

# Kısırlık ve Tüp Bebek



Jupiterimages

**E**vli çiftlerin bir kısmını etkileyen kısırlık, bir yıldan fazla süreyle hiçbir korunma yöntemi kullanılmamasına karşın çocuk olmaması olarak tanımlanır. Sağlıklı bir gebelik, bir çok etkenin kontrolü altındadır. Kadın ve erkeğin üreme sistemlerinin hatasız çalışmasıyla sağlıklı bir gebelik elde edilir. Evlendikten sonraki ilk bir ay içerisinde kadının gebe kalma olasılığı yaklaşık %25'tir. İlk yılın sonunda gebe kalma oranı %85 olur ve iki yılın sonunda ise %90'ı geçer. Sağlıklı gebeliğin ilk şartı erkekte normal yapıda ve sayıda spermin bulunması, kadında da normal bir yumurtlamanın olmasıdır. Kadınlar her ayın belirli bir gününde yumurta oluşturur ve bu yumurta üreme kanallarına (fallop tüpleri) geçer. Erkekten gelen spermlerin kadının yumurtasına ulaşabilmesi için oldukça uzun bir yol kat etmesi gerekir. Spermler ilk olarak kadın dış üreme yollarını geçerek rahme ulaşır. Rahme gelen spermlerin bir kısmı da yumurtalık kanallarına ulaşır. Yolculuğa çıkan milyonlarca sperminden sadece biri (en iyi olanı) yumurtaya ulaşip onu döleyebilir. Döllenme yumurtalık kanalla-

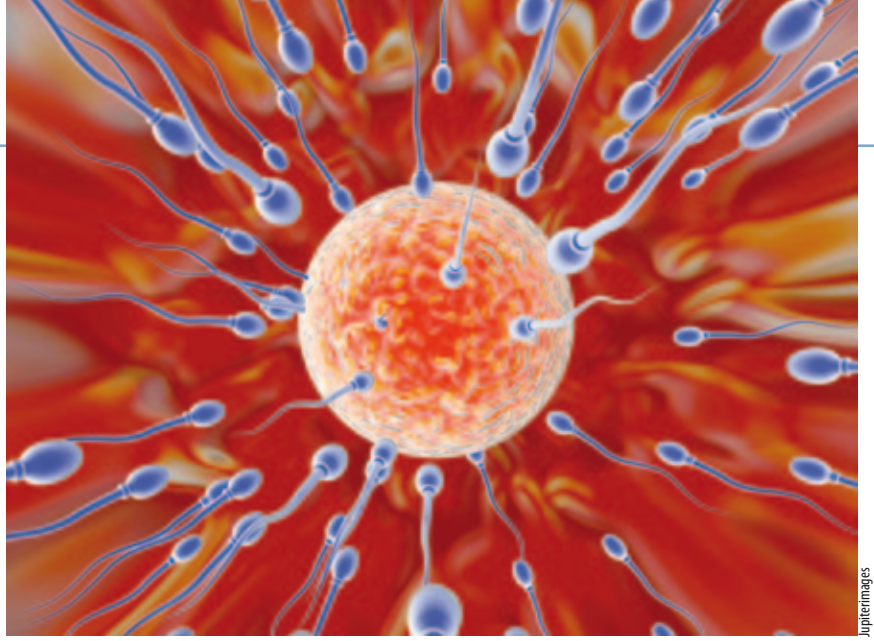
rında olur. Oluşan yeni hücre erkeğin ve kadının DNA'sını, yani genetik özelliklerini taşır. Bu hücre hızla çoğalarak embriyo denen hücre topluluğunu oluşturur. Embriyo, rahme tutunarak büyümeye başlar ve bebeği oluşturur. Bütün bu basamaklardan bir veya daha fazlasında meydana gelen sorunlar sağlıklı döllenmeyi, dolayısıyla gebelik oluşumunu engeller. Kısır çiftlerde sadece kadının kusurlu bulunması son derece yanlış bir yaklaşımdır. Kısırlığa yol açan sorunların üçte biri erkekle, üçte biri de kadınla ilgilidir. Geri kalan üçte birindeyse hem kadın hem de erkeğe ait sorunlar vardır. Kısaca, kısırlığa yol açan sorunların yarısının erkekle yarısının da kadınla ilgili olduğu kabul edilir. Öte yandan yapılan tüm tetkiklere rağmen çiftlerin yaklaşık %15'inde hiçbir sorun tespit edilememektedir.

Bir yıllık korunmasız dönem geçirildikten sonra çocuk olmuyorsa, kadının bir jinekolog, erkeğinse bir ürolog tarafından muayene edilmesi gerekir. İlk olarak kolay bir tetkik olan, erkeğin sperm sayımının yapılması gerekir. Sperm sayımı, hormon tetkikleri ve ürolojik muayene erkek

kısırlığını teşhis etmek için gerekli basamaklardır. Kadına bağlı kısırlığın tespiti için de jinekolojik muayene, hormon tetkikleri ve iç üreme organlarının röntgen filmleri gereklidir. Bu öncelikli tetkiklerde kısırlığın nedeni bulunamazsa daha ileri tetkikler yapmak gerekebilir. Bütün bu tetkiklerin amacı, erkekte normal sperm oluşumunun, kadınsa normal yumurtlamanın ve normal iç üreme sistemlerinin olduğunu göstermektir. Herhangi bir anormallik saptanırsa derhal buna yönelik tedavi başlatılır. Tedaviler, ilaç veya cerrahi olmak üzere ikiye ayrılır. Kısırlık tedavisindeki en önemli hedef doğal yolla gebeliğin sağlanmasıdır. Ancak tıbbi veya cerrahi tedaviler fayda göstermezse yardımcı üreme teknikleri kullanılabilir. Bu tekniklerin en basiti rahim içi aşılama, yani spermlerin doğrudan rahme verilmesidir. Eğer bu yöntem uygulanamaz veya fayda göstermezse tüp bebek yöntemi denir. Kadının yumurtasıyla erkeğin sperminin vücut dışarısında döllenmesini sağlayan bu teknik, diğer yöntemlerin başarısız kaldığı durumlarda son çare olarak uygulanmalıdır.

## Erkek kısırlığı

Kısırlığın kadından kaynaklandığına dair toplumda yaygın olan inancın aksine, yapılan çalışmalar kısırlığa yol açan nedenlerin yaklaşık yarısının erkekten kaynaklandığını göstermektedir. Erkeklerde ilk tetkik olarak meni tahlili, yani sperm sayımı (spermiogram) yapılır. Dünya Sağlık Örgütü'nün belirlediği kriterlere uymayan spermiogramlar anormal kabul edilir ve bu kişilerin mutlaka bir üroloji uzmanınca muayene edilmesi gerekir. Sperm sayımının, normal kriter olan mililitrede 20 milyon olarak çıkması yeterli değildir. Spermilerin hareket oranı ve görünümleri de önemlidir. Spermilerin yarıdan fazlasının hareketli olması gerekir. İleri büyütme mikroskoplar kullanılarak incelenen spermilerin %14'ten fazlasının kusursuz bir yapıda olması da önem arz etmektedir. Ancak spermiogramın normal olması spermilerin doğal şartlarda kadın yumurtasını döleyebileceğini göstermez. Tam tersine spermiogramın anormal olması da doğal yolla hamileliğin olmayacağı anlamına gelmez.



Jupiterimages

Spermiogramın anormal olduğu durumlarda ilk olarak buna neden olabilecek hastalıklar araştırılır. Çeşitli hormonal ve kalıtsal hastalıklar sperm üretimini bozarak kısırlığa neden olabilmektedir. Y kromozomundaki anormallikler, embriyoda testis gelişimini bozarak testosteron sentezini ve sperm üretimini olumsuz etkiler. Testis etrafındaki damarların genişlemesi olan varikozel, testislerin kesesinde değil de kasıkta olması (inmemiş tes-

tis) veya idrar deliğinin penisin ucunda olması (hipospadias) gibi durumlar da kısırlığa yol açabilmektedir. Önceden geçirilen kasık ameliyatları, testis iltihapları, iktidarsızlık veya kronik hastalıklar da kısırlığın nedenleri arasında. Kısırlığa yol açan neden saptandığında öncelikle bunun tedavi edilmesi gerekir. Ancak tüm araştırmalara rağmen kısır olan erkeklerin %70-80'inde altta yatan bir hastalık bulunamaz.

## Tüp Bebek

Kısır çiftlerde rahim içi aşılama veya ilaç tedavileri sonuç vermezse tüp bebek yöntemi gündeme gelebilir. Bu yöntemde, kadının yumurtasıyla erkeğin spermi vücut dışında bir araya getirilerek, döllenme suni olarak gerçekleştirilir. Tüp bebek terimi, bu yöntemin ilk uygulama yıllarına dayanır. Yapay bir ortamda, yani deney tüpünde yumurta ve sperm yan yana konulup birbirini dölemesi beklenir. Bu uygulamaya tüp bebek yöntemi denir (IVF-In-vitro fertilizasyon). Vücut dışında döllenme, yani IVF tekniği ilk kez 1973'te kullanıldı. Fakat döllenme sonrasında oluşan embriyo rahme tutunamadı ve düşükle kaybedildi. Araştırmaların ilerlemesiyle Temmuz 1978'de İngiltere'de, ilk tüp bebek olan Louise Brown dünyaya geldi. Tüp bebek yönteminde, yumurta ve spermin dış destek olmaksızın birbirini dölemesi, işlemin başarı oranını düşüren bir unsurdur. Bu nedenle sonraki yıllarda başarıyı arttıran diğer teknikler geliştirildi. 1990'lı yıllarda geliştirilen mikro-enjeksiyon yöntemiyle, sperm çok ince bir iğneyle doğrudan yumurta içerisine yerleştirildi. "ICSI" veya "mikro-enjeksiyon" denilen bu yöntemle başarı şansı çok daha artırıldı. Halen bu yöntemin başarı oranı yaklaşık %35-40'lar civarındadır. Bu oranı daha da arttırmak için yeni yardımcı yöntemler araştırılmakta ve uygulanmaktadır.

Tüp bebek yöntemi, yumurtlama bozukluğu, hormon yetersizliği veya her iki yumurtalık kanalı da tıkalı olan kadınlarda uygulan-

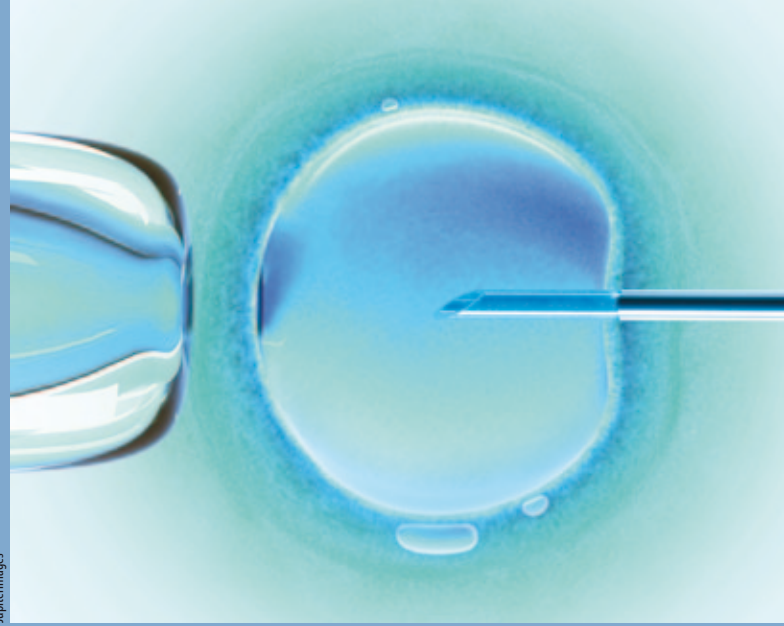
abilir. Sperm sayısı, yapısı veya hareketliliğindeki soruna bağlı kısırlığı olan çiftlerde de bu yöntemle başvurulabilir. Bu yöntemle karar vermeden önce mutlaka tüm tıbbi tedavi seçeneklerinin gözden geçirilmesi ve son seçenek olarak hastaya sunulması gerekir. Bu yöntemle karar verildiğinde ilk aşama kadının birden fazla yumurta oluşturmasını sağlamaktır. Bunun için yumurtalıkları uyaran hormonlar verilir. Birden fazla yumurta elde edilerek çok sayıda embriyo oluşturulması hedeflenir. Yumurtalıkların uyarılmasından sonra, belirlenen günde yumurtaların toplanması gerekir. Yumurtalar, ultrason eşliğinde ince bir iğneyle döl yolundan girilerek, yaklaşık 15 dakika içinde toplanır. Yumurtalar toplandıktan sonra erkeğin spermiyle birleştirilerek döllenme sağlanır. Bu işlem sırasında en ileri teknoloji olan mikro-enjeksiyon teknolojisi kullanılarak erkeğin spermi yumurta içerisine yerleştirilir. Elde edilen bu döllenmiş yumurtaya embriyo denir. Embriyolar, iki hücreli aşamadan çok hücreli "blastokist" aşamasına kadar herhangi bir dönemde rahme yerleştirilebilir (embriyo transferi). En sık tercih edilen transfer zamanı 4-8 hücre aşamasıdır. Embriyolar bu aşamaya genellikle 2-3 günde ulaşırlar. Gebelik şansını arttırmak için genellikle 2-4 embriyo rahme yerleştirilir. Transfer işleminden 12 gün sonra idrar ve kanda beta-hCG'ye bakılarak gebelik kontrolü yapılır.

## Tüp Bebek Yönteminde Yeni Gelişmeler

Tüp bebek girişimine ek olarak gebelik şansını arttırmak için yeni yöntemler araştırılmaktadır. Bu yardımcı teknikler sayesinde hem başarı oranı artmış hem de daha önce bu yöntemin uygulanamadığı kişiler için çocuk sahibi olma şansı doğmuştur. Erkeğin menisinde sperm olmadığı durumlarda (azospermi) eskiden tüp bebek uygulanamıyordu. Ancak gelişen teknoloji sayesinde azospermik erkeklerde doğrudan testise gidilerek burada sperm bulmak mümkün hale geldi. Testisten sperm alınması (TESE) denilen bu yöntemde, küçük bir cerrahi işlemle testis içerisine girilir. Özel ameliyat mikroskopuyla (mikrocerrahi), testis içerisindeki en geniş ve dolgun sperm kanalları tespit edilir ve bu bölgelerden örnekler alınır. Bu örnekler ameliyathaneyle aynı mekânda bulunan laboratuvara gönderilir. Burada yapılan mikroskopik incelemeyle kanallardaki sperm bulunarak ayıklanır. Bu yöntem sayesinde menide hiç sperm olmadığı durumlarda bile testisteki az sayıda olan sperm bulunarak çiftin çocuk sahibi olması sağlanabilir.

Döllenme sonrasında oluşan embriyonun gelişip sağlıklı bir gebeliğe evrilmesi için rahme iyi tutunması gerekir. Döllenmiş yumurtanın dışında "zona pellucida" adı verilen bir zar bulunur. Embriyonun rahme tutunabilmesi için bu zarın yırtılması gerekir. Bu tutunmayı kolaylaştırmak için son yıllarda yeni bir yöntem geliştirildi. "Assisted hatching", yani "yardımla yuvalama" denilen teknikle bu zar üzerinde lazer kullanarak delikler açılıyor. Böylece döllenmiş yumurtanın rahme tutunması kolaylaştırılıyor. Bu yöntem, yumurta kabuğu kalınsa, donmuş embriyo kullanılacaksa, daha önce başarısız tüp bebek denemesi varsa veya kadın yaşı 40'ın üzerindeyse uygulanıyor.

Başarıyı arttırmak için kullanılan diğer bir yöntem de "blastokist transferi"dir. Normalde döllenmiş yumurta, yani embriyo 2 veya 3. günde rahme yerleştirilir. Hücre sayısı henüz az olan bu embriyonun rahme



tutunmasını arttırmak için vücut dışında daha ileri bir safha olan blastokist aşamasına kadar beklenir. Blastokist transferi tekniği, döllenmiş yumurtanın 6. günde rahme tutunduğu doğal gebelik sürecinin benzeridir. Hücre sayısı artarak blastokist denen daha büyük bir hücre kümesi haline gelen embriyonun rahme tutunup gelişmesi daha kolaydır. Bu teknik sayesinde hem sağlıklı gebelik ihtimali artar hem de daha az sayıda embriyo kullanılarak (1 veya 2) çoğul gebelik riski azaltılır.

## Kadın Kısırlığı

Kadında kısırlığa yol açan en sık nedenler yumurtlama bozuklukları, endometriozis ve yumurtalık kanallarının tıkalı olmasıdır. Kadınlarda her ay olması beklenen yumurtlama (yumurtanın yumurtalıklardan dışına atılması) olmaksızın döllenme ve gebelik oluşmaz. Âdetlerin seyrek veya hiç görülmemesi çoğu zaman bir yumurtlama bozukluğunu gösterse de tamamen düzenli olması da yumurtlama bozukluğu olmadığı anlamına gelmez.

Yumurtlama bozukluğuna sebep olan çeşitli durumlar vardır. Yumurtalıkları uyaran hormonların eksikliğinde yumurta üretimi olmaz. Beyin sapından süt hormonu prolaktininin düzensiz salgılanması da yumurtlama-

yı olumsuz etkiler. Yumurtalıklardaki tümörler veya polikistik over sendromu da önemli kısırlık nedenleridir. Polikistik over sendromunda âdetler düzensiz ve seyrek olur. Hastalar genellikle kilo almaya yatkındır. Ciltte ve saçlarda yağlanma, sivilce oluşumu görülür. Bu hastalıkta yumurtalıklarda normalden fazla sayıda yumurta bulunur. Bu yumurtalar erkeklik hormonu salgılayarak normal yumurta gelişimini de engeller. Tüplerin, yani yumurtalık kanallarının kısmen veya tamamen tıkalı olması sperm ile yumurtanın buluşmasını, yani döllenmeyi engeller. Tüplerdeki bu hasar, enfeksiyonlara, dış gebeliğe, geçirilmiş bir ameliyata veya endometriozise

bağlı olabilir. Endometriozis, rahim içini döşeyen hücrelerin (endometrium) rahim dışında da görülmesidir. Rahim iç duvarı dışında bu hücrelerin en sık görüldüğü bölgeler rahmin dış yüzeyi, rahmi yerinde tutan bağlar, tüpler ve yumurtalıklardır. Endometriozis tıpkı rahim içini kaplayan doku gibi hormonlara duyarlıdır ve her âdet döneminde kanar. Oluşan bu kanamalar zamanla iltihap benzeri bir durum oluşturarak yapışıklıklara sebep olur. Endometriozis yumurtalıklarda yerleştiğindeyse kistler oluşturur. Endometriozisin en önemli belirtileri şiddetli âdet ağrısı, ilişkisi esnasında ağrı, düzensiz âdet görülmesi ve kısırlıktır.

Son yıllarda geliştirilen yöntemlerden biri de embriyo dondurulmasıdır. Tüp bebek uygulamalarında başarı şansını arttırmak için genellikle çok sayıda embriyo elde edilir. Her denemede 2-4 embriyo kullanılır. Kullanılmayan diğer embriyolar sonraki tüp bebek uygulamalarında kullanılmak üzere dondurulabilmektedir. Dondurulan embriyolar yumurtanın döllemesinden sonraki üç gün içinde seçilir. Dondurulan embriyolar sıvı azot içeren tanklarda saklanır. Bu şekilde saklanan tüm embriyoların çözülme sonrası kullanılabilmesi mümkün olmamaktadır. Dondurulmuş embriyolar, gebeliğin elde edilemediği durumlarda veya çiftin daha sonraki çocuk taleplerinde kullanılabilir. Bu sayede kadına tekrar hormon tedavisi uygulanmasına gerek kalmamakta, tedavi masrafları da önemli ölçüde düşmektedir.

Tüp bebek uygulamalarındaki yeniliklerden bir diğeryse rahme yerleştirilmeden önce embriyonun genetik yapısının belirlenmesidir. Tüp bebek uygulamalarında genellikle birden fazla sayıda embriyo elde edilir. Embriyolar rahme nakledilmeden önce içindeki hücrelerden bir tanesi alınarak bunun kromozom yapısı incelenir. Doku biyopsisinin adeta minyatürü olan bu işlemde mikro boyutta bir iğne kullanılır. Mikro-iğneyle embriyonun zarında bir delik açılarak içerisindeki hücrelerden biri alınır. Bu erken evrede embriyonun her hücresi insan oluşturabilme özelliğine sahip olduğu için (omnipotan) birinin alınması embriyoya zarar vermez. Preimplantasyon genetik tanı denilen bu inceleme sayesinde embriyolarda genetik ya-

ni kalıtsal bir hastalığın olup olmadığı saptanabilir. Böylece sadece en sağlıklı embriyoların rahim içine yerleştirilmesi mümkün olabilmektedir. Bu tekniğin olası genetik hastalıkları teşhis edememe veya yanlış teşhis ihtimali %2-7 civarındadır.

Kısırlık alanındaki en son gelişmelerden biri de yapay sperm elde edilmesidir. İngiltere’de bir grup bilim insanı 2009’un ortalarında hayvan kök hücreleri kullanarak yapay sperm geliştirdi. Tüm hücre tiplerine dönüşebilen kök hücreler özel besi ortamlarında sperm yönünde geliştirildi. Elde edilen yapay spermelerin yumurtayı dölleme yeteneği son derece düşük olsa da sağlıklı gebelik elde etmek mümkün oldu. Bu çalışmalar halen fareler üzerinde devam etmekte, insanlarda uygulanması içinse daha uzun bir süre olduğu düşünülmektedir. Yapay sperm veya yumurtaların elde edilmesinde en önemli zorluklardan biri, bunların doğal sperm ve yumurtalardaki gibi yarı sayıda kromozom içermesini sağlamaktır. Normal koşullarda anne ve babadan gelen yumurta ve spermde diğer hücrelerin yarısı kadar kromozom bulunur. Yumurta döllendiğinde tam kromozom sayısına sahip yeni bir hücre, yani farklı bir insan oluşur. Yapay hücrelerde görülen diğer bir sorun da dölleme yeteneklerinin çok düşük olmasıdır. Yüzlerce dölleme girişiminden sadece birkaçı başarıya ulaşabilmektedir. Klinik alanda kullanılacak ölçüde gelişme henüz sağlanamamış olsa da bu tür çalışmaların yakın gelecekte kısırlık sorununa kesin çözüm getirilebileceği düşünülmektedir.



#### Kaynaklar

Hua, J. ve K. Sidhu “Recent advances in the derivation of germ cells from the embryonic stem cells,” *Stem Cells Dev.* 17: 3 (Haziran 2008): 399-411.  
 Cahill, D. J. ve P. G. Wardle, “Management of infertility,” *BMJ* 325 (Temmuz 2002) : 28-32.  
 Bing, Y. ve R. J. Ouellette, “Fertilization in vitro. Methods,” *Mol. Biol.* 550 (, 2009): 251-66.  
 Basille, C, Frydman, R., El Aly, A., Hesters, L.,

Fanchin, R., Tachdjian, G., Steffann, J., LeLorc’h, M., N. Achour-Frydman, “Preimplantation genetic diagnosis: state of the art,” *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 145:1(Temmuz 2009): 9-13.  
 Palermo, G. D., Neri Q. V., Takeuchi, T ve Z. Rosenwaks, “ICSI: where we have been and where we are going,” *Semin Reprod Med.* 27: 2 (Mart 2009):191-201.