ya da bitkisel hayata girmeniz durumunda spermlerinizin kullanılmasına izin veriyor musunuz*?" sorusuna evet yanıtı vererek, öldüğünde spermleri kullanacak kişi bölümüne de eşi Bayan E'nin adını yazar. Bay D hastane çıkışı eşinden, başına kötü bir şey gelirse spermleri kullanacağına ilişkin söz vermesini ister. Bay D ile Bayan E Türkiye'ye dönerler. Bay D trafikte tartıştığı Bay M'nin kurşunlarına hedef olup 16.08.2003 yılında yaşamını kaybeder. Bu olaydan sonra

Bayan E, dondurulmuş spermleri kullanmak üzere eşi D'ye verdiği söz üzerine Londra'ya gider. Bu dondurulmuş spermlerden elde edilen embriyolar Bayan E'nin rahmine nakledilir. Babasının ölümünden itibaren 305 gün sonra tam ve sağ doğan kız çocuğuna A.D. adı verilir. Daha sonra Bakırköy 5. Sulh Hukuk Mahkemesi'ne mirasçılık belgesinin iptali ve yeni mirasçılık belgesi verilmesi için dava açılır (Dosya No: 2004/778 Karar No: 2008/548). Davacı Bayan E; eşinin 16.08.2003 yılında öldüğünü, Bakırköy 3. Sulh Hukuk Mahkemesi'nin o dönemin nüfus kayıtlarını göz önüne alarak mirasçılık belgesi düzenlediğini, miras bırakanın kendisinden sonra doğan kızının o tarihlerde nüfus kayıtlarında bulunmaması sebebiyle mirastan kendisinin ve miras bırakanın kardeşlerinin pay aldığını, fakat kızının nüfusa kaydedildiğini ve bu sebeple de doğumdan daha önce düzenlenen mirasçılık belgesinin iptali ile yenisinin düzenlenmesini talep etmiştir. Aynı zamanda Asliye Hukuk Mahkemesi'ne de babalığın tespiti davası açıldığı ve ölen Bay D'nin A.D.'nin babası olduğuna Yargıtay incelemesinden geçerek E. 2004/667 K. 2006/331 sayılı kararı ile karar verildiği belirtilmiştir. Mahkeme, A.D.'nin miras bırakanın kızı olması sebebiyle davayı kabul etmiş, önceden düzenlenmiş mirasçılık belgesini iptal etmiş ve A.D.'nin de mirasçılığına karar vermiştir. Anılan mahkeme kararında spermlerin miras bırakanın ölümünden sonra kullanılması sonucu sağ ve tam doğan çocuğun mahkemece mirasçılığının kabul edildiği anlaşılmaktadır. Ancak, bu karar Yargıtay incelemesinden geçmeksizin kesinleşmiştir (320).

Kanaatimizce de kocanın ölümünden sonra 300 gün içinde doğan çocuk için babalık karinesi işletilmeli ve çocuğun babası ölen koca olmalıdır. Kocanın ölümünden 300 gün sonra doğan çocuğun babalık davası ile soybağının ölen koca ile kurulması sağlanmalıdır. Ancak yukarıda Bakırköy 5. Sulh Hukuk Mahkemesinin kararında olduğu gibi bu 300 günlük süre katı olarak uygulanmamalı ve 305 gün gibi birkaç günlük gecikme sebebiyle dünyaya gelen çocuk haklarından yoksun bırakılmamalıdır (302,306). Miras hukukunda çocuğun üstün yararı ilkesi uyarınca dünyaya gelen çocuğun ölen kocaya mirasçı olması temin edilmeli, kocanın ölümünden 300 gün sonra dünyaya gelen çocuk babalık davası ile soybağı açısından ölen kocaya bağlandıktan sonra, kocanın ölümünden evvel ya da sonra rahme nakledilip nakledilmediğine bakılmaksızın ölen kocaya mirasçı olabilmelidir. Zira günümüzde DNA incelemeleri çok büyük oranda babayı belirleyebilmekte ve bu incelemeler artık çok kolay şekilde yapılabilmektedir. Kaldı ki, daha önce belirttiğimiz üzere annenin olası diğer mirasçıları mirastan yoksun bırakmak için ölümden sonra homolog döllenmeyi seçmesi halinde dahi dünyaya gelen çocuğun miras hakkı korunmalı ve bu durumda Yönetmeliğe ve

ahlaka aykırı eylemde bulunan doktorun ve annenin sorumluluğuna gidilerek üst zümre mirasçıların zararları giderilmelidir (289,302).

YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİNİN UYGULANMASININ TIBBİ MÜDAHALE OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Tıbbi müdahale, tıp mesleğini yerine getirmeye yetkili kişi veya kişiler tarafından doğrudan ya da dolaylı tedavi amacına yönelen tüm faaliyetlerdir (321-323). Bu faaliyetler; kişilerin bedensel, ruhsal, fiziksel bir hastalığını ya da eksikliğini tanılamak ve tedavi etmek, bunun olanaksız olduğu hallerde olumsuz etkileri asgari düzeye indirmek için tedaviler ile ağır cerrahi müdahalelere kadar geniş bir yelpazede bulunmaktadır (322,323). ÜYTE Yönetmelik m.4/ğ'de üremeye yardımcı tedavi kavramı "*Anne adayının yumurtası ile kocanın sperminin çeşitli yöntemlerle döllenmeye daha elverişli hale getirilerek, gerektiğinde vücut dışında döllenmesini sağlayıp, gametlerin veya embriyonun anne adayına transferini kapsayan ve modern tıpta bir tıbbi tedavi yöntemi olarak kabul edilen uygulamaları, ifade eder.*" şeklinde tanımlamıştır. Bu tanımda ÜYTE'nin tıbbi müdahale olma özelliği açıkça belirtilmiştir (289).

Tıbbi müdahalenin hukuka uygun olmasının koşulları; tıp biliminin objektif verileri çerçevesinde hareket edilmesi, tıp mesleğini icra etmeye yetkili kişi tarafından yapılması, hastanın ayrıntılı olarak aydınlatılması ve bu aydınlatma bağlamında (aydınlatılmış) rızasının alınması ve doğrudan veya dolaylı tedavi amacına yönelik faaliyette bulunulmasıdır (289).

Tıbbi müdahalenin hukuka uygun yapılması için, yasayla yetkili kılınmış bir kişi olan hekim tarafından yürütülmesi gerekmektedir. 1219 sayılı Tababet ve Şuabatı Sanatlarının Tarzı İcrasına Dair Kanun ve Türk Tabipleri Birliği Kanunu'nda hekim olabilmek için aranan koşullardan birincisi Türk vatandaşı olmaktır. İkinci koşul, tıp fakültesini bitirmek ve diplomayı Sağlık Bakanlığı'na tasdik ve tescil ettirmektir. Üçüncü koşul, TTBK m.7'de öngörüldüğü biçimde serbest şekilde çalışacak hekimlerin tabip odasına kaydolmasıdır. ÜYTE Yönetmeliğinde üreme merkezlerinin açılma ve çalışma koşulları ayrıntılı şekilde düzenlenmiştir.

Tıbbi müdahalenin hukuka uygun olması için hekimin bilimsel kurallara ve genel kabul görmüş ilkelere göre tedavi yürütmesi gerekmektedir. Bu kapsamda uygulanabilecek bir ÜYTE yönteminin daha önce denenmemiş olması ya da denense de genel kabul görmüş tedaviye göre fazla riskli olması ve buna rağmen uygulanmaya çalışılması tıbbi müdahaleyi hukuka aykırı hale getirecektir (324). Ayrıca, tıbbi müdahalenin doğrudan veya dolaylı tedavi

amacını taşıması yani bir hastalığı önlemek, iyileştirmek ve hastalığın oluşturduğu acıları yok etmek için yapılması gerekmektedir (Tıbbi Deontoloji Nizamnamesi m.13/3). Tıbbi müdahale, tedavi amacını taşımazsa hukuka aykırı olur. Örneğin estetik müdahaleler doğrudan tedavi amacını taşımasada, kişinin fiziksel görüntüsünde kendisini rahatsız eden durumları ona göre güzelleştirdiği için dolaylı tedavi amacı taşımaktadır (325).

Tıbbi müdahalenin hukuka uygun olmasını sağlayan rızanın (onam) ön şartlarından birisi de aydınlatma yükümlülüğüdür. Aydınlatma yükümlülüğüne ilişkin genel bir hukuk kuralı yoktur. Bu yükümlülüğün dayanağının Anayasanın 17. maddesinden çıkarılan "*insanın kendi geleceğine yönelik karar verme hakkı*" olduğu belirtilmektedir (326). Yine TMK m.23 ve 24'te kişiliğin korunmasına ilişkin düzenlemeler de bu yükümlülüğün dayanağını oluşturmaktadır. Kişinin kendi geleceğine yönelik karar verme hakkı ve vücut bütünlüğünün korunması hakkını kullanabilmesi için, karar vereceği ÜYTE yöntemlerine ilişkin olarak her yönüyle aydınlatılmış olması gerekmektedir. Yine Hasta Hakları Yönetmeliği m.15'de aydınlatma yükümlülüğü düzenlenmiş ve bu maddeye göre; hasta, sağlık durumunu, kendisine uygulanacak olan tıbbi işlemleri, bunların faydaları ve muhtemel zararları konusunda sözlü veya yazılı olarak bilgi isteme hakkına sahiptir (326). Yine 2238 sayılı Organ ve Doku Alınması, Saklanması, Aşılanması ve Nakli Hakkında Kanun m.7'de doktorların organ bağışçısını aydınlatma yükümlülüğü düzenlenmiştir.

Yargıtay kararlarında, kişinin kendisine yapılacak müdahalelerde ayrıntılı şekilde aydınlatılmış olması gerektiği, hastanın rızasının geçerli olabilmesi için kişinin sağlık durumunu, üremeye yardımcı tedaviye ilişkin gerçekleştirilecek müdahaleyi, bu müdahalenin etki, riziko ve sonuçlarını tüm detaylarıyla bilmesi, bu konuda yeteri kadar aydınlanması ve baskı altında iradesini açıklamaması gerektiği belirtilmektedir (289). Hatta Yargıtay, bu müdahaleye hastanın onay verdiğini, işlemi yapan hekim ve hastanenin kanıtlamakla yükümlü olduğunu belirtmektedir (Y 3. HD, E.2020/5809, K.2021/7071, T.23.6.2021). Yargıtay kararlarında, özellikle ÜYTE merkezlerinin yanlış uygulamaları sonucu davacının üreme yeteneğini kaybettiği, buna ilişkin tazminat davalarının açıldığı ve genelde bu merkezlerde tedavi uygulanan kişilerden aydınlatılmış rıza alınmadığı görülmektedir.

Aydınlatmanın şekli konusunda bir şekil öngörülmesede ispat kolaylığı açısından yazılı şekilde yapılması daha isabetli olacaktır (322,323). Yönetmelik m.19/2 uyarınca ÜYTE merkezine başvuran eşlere bilgilendirilmiş muvafakat formu imzalatılır. Bu formda yapılacak tedavinin ne tür işlemleri içerdiği, hangi tarihte önerildiği, eşlerden hangisinin uygun olduğu, tedavi süreçleri, kullanılan yöntemin teknik ayrıntıları, dünyada başarı oranı, tehlikeleri,

ortaya çıkabilecek komplikasyonları, ücreti ve başarısızlık halinde uygulanabilir diğer seçenekler yer alır. Eşler bu muvafakat formunu el yazıları ile *"sözlü ve yazılı olarak çoğul gebelik ve başarısızlık durumu da dâhil her konuda uygulama ile ilgili yeterli bilgilendirildim"* ifadesini yazarak imzalayacaklardır (289).

Eşlerin tıbbi müdahale hakkında aydınlatılmaktan vazgeçmesi, geçersizdir. Bu müdahaleler eşler açısından hayati önemde olabilmekte ve geri dönülemez sonuçlara yol açabilmektedir (327). Zira TMK m.23 uyarınca hiç kimse temel hak ve özgürlüklerini hukuka aykırı şekilde sınırlayamayacağı gibi hak ve fiil ehliyetinden kısmen dahi olsa vazgeçemez (323).

ÜYTE yöntemlerinin hukuka uygun olması için gereken iki özel şart bulunmaktadır. Bunlardan birincisi, Yönetmelikte belirtildiği üzre evli eşlerin üreme hücrelerinin kullanılması, yani homolog döllenmenin yapılmasıdır. Donör kullanılması ve donör aracılığıyla embriyo elde edilmesi yasaklanmıştır (328).

ÜYTE yöntemlerinin uygulanmasının hukuka uygun bir tıbbi müdahale olarak kabul edilebilmesi için gereken ikinci özel şart ise Yönetmelik m.26'ya göre, hamile eşin ve çocuğun sağlığının hamilelik sırasında takip altında tutulması, çocuğun sağlıklı bir biçimde doğmasının sağlanması ve bunun için gereken tedbirlerin alınmasıdır (289).

TÜP BEBEK MERKEZLERİNİN HUKUKİ SORUMLULUK HALLERİ

Alman ve Avusturya hukuklarında hasta ile hekim arasındaki ilişki hizmet sözleşmesi olarak tanımlansada, Türk hukukunda bu görüş azınlıkta kalmaktadır (289). Doktrinde çoğunlukta olan görüş, hekim ile hasta arasındaki sözleşmenin vekâlet sözleşmesi olduğu yönündedir. Vekâlet sözleşmesinde vekil, müvekkile karşı iş görme edimi üstlenmektedir. İş görmenin konusunu; hukuki işlemler ve hukuki işlem benzeri fiillerin yanı sıra maddi fiiller de oluşturmaktadır (329,330). Yargıtay da, hekim ile hasta arasındaki ilişkinin vekâlet ilişkisi ve dolayısıyla vekâlet sözleşmesi olduğuna karar vermiştir (Y 3. HD, E.2020/7776, K.2020/7692, T.10.12.2020). Bununla birlikte, Yargıtay estetik amaçlı tıbbi müdahalelerin eser sözleşmesi niteliğinde olduğunu kabul etmektedir (Y 15. HD, E.2020/1808, K.2020/2925, T.9.11.2020). TBK m.470'te yer alan eser sözleşmesinde; yüklenici bir eser yapmayı, iş sahibi de bunun karşılığında bir bedel ödemeyi üstlenmektedir (324,331).

Homolog döllenme yapılarak embriyo meydana getirilmesi ve meydana getirilen bu embriyonun transferi için yapılan tıbbi müdahale sözleşmeleri, vekâlet sözleşmesi şeklinde tanımlanmaktadır (289,301). Elbette hekimin bu sözleşmede kesin bir netice taahhüdünde

bulunması mümkün değildir. Doktrinde bu sözleşmelerin kendine özgü yapısı bulunduğu da öne sürülmüştür. Çünkü gelişen teknoloji ile doğacak çocuğun cinsiyeti ve genetik özelliklerine ilişkin, eşlerin somut taleplerine cevap verebilmek mümkün olduğundan tek başına vekâlet sözleşmesinin bunu karşılayamayacağı ifade edilmiştir (328). Yönetmelik'te cinsiyet ve gen özelliklerinin ayıklanması durumu, zorunluluk halinde izin verilen durumlardan biri olarak kabul edilmektedir.

Öte yandan, gen analizlerinin verileriyle tedaviye başlayan hekimin, bu analizleri yanlış değerlendirmesi neticesinde üreme hücrelerinin döllenmesi ile ilgili ya da meydana getirilen embriyoya ilişkin yaptığı kusurlu tıbbi müdahalenin vekâlet sözleşmesi kapsamında kaldığı belirtilmektedir (301,306).

Yukarıda açıkladığımız üzre, eşlerin üreme hücreleri ve embriyolarının saklanmasına ilişkin eşler ve üreme merkezleri arasında yapılan sözleşmenin, bu varlıklar eşya olmadığından saklama sözleşmesi olamayacağı, belki vekâlet sözleşmesi hükümlerinin uygulanabileceği kanaatindeyiz. Hekimin vekâlet sözleşmesi kapsamında, teşhis koyma ve tedaviyi yürütme borcunun bulunduğu, saklama işlemleri ile uyuştuğu oranda yardımcı kişilerin kullanılabileceği, yine hekimin bu işlemlere ilişkin sır saklama ve özen borcu bulunduğu görülmektedir. Hekimin ayrıca kayıt tutma, ÜYTE yöntemlerine ilişkin aydınlatma ve muhatapların rızalarını alma, üreme hücreleri ve embriyoların Yönetmelik'te belirtilen şartlarda saklanması ve gerekli hallerde eşlere bilgi verme borçları da bulunmaktadır. Hekimin hukuka aykırı fiillerinden kaynaklanan cezai sorumluluğu bulunmaktadır. Ayrıca, somut olayın özelliklerine göre vekâletsiz iş görme hükümlerinin de uygulanması mümkündür.

Yargıtay, vekâlet sözleşmesi kapsamında hekimin ve meslek alanı olan hastanenin içindeki kusurun hafif de olsa, hekim açısından sorumluluk doğurduğunu kabul etmektedir (Y. 3. HD, E.2020/7776, K.2020/7692, T.10.12.2020).

YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİNE İLİŞKİN YARGI KARARLARI

AİHM, Evans ve Birleşik Krallık davasına (Başvuru No: 6339/05, T.10.4.2007) konu olan olayda; hastaya over kanseri teşhisi konulmuş, çocuk sahibi olmak isteyen hasta, overleri alınmadan önce, nişanlısı ile bir ÜYTE kliniğine başvurmuş, alınan yumurtalarla altı adet embriyo oluşturulmuş ve bunlar daha sonra embriyo transferi yapılmak üzere dondurulmuştur. Daha sonra hastanın ayrıldığı nişanlısı bir çocuğun duygusal ve malî yükümlülüğünü taşımak istemediğini ve babalık yapmayacağını belirterek dondurulmuş

embriyoların kullanılmasına izin vermemiştir. AİHM, embriyoların imha edilmesini sözleşmenin yaşam hakkını düzenleyen maddesine aykırı bulmamış ve embriyoların yaşam hakkının bulunup bulunmadığı sorununu ülkelerin takdir hakkına bırakmıştır. Bu davada Birleşik Krallık kanunları gereğince; embriyonun bağımsız bir menfaati ya da hakkı olmadığı, bu nedenle yaşam hakkından bahsedilemeyeceği açık olduğu için başvuru yaşam hakkını düzenleyen AİHS m.2 kapsamında reddedilmiştir.

Mahkeme özel hayatın, kişinin fiziksel ve sosyal kimliğini de içeren bireysel özerklik, gelişim, başka insanlarla ilişki kurma ve kişiliğini geliştirmeyi de kapsayacak şekilde bir tanımını yapmıştır. Davaya konu olayda başvuranın sosyal, hukuki ve hatta fiziksel olarak hâlâ anne olabileceği, fakat genetik olarak anne olup olamayacağı sorununun bulunduğu, başvuranın eski nişanlısının zorla baba yapılamayacağı savunmasını da aynı derecede haklı bulmuş ve bu savunmanın da AİHS m.8 kapsamında ele alınabileceğini saptamıştır. Mahkeme bu başvurunun, yalnızca bireysel hakları değil, rızanın önemi ve hukuki belirlilik ile kesinlik gibi kamu yararını ilgilendiren ilkeleri de etkilediğini belirtmiştir. İlgili kanunun farklı düzenlenebileceğini kabul etse de, mevcut düzenlemenin açık olduğunu, ülkelerin takdir hakkını göz önüne alarak ve bu kuralların çekişmeli çıkarlar arasında adil bir denge kurmuş olduğunu belirterek uygulamayı AİHS m.8'e aykırı bulmamıştır. Başvuranın özel ve aile hayatına saygı hakkı ile ilişkili olarak öne sürdüğü ayrımcılık yasağı (m.14) ihlali iddiası da böylece kabul edilmemiştir (332,333). AİHM'in bu kararının, üreme teknolojisindeki gelişmeye ayak uyduramadığı ve soyut hukuk kurallarının somut olay adaletine uygun düşmeyen sonuçlar doğurduğu belirtilmiştir (332).

AİHM'in Parrillo ve İtalya (Başvuru no. 46470/11) davası, başvuranın laboratuvar ortamında döllendirilen ve gebelik amacıyla kullanılamamış embriyoları bilimsel araştırma için bağışlamasını önleyen 40/2004 sayılı İtalyan Kanunu çerçevesindeki yasakla ilgilidir. Başvuran, Sözleşme'nin 2 ve 8. maddelerinin yanında Ek 1 No'lu Protokol'ün 1. maddesi (mülkiyetin korunması) uyarınca, tıbbi destekli üreme neticesinde elde edilen embriyolarını bilimsel araştırma için bağışlayamaması ve embriyolarını ölene kadar kriyoprezervasyon yöntemiyle tutmak zorunda bırakılması konusunda şikâyette bulunmuştur. Mahkeme, başvuruyu yaşam hakkı kapsamında incelememiştir. Mahkeme, başvuranın ölen partnerinin, embriyolarının bilimsel araştırma için bağışlanmasını isteyeceğini gösteren herhangi bir delil bulunmadığını belirterek, bahse konu yasağın demokratik bir toplumda gerekli olduğu neticesine varmış ve Sözleşme'nin 8.maddesinin ihlal edilmediğine karar vermiştir. Son olarak, Mahkeme Sözleşme'ye Ek 1 No'lu Protokol'ün 1.maddesindeki mülkiyet hakkının

korunması hakkının somut davaya uygulanamayacağını, çünkü insan embriyolarının "mal ve mülk" kavramına girmediğini belirtmiştir (Adalet Bakanlığı, 2015).

Anayasa Mahkemesi'nin bireysel başvuruya ilişkin görülen bir davasında; (Başvuru No:2013/2084, T:15.10.2015) başvuran, üremeye yardımcı tedavi çerçevesinde spermlerinin alınmasına yönelik bir ameliyat geçirmiş, bu ameliyattan sonra hekim hatasına bağlı olarak bazı rahatsızlıklarının meydana geldiğinden ve söz konusu ameliyatın riskleri hakkında kendisine bilgi verilmediğinden bahisle 23/8/2006 tarihinde maddi ve manevi tazminat davası açmış ve bu davalar iç hukukta reddedilmiştir. Başvuran ve eşinin in-vitro fertilizasyon ve embriyo transferi işlemine izin verdiklerine dair imzaladıkları belgede, işlemlerin tıbbi sonuçlarından söz edildiği, eşine yapılacak işlemler ve oluşabilecek tehlikelerin belirtildiği anlaşılmıştır. Fakat, bu belgede başvurana uygulanan ameliyata ilişkin hiçbir bilgilendirme ya da açıklama yoktur. Hastalara uygulanacak işlem ve tedavilerde hastanın aydınlatılmış rızasının var olduğunu kanıtlama yükümlülüğünün hekim veya hastanede olduğu, başvurana yapılan ameliyatın tıbbi sonuçları, sağlığı için taşıdığı tehlikeler, muhtemel komplikasyonlarına dair bilgilendirildiğine ilişkin aydınlatılmış rızasını içeren bir belgenin yargılama sürecinde sunulmadığı anlaşılmıştır. Yerel mahkemelerde başvuranın anılan ameliyat hakkında bilgilendirilmediği iddiasına dair bir değerlendirmenin bulunmadığı ve bu nedenle başvuranın bu ameliyata özgür ve bilgilendirilmiş biçimde onay vermediği belirtilerek Anayasa'nın 17.maddesinin birinci fıkrasında yer alan maddi ve manevi varlığını koruma ve geliştirme hakkının ihlal edildiğine karar verilmiştir.

Anayasa Mahkemesinin kararından sonra Yargıtay'ın verdiği kararlarda da davacıların ayrıntılı şekilde bilgilendirilmediği ve aydınlatılmış rızalarının alınmadığı belirtilmiştir. Uygulamada Yargıtay'ın diğer kararlarının genelde ÜYTE merkezlerinin yanlış uygulamaları sonucu davacı veya davalının üreme fonksiyonlarının kaybından kaynaklanan tazminat taleplerine ilişkin olduğu görülmektedir.

Yargıtay'ın bir kararına göre (3. HD, E.2020/7776, K.2020/7692, T.10.12.2020), davacı; 2004 senesinde Wegener Hastalığına yakalandığını, tedavi olduktan sonra kendisinin ve eşinin bebek sahibi olmak amacıyla ÜYTE merkezine gitmeye karar verdiklerini, burada davalılarla görüştükleri, ameliyata alınmadan önce bir kağıt imzalamasının istendiğini, ancak belgenin ve operasyonun muhteviyatı ve risklerinin önceden anlatılmadığını, ameliyattan sonra doktorun sperm bulunmadığını belirttiğini, ameliyat sonrası ağrılarına dair şikayetlerini hiç önemsemediğini, tıbbi müdahalede geç kalınması nedeniyle davacının testisinin birini kaybettiğini, diğer testisinin de küçüldüğünü, testosteron seviyesinin düşmesi nedeniyle hayat

boyu dışarıdan hormon almak zorunda kalacağını belirterek tazminat talep etmiştir. Yargıtay, buradaki ilişkinin vekâlet ilişkisi olduğunu, hekim ve hastanenin hafif de olsa bütün kusurlarından sorumlu olduğunu, hastanın tıp mesleğini icra eden doktordan tedavinin bütün aşamalarında titiz bir ihtimam ve dikkat göstermesini bekleme hakkının olduğunu belirtmiştir. Yargıtay'ın bu tür davalarda, Adli Tıp Kurumu dahil bilirkişi raporlarını yetersiz gördüğü ve davacının itirazlarının karşılanmadığını belirttiği, üniversitelerin tıp fakültelerinde görevli öğretim üyelerinden aralarında Kadın Hastalıkları ve Doğum konusunda uzmanın da bulunduğu, akademik kariyere sahip üç kişilik bilirkişi kurulundan bilirkişi raporu istediği görülmektedir (aynı yönde bkz. 13. HD, E.2018/5555, K.2019/12706, T.17.12.2019).

Yargıtay'ın başka bir kararına (3. HD, E.2020/5809, K.2021/7071, T.23.6.2021) konu olan olayda, yardımcı üreme tedavisi için başvuran davacı; tüplerinin bağlanması operasyonuna maruz kaldığını, bu durumu İsveç'te kontrol olduğu doktordan öğrendiğini ve büyük travma yaşadığını beyan etmiş, bu durumda müdahaleye hastanın onay verdiğini, operasyonu gerçekleştiren doktor ve hastanenin ispatla yükümlü olduğunu belirtmiştir. Dosyadaki epikriz raporu ve hastane kayıtlarında bu şekilde bir bilgilendirme, aydınlatma ve rızanın alındığına ilişkin bir bilgi ve belgenin bulunmadığı ve dosyadaki bilirkişi raporunun denetime elverişli olmadığı, mahkemece, üniversiteden seçilecek doktorlardan oluşan yeni bir bilirkişi heyeti oluşturularak taraf, mahkeme ve Yargıtay denetimine açık ve yeterli bir bilirkişi raporu alınmasına karar verilmiştir.

Yargıtay bir kararında (2. HD, E.2010/21723, K.2011/14142, T.27.09.2011) yapay döllenme yoluyla çocuk sahibi olmanın babalığa etkisinin, soybağının reddi davası ile de olanaklı olduğunu belirtmiştir. Bu kararda TMK m.286/2 gereğince çocuğun da soybağının reddi davası açma hakkının bulunduğu, ergin olmayan çocuğun açtığı davada çocuğun yasal temsilcileriyle menfaatinin çelişki içinde olacağının varsayım olarak gözetilmesi gerektiği ve bu nedenle çocuğa yasal temsilcileri dışında bir kayyım atanması sağlanarak davanın yürütülmesi gerektiği, çocuğun soybağının reddi davası açma hakkının hukuksal yarar sınırlamasına tabi tutulamayacağı, açılabilecek soybağının reddi davasının; yapay döllenme (embriyo transferi) yoluyla çocuk sahibi olmanın babalığa etkisi içinde değerlendirilebileceği belirtilmektedir (334). Öte yandan Yargıtay, Türk Aile Hukukunda tüp bebek ve kiralık anne olguları dışında anne açısından soybağı sorununun gündeme gelmeyeceğini belirtmektedir (20. HD, E.2017/5789, K.2017/3581, T.24.4.2017).

Yargıtayın görev uyuşmazlığı çözümüne ilişkin verdiği bir kararda (20. HD, E.2016/4235, K.2016/5818, T.18.5.2016), somut olayda dosya içinde bulunan nüfus

kayıtlarından, anne-baba adının değiştirilmesi talep edilen çocuğun; doğum tarihinde, iddia edilen annenin, doğuran olduğu; tüp bebek yoluyla kiralık anne değilse, her zaman genetik anne olduğu belirtilmiştir. Somut olayda, kiralık anne iddiası ve buna ilişkin delil bulunmadığı, davanın "gerçeğe aykırı beyana dayalı oluşturulan nüfus kayıtlarının düzeltilmesi" davası olduğunu ve uyuşmazlığın, 5490 sayılı Nüfus Hizmetleri Kanununun 36/1-a maddesi uyarınca Asliye Hukuk Mahkemesince çözümlenmesi gerektiği belirtilmiştir.

SONUÇLAR

Yaşam hakkının bir görünümü olan üreme ve soyunu sürdürme hakkının önündeki tıbbi engelleri kaldıran ÜYTE yöntemleri sayesinde, doğal yoldan çocuk sahibi olamayan eşlerin çocuk sahibi olabildikleri görülmektedir. Ülkemizde ÜYTE Yönetmeliğine göre Homolog Döllenme, yasal olarak kabul edilmiştir. Heterolog Döllenme'ye ülkemizde izin verilmese de bu konuda gelişmiş ülkeler arasında bir konsensus bulunmadığından, infertiliteden muzdarip çocuk istemi olan çiftler, üreme turizmi kapsamında çeşitli ülkelerde bu uygulamaları yaptırabilmektedir. Bu uygulamaların sonucu doğan çocukların; üstün yarar ilkesi korunarak soybağı, aile ve miras hukuku sorunlarına çözüm bulunması gerekmektedir. Yapılan hukuki değerlendirme neticesinde şu sonuçlar ortaya çıkmıştır;

1.TMK madde 28 uyarınca*; "Kişilik, çocuğun sağ olarak tamamıyla doğduğu anda başlar ve ölümle sona erer. Çocuk hak ehliyetini, sağ doğmak koşuluyla, ana rahmine düştüğü andan başlayarak elde eder."* Bu kapsamda; sağ ve tam doğan çocuğun anne karnında iken kendisine hak ehliyetinin tanınması ile kazanabileceği haklardan yoksun kalmaması amacıyla kişilik geçmişe etkili şekilde düzenlenmiştir. Geciktirici koşul olan sağ ve tam doğum meydana geldiğinde; geçmişe dönük olarak kişiliğin ne tarihten başlatılması gerektiği tartışmalıdır. Döllenme anından başlayarak on dört günün sonuna kadar geçen dönem, embriyo öncesi ovum dönemi şeklinde tanımlanmıştır. Birçok gelişmiş ülkede; dondurulmak suretiyle saklanan embriyoların yok edilmek yerine kullanılabileceği dikkate alınmış, yalnızca in vitro döllenmeden ortaya çıkan ve gereksinim bulunmayan embriyoların, araştırmanın amacına farklı yollarla ulaşılamaması kaydıyla, önemli bir bilimsel bilginin elde edilmesi gündeme gelmişse (örneğin kalıtsal hastalıkların tedavisi), uygulamaya başvuran evli

çiftlerin aydınlatılmış rızaları alınarak embriyo üzerinde deney yapılabileceği, buna karşın döllenme anından başlayarak on dört gün geçtikten sonra embriyo üzerinde herhangi bir deney yapılamayacağı, zira embriyonun ayrı ve tam bir birey olarak gelişmesinin söz konusu olduğu kabul edilmektedir. Dondurulmuş embriyonun eşler tarafından ne zaman çözüleceği belli olmayıp, eşlerin ortak istemi, eşlerin boşanmasının hükmen sabit olması, eşlerden birinin ölümü ya da embriyoların saklama süresinin sona ermesi halinde embriyonun imhasına karar verilebilir; ki bu durumda embriyonun yaşam hakkının ihlalinden bahsedilebilecektir.

Tüm bu veriler ışığında; kanaatimizce embriyonun kişiliğinin başlangıç anı, anne rahmine implantasyonu yani tutunma anı olarak kabul edilmelidir. ÜYTE yöntemlerinin uygulanması sırasında birden çok embriyonun oluşması ve hangisinin anne rahmine yerleştirileceğinin belli olmadığı bir anda, hak ehliyetinin de olmaması gerektiği açıktır.

2.Yönetmelik'te m.20/4 ve 20/5'de yer alan "*saklama*" kavramı, üreme hücreleri ve embriyonun saklanmasında; saklama sözleşmesinin olduğu fikrine yol açsa da, saklamayı sağlayan merkezler, üreme hücrelerinin sahibi olan kişiler adına iş yapmaktadırlar. Üreme hücrelerinin; anne ve babanın kişilik haklarının bir değeri olması, insan vücudundan ayrılmış olsa dahi yumurta ve spermlerin, sahibi olan kişilerin genetik özelliklerini bir sonraki kuşağa aktarabilecek genetik bilgiyi taşıması, embriyonun da tek başına bir ahlaki statüsünün bulunması nedeniyle sperm, yumurta ve embriyo eşya vasfında olmadığından, eşler ile üreme merkezi arasında saklama sözleşmesi yapılması mümkün değildir. Embriyoların da insan onuruna yakışır biçimde, saklama sözleşmesiyle saklanan bir eşya olarak kabul edilmemesi ve anne-babanın kişilik değerlerinin bir uzantısı olarak görülerek korunması gereklidir. Kanaatimizce burada bir vekâlet sözleşmesinin bulunduğundan söz edilebilir.

3.TMK m.282/1'e göre çocuğu doğuran kişi annedir. Doğum, anne ile soybağının kurulduğunun aksi kanıtlanamaz ve kesin ifadesidir. TMK; annelik kavramını biyolojik annelik üzerinden tanımlamıştır. TMK'ya göre; evlilik birliği içerisinde veya ölüm-boşanmanın üstünden 300 gün geçmeden önce doğan çocuğun baba ile soybağı, babalık karinesi nedeniyle kurulur.

Yönetmelik m.20/4 uyarınca eşlerden temin edilen sperm ve yumurta hücrelerinin dondurularak saklanması durumunda, kendisinden hücre alınan eşin ölümü, Yönetmelik m.20/5 uyarınca, eşlerden alınan fazla embriyoların dondurularak saklanması durumunda da bir eşin ölümü neticesinde sperm/yumurta hücreleri ve embriyolar, üreme merkezi müdürlüğü tarafından oluşturulacak komisyonca tutanakla yok edilecektir. Ancak eşlerden birinin ölmesinden sonra kasten ya da ihmalen dondurulmuş sperm hücreleri ya da embriyonun

kullanılması ile homolog döllenmenin gerçekleşmesi durumunda gebelik oluşursa, doğacak çocuğun soybağının ölen eş ile kurulup kurulamayacağı ve bu çocuğun ölen eşin mirasında hak sahibi olup olamayacağı tartışmalı bir konudur. Katıldığımız görüş uyarınca, TMK m.285/1 kapsamında ölüm ya da boşanmanın üstünden 300 gün geçmeden önce doğan çocuğun soybağı, babalık karinesi sebebiyle çocukla kurulabilir. Eşin ölümü ya da boşanmanın üstünden 300 gün geçtikten sonra doğan çocuğun soybağı babalık davası ile kurulacaktır. Kocanın ölümünden 300 gün sonra dünyaya gelen çocuk, babalık davası ile soybağı açısından ölen kocaya bağlandıktan sonra, kocanın ölümünden evvel ya da sonra rahme nakledilip nakledilmediğine bakılmaksızın eşitlik ve çocuğun üstün yararı ilkeleri gereğince ölen kocaya mirasçı olabilmelidir. Zira günümüzde DNA incelemeleri çok büyük oranda babayı belirleyebilmekte ve bu incelemeler artık çok kolay şekilde yapılabilmektedir.

4.Türk hukukunda, sperm bağışının yasak olduğu görülmektedir. Ancak yasayla düzenlenmemiş bu yasağa karşın bu yöntemle doğan bir çocuğun öncelikle bir soybağına sahip olması eşitlik ilkesinin bir gereğidir.

Evli bir kadının yumurtası ile eşin dışında başka bir erkeğin sperminin kullanılması ile meydana getirilen embriyoların nakli neticesinde doğan çocuğun annesi doğuran kadın (TMK m.282/1), baba ise anne ile evli olan kocadır (TMK m.282/2). İsviçre Medeni Kanunu'nda bu tür bir işleme rıza veren eşin daha sonra soybağını reddedemeyeceği hükmü yer almıştır. Ülkemizde eşin başka birinin spermiyle çocuk sahibi olması ahlaka aykırı olsa da, eş bu duruma rıza göstermişse TMK m.2 uyarınca kocanın kendi ahlaka aykırı davranışından yarar sağlamaması ve soybağının reddi davası açamaması gerektiği ileri sürülmektedir. Bu halde sperm bağışlayanın bir babalık iddiasının olamayacağı, ancak sonradan çocuğun soybağını bilme hakkı kapsamında, soybağının reddi davası açabileceği belirtilmektedir.

Kadın evli değilse, çocuğun babasının spermi bağışlayan olabilmesi mümkündür. Sperm bağışı durumunda, erkeğin kimliğinin bilinmesini istemediği hallerde annenin babalık davası açma hakkı olmayacağı ancak çocuğun soybağını bilme hakkı kapsamında babalık davası açabileceği öne sürülmektedir. Bununla birlikte sperm bağışlayan, tanıma yolu ile soybağını her zaman kurabilir. Tanımanın koşulları ise; çocuğun mevcut durumda soybağının olmaması ve çocukla genetik bir bağın bulunmasıdır.

Her iki olasılıkta da annelik açısından bir sıkıntı yoktur. Döllenmede kadının kendi yumurtası kullanıldığından ve doğumu kadın gerçekleştirdiğinden anneyle soybağı doğumla kurulur.

5.Yumurta nakli, üreme yeteneği olmayan bir kadının rahmine, başka bir kadının yumurtasının nakledilmesi ve kocası veya başka birinin spermi ile döllendirilmesidir. Bu halde çocuğu dünyaya getiren biyolojik anne, üreme hücresini veren ise genetik annedir. Bu çerçevede doğumun gerçekleşmesi halinde, aksi iddia ve ispat edilemeyen annelik karinesine ve doğuran kadınla birlikte yaşama öncelik verilerek soybağının biyolojik anne ile kurulması uygundur. Çocuğun, doğuran anne ile olan soybağını reddetmesi ve genetik annenin nesebine girme isteği hukuki olarak korunmalıdır. Bununla birlikte, çocuğun üstün yararı ilkesi uyarınca bir çocuğun birden fazla annesinin olması da olanaklı olmalıdır. Bu halde, velayet hakkının biyolojik annede kalması, fakat genetik annenin de bakım ve gözetim yükümüne katılması ve çocukla belirli zamanlarda görüşmesi gerekmektedir. Yine, çocuğun üstün yararı ilkesi uyarınca çocuğun her iki anneye de mirasçı olmasına ilişkin hukuki düzenlemeler yapılmalıdır.

6.ÜYTE Yönetmelik m. 20/4 ve m. 20/5 uyarınca eşlerden alınan sperm ve yumurtalar ile elde edilen embriyoların hangi maksatla olursa olsun başka adaylarda kullanılması yasaklanmıştır. Taşıyıcı annelik sözleşmeleri de emredici düzenlemeler karşısında kanuna aykırı olduğundan geçersiz kabul edilmiştir. Bu hükümler çerçevesinde taşıyıcı annelik yasaktır. Yasağa rağmen evli çiftlerin sperm ve yumurtaları kullanılarak in-vitro fertilizasyon yöntemi ile oluşturulan embriyonun taşıyıcı anne rahmine nakli yapılabilmektedir. TMK m.282'deki hüküm değiştirilmediği sürece, çocuğu doğuran kadın anne olarak kabul edildiğinden ve soybağı sahih olmayan çocuğun bile annesi doğuran kadın olduğundan biyolojik anne ile soybağı kurulacağı söylenebilir. Bu durumda taşıyıcı veya kiralık anneden doğan çocuğun, talep sahibi anne ve babaya soybağı ile bağlanması için genetik baba ve talep sahibi annenin çocuğu evlat edinmesi gerektiği ileri sürülmüştür. Yargıtay, normalde çocuğu doğuran kadının yani biyolojik annenin nesebi reddedemeyeceğini ancak, taşıyıcı anne veya kiralık anne gibi hallerde biyolojik annenin nesebi reddedebileceğini belirtmektedir.

7.Evlilik birliği içindeki eşlerin üreme hücreleriyle yani homolog döllenme ile dünyaya gelen çocuk, diğer çocuklardan farklı olmayıp, doğumla çocuğun hem anne hem de babaya soybağı kurulur ve çocuk mirasçı olur. Ayrıca, evliliğin sona ermesinden başlayarak üç yüz gün içinde doğan çocuğun babası da kocadır (TMK m.285/1) ve çocuk bu durumda da doğrudan kocanın mirasçısı olur. Evlilik birliği dışında doğan çocuk; anne ve babanın evlenmesi, açılan babalık davası sonucunda mahkeme kararı veya tanıma gibi idari yoldan soybağının düzeltilmesi ile babasına karşı mirasçı olur.

8.Yardımcı üreme tekniklerinin uygulanması Yönetmelikte belirtildiği üzere tıbbi müdahaledir. Bu nedenle müdahale tıp mesleğini yerine getirmeye yetkili kişi veya kişiler tarafından icra edilmeli, doğrudan ya da dolaylı tedavi amacına yönelmeli, yetkili kişiler tıp biliminin objektif verileri çerçevesinde hareket etmeli, hastalar uygulanacak tedavi ve işlemlerde ayrıntılı olarak aydınlatılmalı ve bu bağlamda aydınlatılmış rızaları alınmalıdır. Hekim ile hasta arasındaki ilişki doktrin ve Yargıtay kararlarında vekâlet ilişkisi olarak tanımlansa da, gelişen teknoloji ile doğacak çocuğun cinsiyeti ve genetik özelliklerine ilişkin eşlerin somut taleplerine cevap verebilmek mümkün olduğundan tek başına vekâlet sözleşmesinin bunu karşılayamayacağı ifade edilmiştir. Yönetmelik'te cinsiyet ve gen özelliklerinin ayıklanması durumu, zorunluluk halinde izin verilen durumlardan biri olarak kabul edilmektedir.

9.Anayasa Mahkemesi ve Yargıtay kararlarına bakıldığında; en fazla sorunun aydınlatılmış rızanın alınmaması nedeniyle ortaya çıktığı görülmektedir. Anayasa Mahkemesi bir kararında hastaya uygulanan tedavi veya işlemde aydınlatılmış rızanın alınmaması sonucunda, Anayasanın 17. maddesinde yer alan kişinin vücut bütünlüğünü koruma hakkının ihlal edildiğine karar vermiştir. Ayrıca Yargıtay, yapay döllenme sonucunda doğmuş çocuğun açtığı soybağının reddi davasında, ebeveynlerle çıkar çatışması yaşanacağından çocuğa kayyım atanması gerektiğini belirtmektedir.

10. Diğer temel hak ve özgürlüklerde olduğu gibi üreme hakkına, dolayısıyla sağ ve tam doğumla kişilik kazanacak embriyo bütünlüğüne ilişkin tıbbi müdahaleler dahil her türlü müdahalenin bir kanunla düzenlenmesi gerekmektedir. Çünkü Anayasanın 13. maddesine göre temel haklara yönelik müdahalelerin kanunla öngörülmesi gerekmektedir.

ÖZET

Yıllar içerisinde infertilite sıklığındaki kademeli artış ile birlikte doğal yollardan çocuk sahibi olamayan kişilerin üreme hakkı, soybağını sürdürme hakkı gibi en temel kişilik haklarından mahrum kalması; toplumun ihtiyaçları ile örtüşen bir gelişim içinde olan tıp biliminin bu yöndeki gelişimini hızlandırmış, 2000'li yıllarda tıp alanında ve genetik teknolojilerinde yaşanan gelişmeler, doğal yoldan çocuk sahibi olamayan çiftlerin çocuk sahibi olmalarının önünü açmıştır. Bu bağlamda, üremeye yardımcı tedavi teknikleri de embriyo transferi, sperm ve oosit donasyonu gibi yöntemlerle üreme hakkının kullanılmasına hizmet etmektedir. Yardımcı üreme tekniklerini kullanarak çocuk sahibi olacak kişilerin kiminle ve ne şekilde üreyip üremeyecekleri hukuki mevzuat ile çeşitli yönlerden sınırlanarak bu kişilerin üreme hakkının kapsamı eşitlik ilkesine aykırı olabilecek şekilde belirlenmiştir.

Ülkemizde yapay döllenme çeşitlerinden homolog döllenme vasıtasıyla in vitro fertilizasyon sonucu oluşturulan embriyonun transferi, hukuki düzenlemelerle hüküm altına alınmıştır. İn vitro fertilizasyon ile oluşturulan embriyonun kişiliğinin başlangıcı, soybağı ve mirasçılık gibi konularda hukuki statüsünün belirlenmesi güncelliğini koruyan sorunlardandır. Bu çalışmada, yapay döllenmenin türleri olan homolog ve heterolog döllenme, dondurulmuş embriyo ve taşıyıcı annelik gibi yardımcı üreme tekniklerinin uygulanması ile doğacak çocuklarda kişiliğin başlangıcı, soybağının belirlenmesi ve mirasçılık durumları açıklanmaya çalışılmıştır. Ayrıca, uygulamada karşılaşılan sorunlar ve bu sorunların hukuken nasıl çözümlenebileceğine ilişkin incelemeler yapılmıştır. Bu incelemeler yapılırken; doktrindeki görüşler, Avrupa İnsan Hakları Mahkemesi (AİHM), Anayasa Mahkemesi, Yargıtay ve diğer yargı mercilerinin kararları, Üremeye Yardımcı Tedavi Uygulamaları ve Üremeye Yardımcı

Tedavi Merkezleri Hakkında Yönetmelik de dahil olmak üzere bu konulardaki mevzuat hükümlerinden yararlanılmıştır.

Anahtar kelimeler: Yapay Döllenme, Taşıyıcı Annelik, Embriyo Transferi, Yapay Döllenmede Soybağı, Dondurulmuş Embriyo.

LEGAL PROBLEMS ARISING FROM THE APPLICATION OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNIQUES

SUMMARY

Together with the gradual increase in the frequency of infertility over the years, deprivation of the people who cannot have children naturally, from their most basic personal rights such as the right of reproduction and the right of continuing their paternity; the developments in medicine and genetic technologies in the years of 2000s paved the way for the couples who could not have children naturally. In this context, assisted reproductive treatment techniques also serve to exercise the right of reproduction such as the methods of embryo transfer, sperm and oocyte donation. The reproductive rights of the people who will have a child using assisted reproductive techniques, has been limited by legal legislation in various aspects such as whether or not they can reproduce, or with whom and how they can reproduce, and the scope of their reproductive right is determined in a way that may contradict the principle of equality.

In our country, the transfer of the embryo created as a result of in vitro fertilization through homologous fertilization, which is one of the artificial insemination types, is regulated by legal legislations. Determining the legal status of the embryo created by in vitro fertilization on issues such as the beginning of personality, paternity and inheritance is one of the problems that keep up to date. In this study, the beginning of personality, determination of bloodline and inheritance status in children to be born by the application of assisted reproductive techniques such as homologous and heterologous fertilization which are types of

artificial insemination, frozen embryo and surrogacy were tried to be explained. In addition, the problems encountered in practice and how these problems can be resolved legally have also been examined. While making these examinations, the opinions in the doctrine were discussed through the provisions of the legislation on these issues, including the decisions of the European Court of Human Rights (ECHR), the Constitutional Court, the Supreme Court and other judicial authorities, the Regulation on Assisted Reproductive Treatment Practices and Assisted Reproductive Treatment Centers.

Keywords: Artificial Insemination, Surrogacy, Embryo Transfer, Paternity in Artificial Insemination, Frozen Embryo.

KAYNAKLAR

1. Chandra A, Martinez GM, Mosher WD, Abma JC, Jones J. Fertility, family planning, and reproductive health of U.S. women: Data from the 2002 National Survey of Family Growth. Vital Health Stat 23. 2005;25:1-160.

2. Stein ZA. A woman's age: Childbearing and child rearing. Am J Epidemiol. 1985;121(3):327-42.

3. Warburton D, Kline J, Stein Z, Strobino B. Cytogenetic abnormalities in spontaneous abortions of recognized conceptions. In: Porter IH, ed. Perinatal Genetics: Diagnosis and Treatment, Academic Press, New York. 1986; pp.133.

4. Schwartz D, Mayaux MJ. Female fecundity as a function of age: results of artificial insemination in 2193 nulliparous women with azoospermic husbands. Federation CECOS. N Engl J Med. 1982;306(7):404–6.

5. Tietze C. Reproductive span and rate of reproduction among hutterite women. Fertil Steril. 1957;8(1):89-97.

6. Menken J, Trussell J, Larsen U. Age and infertility. Science. 1986;233(4771):1389-94.

7. Kidd SA, Eskenazi B, Wyrobek AJ. Effects of male age on semen quality and fertility: a review of the literature. Fertil Steril. 2001;75(2):237-48.

8. Centers for Disease Control and Prevention, American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology. 2005 Assisted Reproductive Technology Success Rates: National Summary and Fertility Clinic Reports, Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2007.

9. Munné S, Alikani M, Tomkin G, Grifo J, Cohen J. Embryo morphology, developmental rates, and maternal age are correlated with chromosome abnormalities. Fertil Steril. 1995;64(2):382-91.

10. Battaglia DE, Goodwin P, Klein NA, Soules MR. İnfluence of maternal age on meiotic spindle assembly in oocytes from naturally cycling women. Hum Reprod. 1996;11(10):2217-22.

11. Pellestor F, Andreo B, Arnal F, Humeau C, Demaille J. Maternal aging and chromosomal abnormalities: New data drawn from in vitro unfertilized human oocytes. Hum Genet. 2003;112(2):195-203.

12. Setter SM, Corbett C, Gates BJ, Terriff C, Johns CA, Sclar DA, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: The need for assessment and education. Home Care Provid. 2001;6(3):100–5.

13. Hernandez-Diaz S, Garcia-Rodriguez LA. Epidemiologic assessment of the safety of conventional nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Am J Med. 2001;110(3):20-7.

14. Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: Population based cohort study. BMJ. 2003;327(7411):368.

15. Chia SE, Tay SK, Lim ST. What constitutes a normal seminal analysis? Semen parameters of 243 fertile men. Hum Reprod. 1998;13(12):3394-8.

16. Olsen J, Bolumar F, Boldsen J, Bisanti L. Does moderate alcohol intake reduce fecundability? A European multicenter study on infertility and subfecundity. European Study Group on Infertility and Subfecundity. Alcohol Clin Exp Res. 1997;21(2):206–12.

17. Jensen TK, Hjollund NH, Henriksen TB, Scheike T, Kolstad H, Giwercman A, et al. Does moderate alcohol consumption affect fertility? Fallow up study among couples planning first pregnancy. BMJ. 1998; 317(7157):505-10.

18. Kersemaekers WM, Roeleveld N, Zielhuis GA. Reproductive disorders due to chemical exposure among hairdressers. Scand J Work Environ Health. 1995;21(5):325-34.

19. Grodstein F, Goldman MB, Cramer DW. Body mass index and ovulatory infertility. Epidemiology. 1994;5(2):247–50.

20. Al-Azemi M, Omu FE, Omu AE. The effect of obesity on the outcome of infertility management in women with polycystic ovary syndrome. Arch Gynecol Obstet. 2004;270(4):205-10.

21. Norman RJ, Noakes M, Wu R, Davies MJ, Moran L, Wang JX. Improving reproductive performance in overweight/obese women with effective weight management. Hum Reprod Update. 2004;10(3):267–80.

22. Wang JX, Davies MJ, Norman RJ. Obesity increases the risk of spontaneous abortion during infertility treatment. Obes Res. 2002;10(6): 551-4.

23. Bellver J, Melo MAB, Bosch E, Serra V, Remohi J, Pellicer A. Obesity and poor reproductive outcome: the potential role of the endometrium. Fertil Steril. 2007;88(2):446-51.

24. Hall LF, Neubert AG. Obesity and pregnancy. Obstet Gynecol Surv. 2005;60(4):253-60.

25. Falsetti L, Pasinetti E, Mazzani MD, Gastaldi A. Weight loss and menstrual cycle: clinical and endocrinological evaluation. Gynecol Endocrinol 1992;6(1):49-56.

26. Norman RJ, Clark AM. Obesity and reproductive disorders: a review. Reprod Fertil Dev. 1998;10(1):55-63.

27. Bolumar F,Olsen J, Rebagliato M, Bisanti L. Caffeine intake and delayed conception: a Europian multicenter study on infertility and subfecundity. European Study Group on İnfertility Subfecundity. Am J Epidemiol. 1997;145(4):324-34.

28. Stanton CK, Gray RH. Effects of caffeine consumption on delayed conception. Am J Epidemiol. 1995;142(12):1322-9.

29. Carter JN, Tyson JE, Tolis G, Van Vliet S, Faiman C, Friesen HG. Prolactin-secreting tumors and hypogonadism in 22 men. N Eng J Med. 1978;299(16):847-52.

30. Park SK, Keenan MW, Selmanoff M. Graded hyperprolactinemia first suppresses LH pulse frequency and then pulse amplitude in castrated male rats. Neuroendocrinology. 1993;58(4):448-53.

31. Bohnet HG, Dahlen HG, Wuttke W, Schneider HP. Hyperprolactinemic anovulatory syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 1976;42(1):132-43.

32. Kałuzny M, Bolanowski M. Hyperprolactinemia: etiology, clinical symptoms, and therapy. Postepy Hig Med Dosw (Online). 2005;59:20-7.

33. Wortsman J, Rosner W, Dufau ML. Abnormal testicular function in men with primary hypothyroidism. Am J Med. 1987;82(2):207–12.

34. Werner SC. Male reproductive system. In: Werner SC, Ingbar SH (eds.), The Thyroid, 3rd ed. New York: Harper; 1971; pp.784–5.

35. DeGroot LJ, Larsen PR, Refetoff S, Stambury JB (eds.), Adult hypothyroidism. In: The Thyroid and Its Diseases. New York: Wiley; 1984; pp.546-609.

36. Cooke PS. Thyroid hormone and the regulation of testicular development. Anim Reprod Sci. 1996;42(1-4):333–41.

37. Jannini EA, Ulisse S, D'Armiento M. Thyroid hormone and male gonadal function. Endocr Rev. 1995;16(4):443–59.

38. Chandrasekhar Y, Holland MK, D'Occhio MJ, Setchell BP. Spermatogenesis, seminal characteristics and reproductive hormone levels in mature rams with induced hypothyroidism and hyperthyroidism. J Endocrinol. 1985;105(1):39–46.

39. Kumar PN, Aruldhas MM, Juneja SC. Influence of hypothyroidism induced at prepuberty on epididymal lipids and the number and motility of spermatozoa in rats. Int J Androl. 1994;17(5):262–70.

40. Del Rio AG, Blanco AM, Niepomniscze H, Carizza C, Parera F. Thyroid gland and epididymal sperm motility in rats. Arch Androl. 1998;41(1):23–26.

41. Pereira BM, Balasubramanian K, Govindarajulu P. Thyroid-epididymal relationship. I. Influence of hypothyroidisim on epididymal lipids. Biochim Biophys Acta. 1983;753(3):300-305.

42. Orgebin-Crist MC, Danzo BJ, Davies J. Endocrine control of the development and maintenance of sperm fertilizing ability in the epididymis. In: Greep R, Hamilton DW (eds.), Handbook of Physiology. Endocrinology V, section 7. Baltimore: Waverley Press; 1975; pp.319-38.

43. Abou-Shakra FR, Ward NI, Everard DM. The role of trace elements in male infertility. Fertil Steril. 1989;52(2):307–10.

44. Clyde HR, Walsh PC, English RW. Elevated plasma testosterone and gonadotropin levels in infertile males with hyperthyroidism. Fertil Steril. 1976;27(6):662–6.

45. O'Brien IA, Lewin IG, O'Hare JP, Corrall RJ. Reversible male subfertility due to hyperthyroidism. Br Med J (Clin Res Ed). 1982;285(6343):691.

46. Hudson RW, Edwards AL. Testicular function in hyperthyroidism. J Androl. 1992;13(2):117-24.

47. Ruder H, Corvol P, Mahoudeau JA, Ross GT, Lipsett MB. Effects of induced hyperthyroidism on steroid metabolism in man. J Clin Endocrinol Metab. 1971;33(3):382–7.

48. Monson JP, Barge A, Chowns J, Broadbent M, Noonan K, Temple RC, et al. Changes in sex steroid and gonadotrophin concentrations during treatment of Graves thyrotoxicosis in males. Ann Clin Biochem. 1988;25(Pt 3):330-1.

49. Ford HC, Cooke RR, Keightley EA, Feek CM. Serum levels of free and bound testosterone in hyperthyroidism. Clin Endocrinol (Oxf). 1992;36(2):187-92.

50. Abalovich M, Levalle O, Hermes R, Scaglia H, Aranda C, Zylbersztein C, et al. Hypothalamic-pituitary-testicular axis and seminal parameters in hyperthyroid males. Thyroid. 1999;9(9):857-63.

51. Chopra IJ, Tulchinsky D. Status of estrogen-androgen balance in hyperthyroid men with Graves disease. J Clin Endocrinol Metab. 1974;38(2):269-77.

52. Southren AL, Olivo J, Gordon GG, Vittek J, Brener J, Rafii F. The conversion of androgens to estrogens in hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 1974;38(2):207–14.

53. Rojdmark S, Berg A, Kallner G. Hypothalamic-pituitary-testicular axis in patients with hyperthyroidism. Horm Res. 1988;29(5-6):185–90.

54. Sjögren I, Jönsson M, Madej A, Johansson HE, Plöen L. Effects of very high doses of human growth hormone (hGH) on the male reproductive system in the dog. Andrologia. 1998;30(1):37-42.

55. Jonasson JM, Brismar K, Sparén P, Lambe M, Nyrén O, Ostenson CG, et al. Fertility in women with type 1 diabetes: a population-based cohort study in Sweden. Diabetes Care. 2007;30(9):2271-6.

56. Amaral S, Oliveira PJ, Ramalho-Santos J. Diabetes and the impairment of reproductive function: possible role of mitochondria and reactive oxygen species. Curr Diabetes Rev. 2008;4(1):46-54.

57. Agbaje IM, Rogers DA, McVicar CM, McClure N, Atkinson AB, Mallidis C, et al. Insulin dependant diabetes mellitus: implications for male reproductive function. Hum Reprod. 2007;22(7):1871-7.

58. Suarez SS, Pacey AA. Sperm transport in the female reproductive tract. Hum Reprod Update. 2006;12(1):23–37.

59. Oei SG, Helmerhorst FM, Bloemenkamp KW, Hollants FA, Meerpoel DE, Keirse MJ. Effectiveness of the postcoital test: randomised controlled trial. BMJ. 1998;317(7157):502-5.

60. Paavonen J, Lehtinen M. Chlamydial pelvic inflammatory disease. Hum Reprod Update. 1996;2(6):519–29.

61. Swart P, Mol BW, van der Veen F, van Beurden M, Redekop WK, Bossuyt PM. The accuracy of hysterosalpingography in the diagnosis of tubal pathology: a meta-analysis. Fertil Steril. 1995;64(3):486-91.

62. Evers JLH, Land JA, Mol BW. Evidence-based medicine for diagnostic questions. Semin Reprod Med. 2003;21(1):9–15.

63. Thurmond AS. Selective salpingography and fallopian tube recanalization. AJR Am J Roentgenol. 1991;156(1):33–8.

64. Osada H, Kiyoshi Fujii T, Tsunoda I, Tsubata K, Satoh K, Palter SF. Outpatient evaluation and treatment of tubal obstruction with selective salpingography and balloon tuboplasty. Fertil Steril. 2000;73(5):1032-6.

65. Land JA, Evers JL, Goossens VJ. How to use Chlamydia anti body testing in subfertility patients. Hum Reprod. 1998;13(4):1094-8.

66. Badawy S. Hysterosalpingography. In Rizk B (ed) Ultrasonography in reproductive medicine and infertility. Cambridge; United Kingdom. Cambridge University Press 2008, (in press).

67. Nikolaou D, Templeton A. Early ovarian ageing: a hypothesis. Detection and clinical relevance. Hum Reprod. 2003;18(6):1137-9.

68. Chuang CC, Chen CD, Chao KH, Chen SU, Ho HN, Yang YS. Age is a better predictor of pregnancy potential than basal follicle-stimulating hormone levels in women undergoing in vitro fertilization. Fertil Steril. 2003;79(1):63-68.

69. Bukulmez O, Arici A. Assessment of ovarian reserve. Curr Opin Obstet Gynecol. 2004;16(3):231-7.

70. Wolff EF, Taylor HS. Value of the day 3 follicle-stimulating hormone measurement. Fertil Steril. 2004;81(6):1486–8.

71. Gürgan T, Urman B, Yarali H, Duran HE. Follicle-stimulating hormone levels on cycle day 3 to predict ovarian response in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization using a flare-up protocol. Fertil Steril. 1997;68(3):483-7.

72. Jurema MW, Bracero NJ, Garcia JE. Fine tuning cycle day 3 hormonal assessment of ovarian reserve improves in vitro fertilization outcome in gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles. Fertil Steril. 2003;80(5):1156–61.

73. Çevrioğlu S. Ovaryan Rezerv Testleri, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi, Çiçek MN, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. Güneş Kitabevi, Ankara, 2004.

74. Licciardi FL, Liu HC, Rosenwaks Z. Day 3 estradiol serum concentrations as prognosticators of ovarian stimulation response and pregnancy outcome in patients undergoing in vitro fertilization. Fertil Steril. 1995;64(5):991-4.

75. Lee SJ, Lenton EA, Sexton L, Cooke ID. The effect of age on the cyclical patterns of plasma LH, FSH, oestradiol and progesterone in women with regular menstrual cycles. Hum Reprod. 1988;3(7):851–5.

76. Smotrich DB, Widra EA, Gindoff PR, Levy MJ, Hall JL, Stillman RJ. Prognostic value of day 3 estradiol on in vitro fertilization outcome. Fertil Steril. 1995;64(6):1136–1140.

77. Hofmann GE, Scott Jr RT, Horowitz GM, Thie J, Navot D. Evaluation of the reproductive performance of women with elevated day 10 progesterone levels during ovarian reserve screening. Fertil Steril. 1995;63(5):979–83.

78. Younis JS, Matilsky M, Radin O, Ben-Ami M. Increased progesterone/estradiol ratio in the late follicular phase could be related to low ovarian reserve in in vitro fertilization-embryo transfer cycles with a long gonadotropin releasing hormone agonist. Fertil Steril. 2001;76(2):294–9.

79. Klein NA, Illingworth PJ, Groome NP, McNeilly AS, Battaglia DE, Soules MR. Decreased inhibin B secretion is associated with the monotropic FSH rise in older, ovulatory women: a study of serum and follicular fluid levels of dimeric inhibin A and B in spontaneous menstrual cycles. J Clin Endocrinol Metab. 1996;81(7):2742-5.

80. Hall JE, Welt CK, Cramer DW. Inhibin A and inhibin B reflect ovarian function in assisted reproduction but are less useful at predicting outcome. Hum Reprod. 1999;14(2):409-15.

81. Seifer DB, Lambert-Messerlian G, Hogan JW, Gardiner AC, Blazar AS, Berk CA. Day 3 serum inhibin-B is predictive of assisted reproductive technologies outcome. Fertil Steril. 1997;67(1):110–4.

82. Danforth DR, Arbogast LK, Mroueh J, Kim MH, Kennard EA, Seifer DB, et al. Dimeric inhibin: a direct marker of ovarian aging. Fertil Steril. 1998;70(1):119–123.

83. Fried G, Remaeus K, Harlin J, Krog E, Csemiczky G, Aanesen A, et al. Inhibin B predicts oocyte number and the ratio IGF-1/IGFBP-1 may indicate oocyte quality during ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. J Assist Reprod Genet. 2003;20(5):167-76.

84. Tinkanen H, Blauer M, Laippala P, Tuohimaa P, Kujansuu E. Correlation between serum inhibin B and other indicators of the ovarian function. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2001;94(1):109–13.

85. Fiçicioglu C, Kutlu T, Demirbasoglu S, Mulayim B. The role of inhibin B as a basal determinant of ovarian reserve. Gynecol Endocrinol 2003;17(4):287–93.

86. Creus M, Penarrubia J, Fabregues F, Vidal E, Carmona F, Casamitjana R, et al. Day 3 serum inhibin B and FSH and age as predictors of assisted reproduction treatment outcome. Hum Reprod. 2000;15(11):2341-6.

87. Ravhon A, Lavery S, Michael S, Donaldson M, Margara R, Trew G, et al. Dynamic assays of inhibin B and oestradiol following buserelin acetate administration as predictors of ovarian response in IVF. Hum Reprod. 2000;15(11):2297-301.

88. Eldar-Geva T, Robertson DM, Cahir N, Groome N, Gabbe MP, Maclachlan V, et al. Relationship between serum inhibin A and B and ovarian follicle development after a daily fixed dose administration of recombinant follicle-stimulating hormone. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85(2):607–13.

89. Fawzy M, Lambert A, Harrison RF, Knight PG, Groome N, Hennelly B, et al. Day 5 inhibin B levels in a treatment cycle are predictive of IVF outcome. Hum Reprod. 2002;17(6):1535–43.

90. Donahoe PK, Clarke T, Teixeira J, Maheswaran S, MacLaughlin DT. Enhanced purification and production of Müllerian inhibiting substance for therapeutic applications. Mol Cell Endocrinol 2003;211(1-2):37–42.

91. Josso N, Picard JY, Rey R, di Clemente N. Testicular anti-Müllerian hormone: history, genetics, regulation and clinical applications. Pediatr Endocrinol Rev. 2006;3(4):347–58.

92. Seifer DB, MacLaughlin DT, Penzias AS, Behrman HR, Asmundson L, Donahoe PK, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist-induced differences in granulosa cell cycle kinetics are associated with alterations in follicular fluid müllerian-inhibiting substance and androgen content. J Clin Endocrinol Metab. 1993;76(3):711-4.

93. Rajpert-De Meyts E, Jorgensen N, Graem N, Muller J, Cate RL, Skakkebaek NE. Expression of antimüllerian hormone during normal and pathological gonadal

development: association with differentiation of Sertoli and Granulosa cells. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84(10):3836-44.

94. Weenen C, Laven JSE, Von Bergh ARM, Cranfield M, Groome NP, Visser JA, et al. Anti-Müllerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. Mol Hum Reprod. 2004;10(2):77-83.

95. de Vet A, Laven JSE, de Jong FH, Themmen APN, Fauser BCJM. Antimüllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. Fertil Steril. 2002;77(2):357–62.

96. Van Rooij IAJ, Broekmans FJM, Scheffer GJ, Looman CWN, Habbema JDF, de Jong FH, et al. Serum antimullerian hormone levels best reflect the reproductive decline with age in normal women with proven fertility: a longitudinal study. Fertil Sertil 2005;83(4):979–87.

97. Tremellen KP, Kolo M, Gilmore A, Lekamge DN. Anti-mullerian hormone as a marker of ovarian reserve. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2005;45(1):20-4.

98. Fiçicioglu C, Kutlu T, Baglam E, Bakacak Z. Early follicular antimullerian hormone as an indicator of ovarian reserve. Fertil Steril. 2006;85(3):592–6.

99. Muttukrishna S, McGarrigle H, Wakim R, Khadum I, Ranieri DM, Serhal P. Antral follicle count, anti-mullerian hormone and inhibin B: predictors of ovarian response in assisted reproductive technology? BJOG. 2005;112(10):1384–90.

100. Muttukrishna S, Suharjono H, McGarrigle H, Sathanandan M. Inhibin B and anti-Mullerian hormone: markers of ovarian response in IVF/ICSI patients? BJOG. 2004;111(11):1248–53.

101. Eldar-Geva T, Ben-Chetrit A, Spitz IM, Rabinowitz R, Markowitz E, Mimoni T, et al. Dynamic assays of inhibin B, anti-Mullerian hormone and estradiol following FSH stimulation and ovarian ultrasonography as predictors of IVF outcome. Hum Reprod. 2005;20(11):3178–83.

102. Seifer DB, Maclaughlin DT. Mullerian Inhibiting Substance is an ovarian growth factor of emerging clinical significance. Fertil Steril. 2007;88(3):539-46.

103. Scott RT, Opsahl MS, Leonardi MR, Neall GS, Illions EH, Navot D. Life table analysis of pregnancy rates in a general infertility population relative to ovarian reserve and patient age. Hum Reprod. 1995;10(7):1706–10.

104. Navot D, Rosenwaks Z, Margalioth EJ. Prognostic assessment of female fecundity. Lancet 1987;2(8560):645–7.

105. Winslow KL, Toner JP, Brzyski RG, Oehninger SC, Acosta AA, Muasher SJ. The gonadotropin-releasing hormone agonist stimulation test, a sensitive predictor of performance in the flare-up in vitro fertilization cycle. Fertil Steril. 1991;56(4):711–17.

106. Hendriks DJ, Broekmans FJ, Bancsi LF, Looman CW, de Jong FH, te Velde ER. Single and repeated GnRH agonist stimulation tests compared with basal markers of ovarian reserve in the prediction of outcome in IVF. J Assist Reprod Genet. 2005;22(2):65–73.

107. Fanchin R, de Ziegler D, Olivennes F, Taieb J, Dzik A, Frydman R. Exogenous follicle stimulating hormone ovarian reserve test (EFORT): a simple and reliable screening test for detecting ‘poor responders' in in-vitro fertilization. Hum Reprod. 1994;9(9):1607–11.

108. Serna J, García-Velasco JA. Effect of repeated assisted reproduction techniques on the ovarian response. Curr Opin Obstet Gynecol. 2005;17(3):233-6.

109. Penarrubia J, Fabregues F, Manau D, Creus M, Carmona F, Casamitjana R, et al. Previous cycle cancellation due to poor follicular development as a predictor of ovarian response in cycles stimulated with gonadotrophin-releasing hormone agonist-gonadotrophin treatment. Hum Reprod. 2005;20(3):622–8.

110. Hendriks DJ, Mol BW, Bancsi LF, te Velde ER, Broekmans FJ. Antral follicle count in the prediction of poor ovarian response and pregnancy after in vitro fertilization: a meta-analysis and comparison with basal follicle-stimulating hormone level. Fertil Steril. 2005;83(2):291-301.

111. Frattarelli JL, Levi AJ, Miller BT, Segars JH. A prospective assessment of the predictive value of basal antral follicles in in-vitro fertilization cycles. Fertil Steril. 2003;80(2):350-5.

112. Durmusoglu F, Elter K, Yoruk P, Erenus M. Combining cycle day 7 follicle count with the basal antral follicle count improves the prediction of ovarian response. Fertil Steril. 2004;81(4):1073-8.

113. Ng EHY, Yeung WSB, Fong DYT, Ho PC. Effects of age on hormonal and ultrasound markers of ovarian reserve in Chinese women with proven fertility. Hum Reprod. 2003;18(10):2169-74.

114. Chang MY, Chiang CH, Hsieh TT, Soong YK, Hsu KH. Use of the antral follicle count to predict the outcome of assisted reproductive technologies. Fertil Steril. 1998;69(3):505-10.

115. Bancsi LFJMM, Broekmans FJM, Eijkemans MJC, de Jong FH, Habbema JDF, te Velde ER. Predictors of poor ovarian response in in vitro fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve. Fertil Steril. 2002;77(2):328-36.

116. Pavlik EJ, DePriest PD, Gallion HH, Ueland FR, Reedy MB, Kryscio RJ, et al. Ovarian volume related to age. Gynecol Oncol. 2000;77(3):410–2.

117. Erdem A, Erdem M, Biberoglu K, Hayit O, Arslan M, Gursoy R. Age-related changes in ovarian volume, antral follicle counts and basal FSH in women with normal reproductive health. J Reprod Med. 2002;47(10):835-9.

118. Syrop CH, Dawson JD, Husman KJ, Sparks AE, Van Voorhis BJ. Ovarian volume may predict assisted reproductive outcomes better than follicle stimulating hormone concentration on day 3. Hum Reprod. 1999;14(7):1752-6.

119. Engmann L, Sladkevicius P, Agrawal R, Bekir J, Campbell S, Tan SL. The pattern of changes in ovarian stromal and uterine artery blood flow velocities during in vitro fertilization treatment and its relationship with outcome of the cycle. Ultrasound Obstet Gynecol. 1999;13(1):26–33.

120. Kline J, Kinney A, Kelly A, Reuss ML, Levin B. Predictors of antral follicle count during the reproductive years. Hum Reprod. 2005;20(8):2179–89.

121. Fauser BC, van Heusden AM. Manipulation of human ovarian function: physiological concepts and clinical consequences. Endocr Rev. 1997;18(1):71-106.

122. Cohlen BJ, Vandekerckhove P, te Velde ER, Habbema JD. Timed intercourse vs IUI with or without ovarian hyperstimulation for subfertility in men, Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD000360.

123. Melis GB, Paoletti AM, Strigini F, Fabris FM, Canale D, Fioretti P. Pharmacologic induction of multıple follicular development improves the success rate of artificial insemination with husband's semen in couples with male-related or unexplained infertility. Fertil Steril. 1987;47(3):441-5.

124. Deaton JL, Gibson M, Blackmer KM, Nakajima ST, Badger GJ, Brumsted JR. A randomized, controlled trial of clomiphene citrate and intrauterine insemination in couples with unexplained infertility or surgically corrected endometriosis. Fertil Steril. 1990;54(6):1083-8.

125. Glazener CM, Coulson C, Lambert PA, Watt EM, Hinton RA, Kelly NG, et al. Clomiphene treatment for women with unexplained infertility: placebo-controlled study of hormonal responses and conception rates. Gynecol Endocrinol. 1990;4(2):75-83.

126. Shalev J, Goldenberg M, Kukia E, Lewinthal D, Tepper R, Mashiach S, et al. Comparison of five clomiphene citrate dosage regimens: follicular recruitment and distribution in the human ovary. Fertil Steril. 1989;52(4):560-3.

127. Dickey RP, Olar TT, Taylor SN, Curole DN, Rye PH. Relationship of follicle number and other factors to fecundability and multıple pregnancy in clomiphene citrate-induced intrauterine insemination cycles. Fertil Steril. 1992;57(3):613-9.

128. Hammond MG, Talbert LM. Clomiphene citrate therapy of infertile women with low luteal phase progesterone levels. Obstet Gynecol. 1982;59(3):275-9.

129. Fukuma K, Fukushima T, Matsuo I, Mimori H, Maeyama M. A graduated regimen of clomiphene citrate: İts correlation to glycogen content of the endometrium and serum levels of estradiol and progesterone in infertile patients at the midluteal phase. Fertil Steril. 1983;39(6):780-4.

130. Dickey RP. Evaluation and management of threatened and habitual first trimester abortion. İn Osofsky H, ed. Advances in Clinical Obstetricts and Gynecology, vol. 2, chapter 2. Yearbook Medical Publishers, Chicago, 1984;pp.329-88.

131. Guzick DS, Zeleznik A. Efficacy of clomiphene citrate in the treatment of luteal phase deficiency: quantity versus quality of preovulatory follicles. Fertil Steril. 1990;54(2):206-10.

132. Kerin JF, Liu JH, Phillipou G, Yen SS. Evidence for a hypothalamic site of action of clomiphene citrate in women. J Clin Endocrinol Metab. 1985;61(2):265-8.

133. Hsueh AJ, Erickson GF, Yen SS. Sensitization of pituitary cells to luteinizing hormone releasing hormone by clomiphene citrate in vitro. Nature. 1978;273(5657):57-9.

134. Dicey RP, Vorys N, Stevens VC, Besch PK, Hamwi GJ, Ullery JC. Observations on the mechanism of action of clomiphene (MRL 41). Fertil Steril. 1965;16(4):485-94.

135. Dickey RP, Hower JF. Effect of ovulation induction on uterine blood flow and oestradiol and progesterone concentrations in early pregnancy. Hum Reprod. 1995;10(11):2875-9.

136. Dickey RP, Taylor SN, Lu PY, Sartor BM, Rye PH, Pyrzak R. Relationship of follicle numbers and estradiol levels to multıple implantation in 3608 intrauterine insemination cycles. Fertil Steril. 2001;75(1):69-78.

137. Dickey RP, Taylor SN, Lu PY, Sartor BM, Rye PH, Pyrzak R. Effect of diagnosis, age, sperm quality and number of preovulatory follicles on the outcome of multiple cycles of clomiphene citrate-intrauterine insemination. Fertil Steril. 2002;78(5):1088-95.

138. Daya S. Gonadotropin releasing hormone agonist protocols for pituitary desensitization in in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer cycles. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD001299.

139. Fujii S, Sato S, Fukui A, Kimura H, Kasai G, Saito Y. Continuous administration of GnRH agonist during the luteal phase in IVF. Hum Reprod, 2001;16(8):1671-5.

140. Egbase PE, Grudzinskas JG, Al Sharhan M, Ashkenazi L. HCG or GnRH agonist to trigger ovulation in GnRH antagonist-treated IUI cycles: a prospective randomized study, Hum Reprod. 2002;17:2-O-006.

141. Baart EB, Martini E, Eijkemans MJ, Van Opstal D, Beckers NGM, Verhoeff A, et al. Milder ovarian stimulation for in-vitro fertilization reduces aneuploidy in the human preimplantation embryo: a randomized controlled trial. Hum Reprod. 2007;22(4):980-8.

142. Healy DL, Trounson AO, Andersen AN. Female infertility: causes and treatment. Lancet. 1994;343(8912):1539-44.

143. Stouffer RL, Zelinski-Wooten MB. Overriding follicle selection in controlled ovarian stimulation protocols: quality vs quantity. Reprod Biol Endocrinol. 2004;2:32.

144. Srisuparp S, Strakova Z, Fazleabas AT. The role of chorionic gonadotropin (CG) in blastocyst implantation. Arch Med Res. 2001;32(6):627-34.

145. Ludwig M, Doody KJ, Doody KM. Use of recombinant human chorionic gonadotropin in ovulation induction. Fertil Steril. 2003;79(5):1051-9.

146. (No authors listed) Recombinant follicle stimulating hormone: Development of the first biotechnology product for the treatment of infertility. Recombinant Human FSH Product Development Group. Hum Reprod Update. 1998;4(6):862-81.

147. Filicori M, Cognigni GE, Pocognoli P, Ciampaglia W, Bernardi S. Current concepts and novel applications of LH activity in ovarian stimulation. Trends Endocrinol Metab. 2003;14(6):267-73.

148. Menon KMJ, Munshi UM, Clouser CL, Nair AK. Regulation of luteinizing hormone/human chorionic gonadotropin receptor expression: a perspective. Biol Reprod. 2004;70(4):861-6.

149. Huirne JAF, Lambalk CB, van Loenen ACD, Schats R, Hompes PGA, Fauser BCJM, et al. Contemporary pharmacological manipulation in assisted reproduction. Drugs. 2004;64(3):297-322.

150. Stenman UH, Tiitinen A, Alfthan H, Valmu L. The classification, functions and clinical use of different isoforms of HCG. Hum Reprod Update. 2006;12(6):769–84.

151. Fauser BCJM, Bouchard P, Bennink HJTC, Collins JA, Devroey P, Evers JLH et al. Alternative approaches in IVF. Hum Reprod Update. 2002;8(1):1-9.

152. Lunenfeld B. Historical perspectives in gonadotrophin therapy. Hum Reprod Update. 2004;10(6):453-67.

153. Sipe CS, Davis WA, Maifeld M, Van Voorhis BJ. A prospective randomized trial comparing anastrozole and clomiphene citrate in an ovulation induction protocol using gonadotropins. Fertil Steril. 2006;86(6):1676-81.

154. Al-Fozan H, Al-Khadouri M, Tan SL, Tulandi T. A randomized trial of letrozole versus clomiphene citrate in women undergoing superovulation. Fertil Steril. 2004;82(6):1561-3.

155. Mitwally MF, Casper RF. Aromataze inhibitors in ovulation induction. Semin Reprod Med. 2004;22(1):61-78.

156. Kilic-Okman T, Kucuk M, Altaner S. Comparison of the effects of letrozole and clomiphene citrate on ovarian follicles, endometrium and hormon levels in the rat. Fertil Steril. 2003;80(6):1330-2.

157. Holzer H, Casper R, Tulandi T. A new era in ovulation induction. Fertil Steril. 2006;85(2):277-84.

158. Shoham Z. Drugs used for controlled ovarian stimultion: clomiphene citrate, aromatase inhibitors, gonadotrophins and gonadotrophin-releasing hormone analogs. In: Gardner DK, Weissman A, Howles CM, Shoham Z, eds. Textbook of Assisted Reproductive Techniques, 2'nd edn. London and Newyork: Taylor and Francis Group, 2004; p.522-23.

159. Roberts V, Meunier H, Vaughan J, Rivier J, Rivier C, Vale W, et al. Production and regulation of inhibin subunits in pituitary gonadotropes. Endocrinology. 1989;124(1):552-4.

160. Weil S, Vendola K, Zhou J, Bondy CA. Androgen and follicle-stimulating hormone interaction in primate ovarian follicle development. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84(8):2951-6.

161. Giudice LC. Insulin-like growth factors and ovarian follicular development. Endocr Rev. 1992;13(4):641-69.

162. Vendola KA, Zhou J, Adesanya OO, Weil SJ, Bondy CA. Androgens stimulate early stages of follicular growth in the primate ovary J Clin İnvest. 1998;101(12):2622-9.

163. Weil SJ, Vendola K, Zhou J, Adesanya OO, Wang J, Okafor J, et al. Androgen receptor gene expression in the primate ovary: cellular localization, regulation and functional correlations. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83(7):2479-85.

164. Begum MR, Quadir E, Begum A, Begum RA, Begum M. Role of aromataze inhibitor in ovulation induction in patients with poor response to clomiphene citrate. J Obstet Gynaecol Res. 2006;32(5):502-6.

165. Navot D, Bergh PA, Laufer N. Ovarian hyperstimulation syndrome in novel reproductive technologies: prevention and treatment. Fertil Steril. 1992;58(2):249–61.

166. Balasch J, Fabregues F, Arroyo V. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a new insight into the pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome. Hum Reprod. 1998;13(1O):2718-30.

167. McClure N, Leya J, Radwanska E, Rawlins R, Haning RV. Luteal phase support and severe ovarian hyperstimulation syndrome. Hum Reprod. 1992;7(6):758–64.

168. Rizk B. Epidemiology of ovarian hyperstimulation syndrome: iatrogenic and spontaneous. In Rizk B, (Ed.), Ovarian Hyperstimulation Syndrome. Cambridge, New York: Cambridge University Press 2006 Chapter 2, pp. 10–42.

169. Zalel Y, Orvieto R, Ben-Rafael Z, Homburg R, Fisher O, Insler V. Recurrent spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome associated with polycystic ovary syndrome. Gynecol Endocrinol. 1995;9(4):313–5.

170. Guvenal F, Guvenal T, Timuroglu Y, Timuroglu T, Cetin M. Spontaneous ovarian hyperstimulation-like reaction caused by primary hypothyroidism. Acta Obstet Gynecol Scand. 2006;85(1):124-5.

171. Smits G, Olatunbosun O, Delbaere A, Pierson R, Vassart G, Costagliola S. Ovarian hyperstimulation syndrome due to a mutation in the follicle-stimulating hormone receptor. N Eng J Med. 2003;349(8):760-6.

172. Delbaere A, Smits G, De Leener A, Costagliola S, Vassart G. Understanding ovarian hyperstimulation syndrome. Endocrine. 2005;26(3):285-90.

173. Vasseur C, Rodien P, Beau I, Desroches A, Gerard C, de Poncheville L, et al. A chorionic gonadotropin sensitive mutation in the follicle-stimulating hormone receptor as a cause of familial gestational spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome. N Eng J Med. 2003;349(8):753-9.

174. Montanelli L, Delbaere A, Di Carlo C, Nappi C, Smits G, Vassart G, et al. A mutation in the follicle-stimulating hormone receptor as a cause of familial spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(3):1255-8.

175. Kihara M, Sugita T, Nagai Y, Saeki N, Tatsuno I, Seki K. Ovarian hyperstimulation caused by gonadotrophin cell adenoma: a case report and review of the literature. Gynecol Endocrinol. 2006;22(2):110–3.

176. Rizk B, Aboulghar M. Modern management of ovarian hyperstimulation syndrome. Hum Reprod. 1991;6(8):1082-7.

177. Schenker JG, Weinstein D. Ovarian hyperstimulation syndrome: a current survey. Fertil Steril. 1978;30(3):255-68.

178. Knox GE. Antihistimine blockade of the ovarian hyperstimulation syndrome. Am J Obstet Gynecol. 1974;118(7):992-4.

179. Navot D, Margalioth EJ, Laufer N, Birkenfeld A, Relou A, Rosler A, et al. Direct correlation between plasma renin activity and severity of the ovarian hyperstimulation syndrome. Fertil Steril. 1987;48(1):57-61.

180. Loret de Mola JR, Baumgardner GP, Goldfarb JM, Friedlander MA. Ovarian hyperstimulation syndrome: preovulatory serum concentrations of interleukin-6, interleukin-1 receptor antagonist and tumor necrosis factor-alfa can not predict its occurrence. Hum Reprod. 1996;11(7):1377-80.

181. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, Elhelw BA, Shaarawy M. Elevated concentration of angiogenin in serum and ascitic fluid from patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome. Hum Reprod. 1998;13(8):2068–71.

182. Magini A, Granchi S, Orlando C, Vannelli GB, Pellegrini S, Milani S, et al. Expression of endothelin-1 gene and protein in human granulosa cells. J Clin Endocrinol Metab. 1996;81(4):1428-33.

183. Fulghesu AM, Villa P, Pavone V, Guido M, Apa R, Caruso A, et al. The impact of insulin secretion on the ovarian response to exogenous gonadotropins in polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82(2):644-8.

184. Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, Perruzzi CA, Harvey VS, Dvorak HF. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. Science. 1983;219(4587):983-5.

185. Rizk B. Ovarian hyperstimulation syndrome. In Brindsen PR, Rainsbury RA, (Eds.), A Textbook of In Vitro Fertilization and Assisted Reproduction. Carnforth, UK: Parthenon Publishing 1992, Chapter 23, pp. 369-84.

186. Rizk B, Aboulghar M, Smitz J, Ron-El R. The role of vascular endothelial growth factor and interleukins in the pathogenesis of severe ovarian hyperstimulation syndrome. Hum Reprod Update. 1997;3(3):255-66.

187. Yan Z, Weich HA, Bernart W, Breckwoldt M, Neulen J. Vascular endothelial growth factor (VEGF) messenger ribonucleic acid (mRNA) expression in luteinized human granulosa cells in vitro. J Clin Endocrinol Metab. 1993;77(6):1723-5.

188. Senger DR, Van De Water L, Brown LF, Nagy JA, Yeo KT, Yeo TK, et al. Vascular permeability factor (VPF, VEGF) in tumor biology. Cancer Metastasis Rev. 1993;12(3-4):303–24.

189. Senger DR, Connolly DT, Van De Water L, Feder J, Dvorak HF. Purification and NH_2-terminal amino acid sequence of guinea pig tumor secreted vascular permeability factor. Cancer Res. 1990;50(6):1774–8.

190. Roberts WG, Palade GE. Increased microvascular permeability and endothelial fenestration induced by vascular endothelial growth factor. J Cell Sci. 1995;108(pt 6):2369–79.

191. Pellicer A, Albert C, Mercader A, Bonilla-Musoles F, Remohi J, Simon C. The pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome: in vivo studies investigating the role of İL 1 beta, İL 6 and vascular endothelial growth factor. Fertil Steril. 1999;71(3):482-9.

192. Agrawal R, Tan SL, Wild S, Sladkevicius P, Engmann L, Payne N, et al. Serum vascular endothelial growth factor concentrations in in-vitro fertilization cycles predict the risk of ovarian hyperstimulation syndrome. Fertil Steril. 1999;71(2):287-93.

193. Abramov Y, Barak V, Nisman B, Schenker JG. Vascular endothelial growth factor plasma levels correlate to the clinical picture in severe ovarian hyperstimulation syndrome. Fertil Steril. 1997;67(2):261-5.

194. Chen CD, Wu MY, Chen HF, Chen SU, Ho HN, Yang YS. Prognostic importance of serial cytokine changes in ascites and pleural effusion in women with severe ovarian hyperstimulation syndrome. Fertil Steril. 1999;72(2):286-92.

195. Neulen J, Yan Z, Raczek S, Weindel K, Keck C, Weich HA, et al. Human chorionic gonadotropin-dependent expression of vascular endothelial growth factor/VP factor in human granulosa cells: importance in ovarian hyperstimulation syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 1995;80(6):1967-71.

196. Goldsman MP, Pedram A, Domínguez CE, Ciuffardi I, Levin E, Asch RH. Increased capillary permeability induced by human follicular fluid: a hypothesis for an ovarian origin of the hyperstimulation syndrome. Fertil Steril. 1995;63(2):268-72.

197. McClure N, Healy DL, Rogers PA, Sullivan J, Beaton L, Haning Jr RV, et al. Vascular endothelial growth factor as capillary permeability agent in ovarian hyperstimulation syndrome. Lancet. 1994;344(8917):235-6.

198. Albert C, Garrido N, Rao CV, Remohi J, Simon C, Pellicer A, et al. The role of the endothelial cells in the pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome. Mol Hum Reprod. 2002;8(5):409-18.

199. Antczak M, Van Blerkom J. The vascular character of ovarian follicular granulosa cells: phenotypic and functional evidence for an endothelial-like cell population. Hum Reprod. 2000;15(11):2306-18.

200. Brekken RA, Overholser JP, Stastny VA, Waltenberger J, Minna JD, Thorpe PE. Selective inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor 2 (KDR/FIk-1) activity by a monoclonal anti-VEGF antibody blocks tumor growth in mice. Cancer Res. 2000;60(18):5117-24.

201. Wedge SR, Ogilvie DJ, Dukes M, Kendrew J, Curwen JO, Hennequin LF, et al. ZD4190: an orally active inhibitor of vascular endothelial growth factor signaling with broad-spectrum antitumor efficacy. Cancer Res. 2000;60(4):970–5.

202. Villasante A, Pacheco A, Ruiz A, Pellicer A, Garcia-Velasco JA. Vascular endothelial cadherin regulates vascular permeability: implications for ovarian hyperstimulation syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(1):314–21.

203. Enskog A, Henriksson M, Unander M, Nilsson L, Brännström M. Prospective study of the clinical and laboratory parameters of patients in whom ovarian hyperstimulation syndrome developed during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. Fertil Steril. 1999;71(5):808–14.

204. Rizk B, Smitz J. Ovarian hyperstimulation syndrome after superovulation using GnRH agonists for IVF and related procedures. Hum Reprod. 1992;7(3):320–7.

205. Rizk B, Aboulghar MA. Classification, pathophysiology and management of ovarian hyperstimulation syndrome. In Brinsden P, (Ed.), A Textbook of In-vitro Fertilization and Assisted Reproduction, Second Edition. Canforth, UK: The Parthenon Publishing Group 1999;9:131-55.

206. Rizk B. Complications of ovarian hyperstimulation syndrome. In Rizk B, (Ed.), Ovarian Hyperstimulation Syndrome. Cambridge, New York: Cambridge University Press 2006, Chapter 5, pp. 92–118.

207. Fábregues F, Balasch J, Ginès P, Manau D, Jiménez W, Arroyo V, et al. Ascites and liver test abnormalities during severe ovarian hyperstimulation syndrome. Am J Gastroenterol. 1999;94(4):994-9.

208. Balasch J, Carmona F, Llach J, Arroyo V, Jové I, Vanrell JA. Acute prerenal failure and liver dysfunction in a patient with severe ovarian hyperstimulation syndrome. Hum Reprod. 1990;5(3):348–51.

209. Gerli S, Gholami H, Manna C, Di Frega AS, Vitiello C, Unfer V. Use of ethinyl estradiol to reverse the antiestrogenic effects of clomiphene citrate in patients undergoing intrauterine insemination: A comparative, randomized study. Fertil Steril. 2000;73(1):85-9.

210. Nallella KP, Sharma RK, Aziz N, Agarwal A. Significance of sperm characteristics in the evaluation of male infertility. Fertil Steril. 2006;85(3):629-34.

211. Zhao Y, Garcia J, Jarow JP, Wallach EE. Successful management of infertility due to retrograde ejaculation using assisted reproductive technologies: A report of two cases. Arch Androl. 2004;50(6):391-4.

212. Shieh JY, Chen SU, Wang YH, Chang HC, Ho HN, Yang YS. A protocol of electroejaculation and systematic assisted reproductive technology achieved high efficiency and efficacy for pregnancy for anejaculatory men with spinal cord injury. Arch Phys Med Rehabil. 2003;84(4):535–40.

213. Ohl DA, Wolf LJ, Menge AC, Christman GM, Hurd WW, Ansbacher R, et al. Electroejaculation and assisted reproductive technologies in the treatment of anejaculatory infertility. Fertil Steril. 2001;76(6):1249–55.

214. National Institute of Clinical Excellence. Fertility: assessment and treatment of people with fertility problems, Clinical guidelines No:11. London: Abba Litho Ltd. UK, 2004.

215. Zimmerman ER, Robertson KR, Kim H, Drobnis EZ, Nakajima ST. Semen preparation with the sperm select system versus a washing technique. Fertil Steril. 1994;61(2):269–75.

216. Stone BA, Vargyas JM, Ringler GE, Stein AL, Marrs RP. Determinants of the outcome of intrauterine insemination: analysis of outcomes of 9963 consecutive cycles. Am J Obstet Gynecol. 1999;180(6 Pt. 1):1522–34.

217. Nuojua-Huttunen S, Tomas C, Bloigu R, Tuomivaara L, Martikainen H. İntrauterine insemination treatment in subfertility: an analysis of factors affecting outcome. Hum Reprod. 1999;14(3):698-703.

218. Khalil MR, Rasmussen PE, Erb K, Laursen SB, Rex S, Westergaard LG. İntrauterine insemination with donor semen. An evaluation of prognostic factors based on a review of 1131 cycles. Acta Obstet Gynecol Scand. 2001;80(4):342-8.

219. Chang MY, Chiang CH, Hsieh TT, Soong YK, Hsu KH. Use of the antral follicle count to predict the outcome of assisted reproductive technologies. Fertil Steril. 1998;69(3):505–10.

220. Van Rumste MME, den Hartog JE, Dumoulin JCM, Evers JLH, Land JA. Is controlled ovarian stimulation in intrauterine insemination an acceptable therapy in couples with

unexplained nonconception in the perspective of multiple pregnancies? Hum Reprod. 2006;21(3):701-4.

221. Valbuena D, Simon C, Romero JL, Remohi J, Pellicer A. Factors responsible for multiple pregnancies after ovarian stimulation and intrauterine insemination with gonadotropins. J Assist Reprod Genet. 1996;13(8):663–8.

222. Van Voorhis BJ, Barnett M, Sparks AE, Syrop CH, Rosenthal G, Dawson J. Effect of the total motile sperm count on the efficacy and cost-effectiveness of intrauterine insemination and in vitro fertilization. Fertil Steril. 2001;75(4):661-8.

223. Yalti S, Gürbüz B, Sezer H, Celik S. Effects of semen characteristics on IUI combined with mild ovarian stimulation. Arch Androl. 2004;50(4):239-46.

224. Shulman A, Hauser R, Lipitz S, Frenkel Y, Dor J, Bider D, et al. Sperm motility is a major determinant of pregnancy outcome following intrauterine insemination. J Assist Reprod Genet. 1998;15(6):381-5.

225. Speroff L, Fritz MA. Asisted Reproductive Technologies in: Textbook of Clinical Gynecol Endocrinol and Infertility, 7nd Edition, 2007; pp. 1215-74.

226. Wood C: Follicle aspiration. In: Textbook of Assisted Reproductive Techniques, 2nd ed. (Gardner DK, Weisman A, Haules CM and Shohman, 2. eds.), Taylor and Francis, London 2004; pp. 50-313.

227. Edwards RG. Physiological aspect of human ovulation, fertilization and cleavage. J Reprod Fertil Suppl. 1973;18:87-101.

228. Wittmaack FM, Kreger DO, Blasco L, Tureck RW, Mastroianni Jr L, Lessey BA. Effect of follicular size on oocyte retrieval, fertilization, cleavage and embryo quality in in vitro fertilization cycles: A 6-year data collection. Fertil Steril. 1994;62(6):1205 - 10.

229. Delilbaşı L. Oogenezis, oosit toplama prosedürü, oosit morfolojisi ve in vitro matürasyon: İn vitro fertilizasyon laboratuar yöntemleri. 1st edition (Oya Karabulut, Lale Delilbaşı 5. Bölüm) 2008; pp. 85-104.

230. Brinsden PR. Oocyt recovery and embryo transfer techniques for in vitro fertilization. İn Textbook of in vitro Fertilization and Assisted Reproduction, 4th edition. Peter R Brinsden, Taylor and Frances London. 14th eds. 2005, pp. 271-85.

231. Trounson A, Leeton J, Besanko M, Wood C, Conti A. Pregnancy established in an infertile patient after transfer of a donated embryo fertilised in vitro. Br Med J (Clin Res Ed). 1983;286(6368):835-8.

232. Lutjen P, Trounson A, Leeton J, Findlay J, Wood C, Renou P. The establishment and maintenance of pregnancy using in vitro fertilization and embryo donation in a patient with primary ovarian failure. Nature. 1984;307(5947):174-5.

233. Guidelines for gamete donation: 1993. The American Fertility Society. Fertil Steril. 1993;59(2 Suppl 1):1S-9S.

234. Toner JP, Grainger DA, Frazier LM. Clinical outcomes among recipients of donated eggs: an analysis of the U.S. national experience, 1996-1998. Fertil Steril. 2002;78(5):1038–45.

235. Fedorcsak P, Dale PO, Storeng R, Tanbo T, Abyholm T. The impact of obesity and insulin resistance on the outcome of IVF or ICSI in women with polycystic ovarian syndrome. Hum Reprod. 2001;16(6):1086-91.

236. Van Swieten ECAM, van der Leeuw-Harmsen L, Badings EA, van der Linden PJQ. Obesity and clomiphene challenge test as predictors of outcome of in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. Gynecol Obstet Invest. 2005;59(4):220–4.

237. Soares SR, Simon C, Remohi J, Pellicer A. Cigarette smoking affects uterine receptiveness. Hum Reprod. 2007;22(2):543-7.

238. Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. Fertil Steril. 2002;77(6):1148–55.

239. Kuivasaari P, Hippeläinen M, Anttila M, Heinonen S. Effect of endometriosis on IVF/ICSI outcome: stage III/IV endometriosis worsens cumulative pregnancy and live-born rates. Hum Reprod. 2005;20(11):3130-5.

240. Trounson A, Mohr L. Human pregnancy following cryopreservation, thawing and transfer of an eight-cell embryo. Nature. 1983; 305(5936):707-9.

241. Hochi S, Semple E, Leibo SP. Effect of cooling and warming rates during cryopreservation on survival of in vitro-produced bovine embryos. Theriogenology. 1996;46(5):837-47.

242. Critser JK, Mobraaten LE. Cryopreservation of murine spermatozoa. ILAR J. 2000;41(4):197-206.

243. Rall WF, Fahy GM. Ice-free cryopreservation of mouse embryos at -196 degrees C by vitrification. Nature. 1985;313(6003):573-575.

244. Trounson A, Sjöblom P. Cleavage and development of human embryos in vitro after ultrarapid freezing and thawing. Fertil Steril. 1988;50(2):373-6.

245. Leibo SP. Fundamental cryobiology for clinical embryologists. In: ESHRE Campus Symposium, Cryobiolgy and Cryopreservation of Human Gametes and Embryos. Brussels, Belgium; 2004; p.9-15.

246. Mandelbaum J. Human embryo cryopreservation: past, present and future. In: ESHRE Campus Symposium. Cryobiolgy and Cryopreservation of Human Gametes and Embryos. Brussels, Belgium: 2004; p.17-22.

247. Edgar DH, Bourne H, Speirs AL, McBain JC. A quantitative analysis of the impact of cryopreservation on the implantation potential of human early cleavage stage embryos. Hum Reprod. 2000;15(1):175-9.

248. Toner JP, Veeck LL, Muasher SJ. Basal follicle-stimulating hormone level and age affect the chance for and outcome of pre-embryo cryopreservation. Fertil Steril. 1993;59(3):664-7.

249. Oehninger S, Mayer J, Muasher S. Impact of different clinical variables on pregnancy outcome following embryo cryopreservation. Mol Cell Endocrinol. 2000;169(1-2):73-7.

250. Gelbaya TA, Nardo LG, Hunter HR, Fitzgerald CT, Horne G, Pease EEH, et al. Cryopreserved-thawed embryo transfer in natural or down-regulated hormonally controlled cycles: a retrospective study. Fertil Steril. 2006;85(3):603-9.

251. Loh SK, Leong NK. Factors affecting success in an embryo cryopreservation programme. Ann Acad Med Singap. 1999;28(2):260-5.

252. Camus M. Human embryo cryopreservation: A review of clinical issues related to the succes rate. İn: ESHRE Campus Symposium, cryobiolgy and cryopreservation of human gametes and embryos. Brussels, Belgium; 2004.

253. Fabbri R, Porcu E, Marsella T, Rocchetta G, Venturoli S, Flamigni C. Human oocyte cryopreservation: new perspectives regarding oocyte survival. Hum Reprod. 2001;16(3):411-6.

254. Oehninger S, Duru NK, Srisombut C, Morshedi M. Assessment of sperm cryodamage and strategies to improve outcome. Mol Cell Endocrinol. 2000;169(1-2):3-10.

255. Lahav-Baratz S, Rothschild E, Grach B, Koifman M, Shiloh H, Ishai D, et al. The value of sperm pooling and cryopreservation in patients with transient azoospermia or severe oligoasthenoteratozoospermia. Hum Reprod. 2002;17(1):157-60.

256. Marmar JL. The emergence of specialized procedures for the acquisition, processing and cryopreservation of epididymal and testicular sperm in connection with intracytoplasmic sperm injection. J Androl. 1998;19(5):517-26.

257. Verheyen G, Vernaeve V, Van Landuyt L, Tournaye H, Devroey P, Van Steirteghem A. Should diagnostic testicular sperm retrieval followed by cyopreservation for later ICSI be the procedure of choice for all patients with non-obstructive azoospermia? Hum Reprod. 2004;19(12):2822-30.

258. O'Connell M, McClure N, Lewis SEM. The effects of cryopreservation on sperm morphology, motility and mitochondrial function. Hum Reprod. 2002;17(3):704-9.

259. Adashi EY, Rock JA, Rosenworks: Reproductive endocrinology. Surgery and technology. Lippincott Raven Publishers. Philedelphia. 1996; pp: 1941-1951.

260. Shenfield F. Gamete donation: Ethical implications for donors. Hum Fertil (Camb). 1999;2(2):98-101.

261. Daniels K, Lalos O. The swedish insemination act and the availability of donors. Hum Reprod. 1995;10(7):1871-4.

262. Machev N, Gosset P, Viville S. Chromosome abnormalities in sperm from infertile men with normal somatic karyotypes: teratozoospermia. Cytogenet Genome Res. 2005;111(3-4):352-7.

263. Feinstein S, Seidman DS. Infertility treatment in HIV Serodiscordant couples. Harefuah. 2008;147(1):38-42.

264. ACOG Committee opinion. Surrogate motherhood. Number 397. February 2008.

265. Williams-Jones B. Commercial surrogacy and the redefinition of motherhood. The Journal of Philosophy, Science and Law. 2002;2(2):1-16.

266. Kocher AA, Schuster MD, Szabolcs MJ, Takuma S, Burkhoff D, Wang J, et al. Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodelling and improves cardiac function. Nat Med. 2001;7(4):430-6.

267. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Jakoniuk I, Anderson SM, Li B, et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. Nature. 2001;410(6829):701-5.

268. Alison MR, Poulsom R, Jeffery R, Dhillon AP, Quaglia A, Jacob J, et al. Hepatocytes from non-hepatic adult stem cells. Nature. 2000;406(6793):257.

269. Vajta G, Gjerris M. Science and technology of farm animal cloning: state of the art. Anim Reprod Sci. 2006;92(3-4):211-30.

270. Paterson L, DeSousa P, Ritchie W, King T, Wilmut I. Application of reproductive biotechnology in animals: implications and potentials. Applications of reproductive cloning. Anim Reprod Sci. 2003;79(3-4):137-43.

271. Wilmut I, Schnieke AE, McWhir J, Kind AJ, Campbell KH. Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. Nature. 1997;385(6619):810-3.

272. Schenker JG, Yarkoni S, Granat M. Multiple pregnancies following induction of ovulation. Fertil Steril. 1981;35(2):105-23.

273. Evans MI, Litmann L, Louis LS, LeBlanc L, Addis J, Johnson MP, et al. Evolving patterns of iatrogenic multifetal pregnancy generation: Implications for aggressiveness of intertility treatments. Am J Obstet Gynecol. 1995;172(6):1750-5.

274. Hurst T, Shafir E, Lancaster P. Assisted conception Australia and New Zealand 1996. Sydney: AIHW National Perinatal Statistics unit. 1997.

275. Evans MI, Ciorica D, Britt DW, Fletcher JC. Update on selective reduction. Prenat Diagn. 2005;25(9):807-13.

276. Britt DW, Evans MI. Sometimes doing the right thing sucks: frame combinations and multi-fetal pregnancy reduction decision difficulty. Soc Sci Med. 2007:65(11):2342-56.

277. De Catte L, Foulon W. Obstetric outcome after fetal reduction to singleton pregnancies. Prenat Diagn. 2002:22(3):206-10.

278. Evans MI, Kaufman MI, Urban AJ, Britt DW, Fletcher JC. Fetal reduction from twins to a singleton: a reasonable consideration? Obstet Gynecol. 2004;104(1):102-9.

279. Berkowitz RL, Lynch L, Stone J, Alvarez M. The current status of multifetal pregnancy reduction. Am J Obstet Gynecol. 1996;174(4):1265-72.

280. Lee JR, Ku SY, Jee BC, Suh CS, Kim KC, Kim SH. Pregnancy outcomes of different methods for multifetal pregnancy reduction: A comparative study. J Korean Med Sci. 2008;23(1):111-6.

281. Timor-Tritsch IE, Bashiri A, Monteagudo A, Rebarber A, Arslan AA. Two hundred ninety consecutive cases of multifetal pregnancy reduction: comparison of the transabdominal versus the transvaginal approach. Am J Obstet Gynecol. 2004;191(6):2085-9.

282. Challis D, Gratacos E, Deprest JA. Cord occlusion techniques for selective termination in monachorionic twins. J Perinat Med. 1999;27(5):327-38.

283. Rochon M, Eddleman KA, Stone J. Invasive procedures an multifetal pregnancies. Clin Perinatol. 2005;32(2):355-71.

284. Evans MI, Berkowitz RL, Wapner RJ, Carpenter RJ, Goldberg JD, Ayoub MA, et al. İmprovement in outcomes of multifetal pregnancy reduction with increased experience. Am J Obstet Gynecol. 2001;184(2):97-103.

285. Stone J, Eddleman K, Lynch L, Berkowitz RL. A single center experience with 1000 consecutive cases of multifetal pregnancy reduction. Am J Obstet Gynecol. 2002; 187(5):1163-7.

286. Stone J, Belogolovkin V, Matho A, Berkowitz RL, Moshier E, Eddleman K. Evolving trends in 2000 cases of multifetal pregnancy reduction: a single center experience. Am J Obstet Gynecol. 2007;197(4):394.e1-4.

287. Oğuzman K, Seliçi Ö, Oktay Özdemir S. Kişiler Hukuku: Gerçek ve Tüzel Kişiler, Yeniden Gözden Geçirilmiş ve Mevzuata Uyarlanmış 10. Bası, İstanbul, Remzi Kitabevi, 2010.

288. Aydın Ünver T. Ceninin Hukuki Konumu, İstanbul, On iki Levha Yayıncılık, 2011.

289. Aydın Ö. Üremeye Yardımcı Tedavi Yöntemlerinden Doğan Hukuki Sorumluluk, Legal Yayıncılık, İstanbul 2014.

290. Erbaş R. Alman Federal Embriyonun Korunması Hakkında Kanun, Ceza Hukuku ve Kriminoloji Dergisi, 2016;4(1):119-32.

291. Rozée V, de La Rochebrochard E. Assisted human reproduction outside the French legal and medical framework: İssues and challenges. Population and Societies. 2021; 593(9):1-4.

292. Cecchi R, Masotti V, Meo AU, Rinaldi R. The law on artificial insemination: an italian anomaly. Acta Biomed. 2018;88(4):403-408.

293. Busardò FP, Gulino M, Napoletano S, Zaami S, Frati P. The Evolution of Legislation in the Field of Medically Assisted Reproduction and Embryo Stem Cell Research in European Union Members. Biomed Res Int. 2014.

294. Canada Assisted Human Reproduction Act S.C. 2004, c. 2.

295. James TB. Assisted Reproduction: Reformıng State Statutes After Obergefell v. Hodges and Pavan v. Smıth, Universıty of Maryland Law Journal of Race, Relıgıon, Gender and Class, 2020;19(2):261-312.

296. Knoppers BM. The Nature and Status of the Embryo; Common Law, Council of Europe, Third Symposium on Bioethics: Medically-Assisted Procreation and the Protection of the Human Embryo, Strasbourg, 15-18 December 1996.

297. Akipek JG, Akıntürk T. Türk Medeni Hukuku C. I: Başlangıç Hükümleri- Şahsın Hukuku, Gözden Geçirilip Yeni Medeni Kanuna Uyarlanmış 6. Bası, İstanbul, Beta Yayıncılık, 2007.

298. Hatemi H, Kalkan Oğuztürk B. Kişiler Hukuku (Gerçek Kişiler-Tüzel Kişiler), İstanbul, Vedat Kitapçılık, 2013.

299. Arpacı A. Kişiler Hukuku: Gerçek Kişiler, İstanbul, Beta Yayıncılık, 2000.

300. Aytaç İ. Yardımcı Üreme Tekniklerinin Hukuk ve Adli Tıp Açısından İncelenmesi, İstanbul Üniversitesi Adli Tıp Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi, İstanbul 2002.

301. Büyükay Y. Hekimlerin Embriyo Nakillerinde Hukuki Sorumluluğu. II. Sağlık Hukuku Kurultayı 2008, Ankara Barosu Yayınları 2009.

302. Kalkan Oğuztürk B. Türk Medeni Hukuku'nda Biyoetik Sorunlar, İstanbul, Vedat Kitapçılık, 2011.

303. Zevkliler A, Acabey MB, Gökyayla KE. Medeni Hukuk, 6. Bası, Ankara, 2008.

304. Özsunay E. Hayatın Başlangıcı ve Sonuna İlişkin En Önemli Hukuksal Sorunlar, İstanbul, Beta Yayıncılık, 1998.

305. Özbilen AB. İnsan Kökenli Biyolojik Maddelere İlişkin Hukuki İşlemler, İstanbul 2011.

306. Erol Y. Yapay Döllenme Yöntemleri ve Taşıyıcı Annelik, Ankara, Yetkin Yayınları, 2012.

307. Aybay A, Hatemi H. Eşya Hukuku, Gözden Geçirilmiş 3. Bası, İstanbul, Vedat Kitapçılık, 2012.

308. Akıncı Ş. Türk Özel Hukukunda İnsan Kökenli Biyolojik Madde (Organ-Doku) Nakli Kavramı ve Bundan Doğan Hukuki Sonuçlar, Ankara, Yetkin Yayınları, 1994.

309. Özdemir H. Yapay Döllenme ve Soybağı, İstanbul 2013.

310. Hatemi H, Serozan R. Aile Hukuku, Filiz Kitapevi, İstanbul 1993.

311. Kırkbeşoğlu N. Soybağı Alanında Biyoetik ve Hukuki Sorunlar, İstanbul, Vedat Kitapçılık, 2006.

312. Nomer HN. Suni Döllenme Dolayısıyla Ortaya Çıkabilecek Nesep Problemleri, İstanbul, 2000.

313. Acabey B. Soybağı, Güncel Hukuk Yayınları, İzmir, 2002.

314. Atabek R. Yapay Döllenme, İstanbul Barosu Dergisi, İstanbul, 1985;59(7-8-9):616-22.

315. Serozan R. Çocuk Hukuku, Genişletilmiş 2. Baskı, İstanbul, Vedat Kitabevi, 2005.

316. Yılmaz S. Dünyadaki Uygulama ve Mevzuatımız Açısından Kiralık Rahim "Surrogate Motherhood", İstanbul Üniversitesi Adli Tıp Enstitüsü, İstanbul, 2002.

317. Şıpka Ş. Taşıyıcı Annelik ve Getirdiği Hukuki Sorunlar, 11 Mart 2007, http://www.turkhukuksitesi.com / makale_537.htm, erişim tarihi: 06.05.2022.

318. Ünver Y. Türkiye'de Ceza Hukuku Açısından Yapay Döllenme, İlaç ve Tıp Alanında Ceza Hukuku, Etik ve Tıbbi Sorunlar Sempozyumu, Yeditepe Üniversitesi, İstanbul, 2008.

319. Kamacı M. Embriyon Nakillerinde Oluşan Nesep (Soybağı) Sorunları, II. Sağlık Hukuku Kurultayı 2008, Ankara Barosu Yayınları 2009.

320. Öcal Apaydın B, İnce Akman N. Dondurularak Saklanmış Üreme Hücresinin Veya Embriyonun Eşin Ölümünden Sonra Ana Rahmine Transferi (Postmortal Döllenme) Sonucunda Doğan Çocuğun Mirasçılığı, Ankara Hacı Bayram Veli Üniversitesi Hukuk Fakültesi Dergisi. 2020;24(2):63-107.

321. Özpınar B. Tıbbi Müdahaleden Doğan Sorumluluğun Türleri, Sağlık Hukuku Kurultayı 2007, Ankara Barosu Yayınları 2008.

322. İpekyüz Yavuz F. Türk Hukukunda Hekimlik Sözleşmesi, İstanbul, 2006.

323. Özgül ME. Yeni Tıbbi Yöntemlerin Hukuka Uygunluğu, İstanbul, On iki Levha Yayıncılık, 2010.

324. Er Ü. Sağlık Hukuku, Ankara, Savaş Yayınevi, 2008.

325. Çilingiroğlu C. Tıbbi Müdahaleye Rıza, İstanbul, Filiz Kitabevi, 1999.

326. Aydın M. Tıbbi Müdahale Olarak Organ ve Doku Nakli ve Ceza Sorumluluğu, Ankara, Adalet Yayınevi, 2008.

327. Hakeri H. Tıp Hukuku, Seçkin Yayıncılık, Ankara 2019.

328. Özpınar B. Hekimlerin Yapay Döllenmelerde Hukuki Sorumluluğu, II. Sağlık Hukuku Kurultayı 2008, Ankara Barosu Yayınları 2009.

329. Zevkliler A. Borçlar Hukuku Özel Borç İlişkileri, Güncellenmiş 10. Bası, Ankara, Turhan Kitabevi, 2008.

330. Aral F. Borçlar Hukuku Özel Borç İlişkileri, Genişletilmiş 7. Baskı, Ankara, Yetkin Yayınları, 2007.

331. Büyükay Y. Eser Sözleşmesi, Ankara, Yetkin Yayınları, 2013.

332. Özdemir N. Hâkimin Adaletsizliği Görmesi Üzerine Bir İnceleme: Evans v Birleşik Krallık, Kadın/Woman 2000, Kadın Araştırmaları Dergisi, 2018;19(1):75-84.

333. Aykaç CA. Avrupa İnsan Hakları Mahkemesi Kararları: Evans/Birleşik Krallık Davası, Türkiye Barolar Birliği Dergisi, Ankara 2008;76:435-479.

334. Demir R. Üreme Hakkına İlişkin Tıbbi Müdahalelerde Rıza, Türkiye Barolar Birliği Dergisi, Ankara 2017;133:269-298.

EKLER

Ek 1

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
GİRİŞİMSEL OLMAYAN BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-GOBAEK 2022/242	
	PROTOKOL ADI	Yardımcı Üreme Tekniklerinin Uygulanmasından Doğan Hukuki Sorunlar	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Prof. Dr. Ahmet YILMAZ	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:14/29**	**Tarih:13.06.2022**	
	Fakültemiz Adli Tıp Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Ahmet YILMAZ'ın sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Embiye ŞEN'in tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.	
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-GOBAEK Yönergesi		

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Dr. Öğr. Üyesi Fatma Gülsüm ÖNAL Başkan	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Hakan GÜRKAN Başkan Yardımcısı	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E H	E H	
Doç. Dr. Selçuk KORKMAZ Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. BiyoistatistikA.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Mehmet Erdal VARDAR Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Sernaz TOPALOĞLU Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Sezgi SARIKAYA SOLAK Üye	Deri ve Zührevi Hastalıklar	T.Ü.T.F. Deri ve Zührevi Hastalıklar A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Galip EKUKLU Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Filiz TÜTÜNCÜLER KÖKENLİ Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	K	E H	E H	
Öğr. Gör. Dr. Sinan ATEŞ Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Doğan ALBAYRAK Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Doç. Dr. Burhan Can ÇANAKÇI Üye	Endotonti	T.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E	E H	E H	
Doç. Dr. Hilal KEKLİCEK Üye	Protez-Ortez ve Biyomekani	T.Ü. Sağlık Bilimleri Fakültesi	K	E H	E H	
Avukat Emine NURLU Üye		T.Ü. Rektörlüğü	K	E H	E H	
Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN Üye	Emekli Öğretmen	Serbest Üye	E	E H	E H	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma