

İki Kadın Bir Bebek: Tıbbi, Etik ve Hukuki Perspektiflerden Mitokondri Değişirme Terapisi

Two Women, One Baby: Mitochondrial Replacement Therapy from Medical, Ethical, and Legal Perspectives

Öz

Neredeyse tüm insan hücrelerinde bulunan mitokondri, çekirdek haricinde DNA içeren tek organeldir. Mitokondriyal gen defektleri semptomları ve şiddeti değişen çeşitli hastalık ve sendromlara neden olur. Mitokondriyal hastalıklarda bugün için kesin, küratif bir tedavi yoktur. Bu hastalıklarda dönüm noktası, 2008 yılında gündeme gelen "mitokondri değiştirme terapisi" olmuştur. Bu yöntemle dünyaya gelen bebekler (daha yaygın tabirle "üç ebeveynli bebekler") üremeye yardımcı teknolojiler ve de iki kadının ve bir erkeğin genetik materyalleri kullanılarak elde edilen bebeklerdir. Bu çalışmada mitokondri değiştirme terapisi tıbbi, etik ve hukuki yönlerden ele alınmıştır.

Anahtar Sözcükler: etik; hukuk; mitokondri değiştirme terapisi; mitokondri nakli; üç ebeveynli bebek

Abstract

The mitochondrion, found in almost all human cells, is the only organelle that contains DNA, except for the nucleus. Mitochondrial gene defects lead to different diseases and syndromes with varying symptoms and severity. "Mitochondrial replacement therapy," introduced in 2008, has been a milestone in the treatment of mitochondrial diseases, for which there is still no cure. Babies resulting from this procedure, colloquially called "three-parent babies," are conceived with the use of assisted reproductive technologies and genetic material from two women and one man. This study deals with mitochondrial replacement therapy from medical, ethical, and legal perspectives.

Keywords: ethics; law; mitochondrial donation; mitochondrial replacement therapy; three-parent baby

Sevtap Metin¹, Adem Az²,
Hakan Ertin³

¹ İstanbul Üniversitesi, İstanbul Hukuk Fakültesi, Hukuk Felsefesi ve Sosyolojisi Anabilim Dalı

² İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı Doktora Öğrencisi

³ İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı

Geliş/Received : 12.12.2019

Kabul/Accepted: 03.02.2020

DOI: 10.21673/anadoluklin.673832

Yazışma yazarı/Corresponding author

Adem Az

Şehremini Mah., Iskender Bostanı Sk. 1/5, Fatih, İstanbul, Türkiye
E-posta: adem.aaz@gmail.com

ORCID

Sevtap Metin: 0000-0002-5961-5216

Adem Az: 0000-0002-7204-6185

Hakan Ertin: 0000-0002-8193-5865

GİRİŞ

Tıbbi bir konunun etik ve hukuki yönlerini tartışabilmek için konuyu önce teknik yönden anlamak gerekir. Günümüzün gittikçe karmaşıklaşan tıp teknolojisi her adımda ayrı bir tartışmaya neden olabilmekte, her teknik aşamada yeni yeni etik problemler gündeme gelebilmektedir. Bu nedenle çalışmamıza mitokondriyal seviyeden giriş yapmaktayız.

Hemen her insan hücreyi yüzlerce mitokondri organeli içerir (1). Mitokondrinin temel görevi, vücut hücrelerinin ihtiyaç duyduğu kimyasal enerjinin (adenozin trifosfat/ATP) çoğunu sağlamaktır. Mitokondri için hücrenin ve doğal olarak insan bedeninin “enerji santrali” benzetmesi yapılabilir. Ayrıca mitokondri; beta-oksidasyon, Krebs döngüsü ve demir-kükürt kümelerinin sentezi de dahil olmak üzere hücre büyümesini, hücrelerin kontrollü şekilde kendi kendini yok etmesini (apoptoz), hücreler farklılaşmayı ve hücre metabolizmasını düzenlemek üzere birçok anabolik ve katabolik rol oynamaktadır (2).

Mitokondri, nükleusta bulunan DNA (nDNA) molekülü haricinde özgül bir genetik materyale sahiptir. Bu genetik materyal mitokondriyal DNA (mtDNA) olarak bilinir. Halkasal yapıdaki bu genetik materyal, haploit formu ve içerdiği moleküller ile nDNA'dan farklılıklar gösterir. Bu yönüyle mtDNA'nın mutasyon potansiyeli ve doğal olarak mutasyon sıklığı nDNA'ya kıyasla daha fazladır. mtDNA'nın bir diğer özelliği ise yalnızca maternal kalıtım yoluyla bir sonraki nesle aktarılmasıdır (2). Nadir hayvan türlerinde paternal mtDNA aktarımı görülebilmekle birlikte, literatürde insanda paternal mitokondriyal kalıtım ile ilgili sadece bir vaka bildirilmiştir (3).

mtDNA vücudumuzda protein kodlayan 20.000 civarındaki genden 37'sini içerir. Bu genler, tüm bedenimizdeki toplam DNA'nın küçük bir kısmını, %0,1'inden azını kapsamaktadır. Mitokondrinin genetik katkısı küçük olmakla birlikte, işlevini yerine getiremediğinde bunun sonuçları ciddidir (4,5). Mitokondriyal gen defekti ve buna bağlı mitokondriyal işlev bozukluğu semptom ve şiddeti değişen çeşitli hastalık ve sendromlara neden olur. Her ~4000 kişiden birinin mtDNA mutasyonu kaynaklı bir hasta-

lık taşıdığı tahmin edilmektedir (6). Mitokondriyal hastalıklar, hangi organın etkilendiğine bağlı olarak son derece değişkenlik gösterir ve hafif, ağır ya da ölümcül etkilerle seyredebilir. Mitokondrinin temel görevi hücrenin ihtiyacı olan kimyasal enerjiyi sağlamak olduğu için mitokondriyal bozukluklar da daha çok yüksek enerji ihtiyacı olan dokularda görülmektedir. Sinir, kalp-damar ya da kas-iskelet sistemleri buna örnektir. Şu anda bilindiği kadarıyla mitokondriyal işlev bozukluğu ile doğrudan bağlantılı 41 hastalık vardır (7). Dahası, son zamanlarda mitokondriyal bozukluklar ile Alzheimer hastalığı, amyotrofik lateral skleroz, körlük, sağırılık, diyabet, epilepsi, Parkinson hastalığı ve obezite arasında da dolaylı bir bağlantı kurulmaktadır. Beş yaşına kadar sağlıklı görünen birinin 18'ine varmadan iştihayı kaybetmesi, ardından katarakt ve retina hasarı geliştirmesi ve henüz 28 yaşındayken yaşamını kaybetmesi, yalnızca mtDNA halkalarında yer alan genlerde meydana gelen küçük bir bozukluk sonucunda olabilmektedir (8,9).

Normal şartlarda tüm mtDNA'lar birbirinin aynısı olmalıdır. Bu durum “homoplazmi” olarak tanımlanır. DNA moleküllerinde bir mutasyon gerçekleştiğinde genellikle bu mutasyon tüm mtDNA moleküllerini tutmaz ve mutasyona uğramış mtDNA kopyası ile normal mtDNA bir hücrede aynı anda bulunur. Bu şekilde oluşan farklı mtDNA moleküllerinin varlığına “heteroplazmi” denmektedir (10). Heteroplazmi durumunda, yani farklı mtDNA molekülleri bir arada olduğunda önemli olan, normal mtDNA'nın mutant mtDNA'ya oranıdır. Mutasyonların etkileri, belirli bir eşik oranı aşılanaya kadar görünürlük kazanmaz. Mutasyonun doğasına ve hücre tipine bağlı bu eşik aşıldığı takdirde ise klinik sonuçlar görülür. Anneden bebeğe olan genetik aktarım sırasında mutant mtDNA'nın geçiş yükünü tahmin etmek mümkün değildir (11). Bu nedenle düşük oranda mutant mtDNA taşıyıcısı ve klinik olarak asemptomatik olan bir annenin, ağır klinik gidişat gösterecek bir bebek dünyaya getirmesi mümkündür.

İki cinsiyette de mitokondri hastalıkları görülebilmekle birlikte erkekler mtDNA'sını alt soya aktaramadığı için bu hastalıklar sadece anneden geçmektedir. Mitokondriyal gen defektleri belirtil-

diği üzere her zaman klinik sonuçlara yol açmasa da, yol açması halinde görülen klinik semptom ya da hastalıklara karşı bugün için kesin, küratif bir tedavi yoktur. Tedavilerde büyük ölçüde semptomları kontrol etmeye odaklanılmaktadır (9). Bu hastalıklarda asıl dönüm noktası, 2008 yılında Newcastle Üniversitesi'nden bilim insanlarının müjdelediği, aşağıda ele alınan "mitokondri değiştirme terapisi" (MDT) olmuştur.

MDT'nin tarihsel gelişimi

MDT'ye yönelik çalışmaların tarihi 1990'lara uzanmaktadır. Alana Saarinen, on yıllık bir IVF tedavisinin ardından ABD, New Jersey'de 1990 yılında sitoplazma transferi yoluyla doğan ilk "üç ebeveynli" bebektir. Babasının spermleri, annesinin başka bir kadından alınmış olan sitoplazmayı ihtiva eden yumurtası ile birleştirilmiştir. Alana normal ve sağlıklı bir ergen gibi müzik aleti çalabilmekte, oyun oynayabilmektedir. Aynı yöntemle yine New Jersey'de 1997 yılında dünyaya getirilen diğer bir bebek ise Emma Ott olmuştur. Emma için de kayda değer bir sağlık problemi bildirilmemiştir. 2016 yılında dünya genelinde sitoplazma transferi yoluyla 30-60 bebek elde edilmiştir (12,13).

Doğrudan mitokondri transferi yöntemiyle elde edilen ilk bebek ise 2016 yılında Meksika'da doğmuştur. Bu vakada öncesinde merkezi sinir sistemini etkileyen ölümcül Leigh sendromuna neden olan mitokondriyal bir mutasyon taşıyıcısı olan Ürdünlü annede bu hastalık ortaya çıkmamıştır. Fakat anne dört kez düşük yapmış, doğmuş olan iki çocuğundan ise biri 6 yaşında, diğeri 8 aylıkken aynı hastalıktan ölmüştür. Bunun üzerine aile Dr. John Zhang'a başvurmuştur. Dr. Zhang ve ekibi MDT uygulamıştır ve elde edilen bebeğin doğumdan yedi ay sonra gayet sağlıklı olduğu bildirilmiştir (14-16). En güncel MDT ile doğum vakası ise 2019'da Yunanistan'da kaydedilmiştir.

MDT yöntem ve türleri

MDT mitokondriyal hastalıkların kalıtımını önlemeye yönelik yeni bir tedavi şeklidir. Bu tedaviyle doğan bebekler (yaygın tabirle "üç ebeveynli bebekler"), üremeye yardımcı teknolojiler ve de iki kadının ve bir erkeğin genetik materyalleri kullanılarak

elde edilmektedir. "Mitokondri değiştirme terapisi" şemsiye terimi altında dört yöntem bulunmakla birlikte, bu çalışmada en çok kabul gören iki yöntem olan maternal iplikçik transferi (*maternal spindle transfer—MST*) ve pronükleer transfer (*pronuclear transfer—PNT*) üzerinde durulacaktır (16).

Maternal iplikçik transferi: Bu yöntemde mutant mitokondriyal DNA'sı nedeniyle sağlıklı bir sitoplazmaya sahip olan anne adayının hücre çekirdeği yani genetik materyali ayrılır ve sağlıklı sitoplazma atılır. Benzer biçimde, bir bağışçı kadının yumurtasından tüm hücre DNA'larının %99'unu oluşturan çekirdek DNA çıkarılarak geriye sağlıklı mitokondri içeren sitoplazma bırakılır. Daha sonra anne adayının yumurtasından ayrıştırılan çekirdek DNA, bağışçıdan gelen bu sağlıklı sitoplazmanın içine yerleştirilir. Böylece sağlıklı bir yumurta elde edilmiş olur. Ardından bu yumurta baba adayının spermi ile *in vitro* fertilizasyon (IVF) yöntemiyle döllenir ve anne adayının rahmine transfer edilir (16,17).

Pronükleer transfer: IVF yöntemiyle elde edilen iki embriyo üzerinde uygulanan bir onarım tekniğidir. Birinci embriyo, anne ve baba adayından alınan sperm ve yumurtanın IVF'si ile elde edilir. Bu embriyo, mtDNA'sı mitokondriyal hastalık taşıyıcısı olan anne adayından gelmiş olduğu için potansiyel hasta bir embriyodur. İkinci embriyo ise sağlıklı mtDNA'ya sahip bir bağışçının yumurtası ile aynı baba adayının sperminin IVF'si suretiyle ve böylece mitokondriyal hastalık taşımayan bir embriyo olarak elde edilir. Embriyo (zigot) 1 günlükken ilk embriyonun pronükleusları (18), yani döllenme anındaki yumurta ve spermin çekirdeği çıkarılır. Böylece annenin hastalıklı mitokondrilerinin büyük bir kısmı, çekirdeği çıkarılan ve ardından yok edilen embriyoda kalır. Aynı anda ikinci embriyonun da çekirdeği çıkarılır ve imha edilir. Ebeveynlerin pronükleusları, yani birinci embriyonun çekirdeği, bağışçının sağlıklı mitokondrilerini ihtiva eden ikinci embriyoya yerleştirilir. Artık bu embriyo annenin rahmine yerleştirilmeye hazırdır. Pronükleer transfer, içerdiği embriyo yaratma ve ardından yok etme adımları nedeniyle diğer tekniğe göre daha tartışmalıdır (16).

mtDNA mutasyonunun kalıtımından kaçınmak için kimi ülkelerde yumurta bağıışı ya da evlat edinme gibi alternatifler de olmakla beraber, bu yöntemlerde doğacak çocuk ile ebeveyn arasında genetik bağ eksik kalmakta ya da hiç olmamaktadır. Oysa IVF destekli MDT sayesinde hastalığa yol açan mtDNA'yı sağlıklı mtDNA ile değiştirerek bu sorunların üstesinden gelmek mümkün hale gelmiştir. Bu yolla hem mtDNA mutasyonlarının aktarımı önlenilmekte hem de sosyal ebeveynler aynı zamanda genetik ebeveyn olabilmektedir (13).

ETİK BOYUT

Şubat 2015'te İngiliz Parlamentosu MDT'yi de içeren yeni IVF tedavi prosedürlerine izin veren kanunu oy çokluğu ile kabul etmiştir. Böylece Birleşik Krallık MDT'yi yasallaştıran ilk ülke olmuştur (19). Hemen akabinde bu karar ve yeni teknik, "üç ebeveynli bebekler" başlığı altında medyada geniş yer bulmuştur. MDT ile ilgili eleştiriler ve etik tartışmalar beş başlık altında toplanabilir: (i) genetik kimlik tartışması, (ii) sosyal kimlik tartışması, (iii) güvenlik endişesi ve potansiyel zararlar, (iv) MDT'den beklenen yararların gerçekleşmeyeceği savı, ve (v) alt soylara sirayet eden genetik değiştirme (modifikasyon) tartışmaları.

Genetik kimlik tartışması: "üç ebeveynli bebek" mi, mitokondri nakli mi?

Mitokondrinin ihtiva ettiği genetik materyal sebebiyle MDT'nin sonuçlarının, genetik kimlik ve oran üzerinde nasıl bir etki yapacağı tartışmalıdır. Doğacak çocuğun genetik kimliğini kimin, hangi oranda belirlediği ve ortada "üç ebeveyn" olup olmadığı konusundaki muhtelif görüşler, yöntemin doğru bir şekilde kavramlaştırılması gereğine de işaret etmektedir. Dil ve terminoloji, kamusal tartışmaları, siyasaları ve araştırmaların yönünü belirlemede önemli bir rol oynar. Dolayısıyla bilim insanlarının ve biyoetik uzmanlarının doğru ve uygun terimler kullanmaları gerekmektedir. Bir yandan mümkün olan en az duygu ve değer yüklü sözcükler tercih edilmeli, diğer yandan olası yarar-zarar dengesi gözetilmelidir (20).

MDT genetik olarak ele alındığında sadece nükleer olmayan materyallerin transferini içermektedir. Bu nedenle MDT'nin yumurta bağıışı olarak mı yoksa doku bağıışı olarak mı kabul edilmesi gerektiği tartışmalıdır. Bu noktada, "mitokondri nakli" kavramının kullanımına destek verip "üç ebeveynli bebekler" tabirine karşı çıkan görüşler vardır. Bilhassa yazılı ve görsel kitle iletişim araçlarında kullanılan "üç ebeveyn" ifadesi birçok kişide MDT'nin ahlaka aykırı olduğu yönünde, yanlış bir izlenim uyandırmaktadır. Oysa MDT, maternal mitokondrilerdeki işlev bozukluklarına bağlı hastalıkların gelecek kuşaklara geçmesini önleyen bir tedavi yöntemidir (16). Sosyal ebeveyn zaten tüm genetik materyalin %99'unu sağlamakta, doğacak bebeğin fizik ve karakter özellikleri mtDNA'da değil nDNA'da kodlanmaktadır. Buna göre sosyal ebeveyn aynı zamanda bebeğin genetik ebeveynidir ve ortada bir "üçüncü kişi" bulunmamaktadır. Genetik olarak çocuk üç kişinin DNA'sını taşımakta olsa da, şimdiye kadarki tüm bilimsel kanıtlar kişisel özellik ve nitelikleri belirleyen genlerin yalnızca çocuğun anne ve babasından gelen çekirdek DNA'da olduğuna işaret etmektedir. Yenidoğanın tüm genetik oluşumuna %0,1'den az katkısı olan vericinin bağıışladığı mtDNA'nın, bu niteliklere etki etmediği düşünülmektedir (13). Bu yönüyle MDT, kime gittiği bilinmese de hayat kurtardığı bilinen kan ve ilik bağıışlarına da benzetilmektedir. Bu nedenlerle "üç ebeveynli bebek" metaforu uygun ve doğru bulunmamaktadır (21).

Fakat genel kanı mtDNA'nın hücrenel enerji metabolizması dışındaki hücre fonksiyonları ile ilgisi olmadığı yönündeyse de, bilim adamları mitokondrinin henüz tamamen çözülemediğini, dolayısıyla mevcut bilgilerin değişebileceğini de kabul etmektedir. Yani, genelde MDT'nin kişilik özelliklerine katkısı olmayan mtDNA aktarımı içerdiği kabul edilse de, mtDNA'nın kodladığı moleküller mitokondride olduğu gibi sitoplazmada da pek çok fonksiyonda görev almaktadır ve bu bakımdan bağıışının genetik katkısı önemli de olabilir. nDNA ile mtDNA arasındaki karmaşık etkileşimlerin ve sitoplazmada bulunan organellerin, nükleer DNA'da epigenetik değişiklikler meydana getirebileceği görüşü, karşıt argümanlar arasındadır. Böy-

lece sadece biyolojiye odaklanmak, bu tekniklerle doğan tüm bebeklerin “üç ebeveynli” olacağını düşündürmektedir (4).

MDT'nin yasal olduğu Birleşik Krallık'ta ise Sağlık Bakanlığı genetik katkının derecesine ve dahil olan genlerin işlevine bakmayı teklif etmiştir. Bu bakış açısıyla mtDNA'nın fenotipe katkısı olmadığı ve mevcut genetik materyalin %0,1'den azını teşkil ettiği düşünüldüğü için MDT'de “üç ebeveyn”in söz konusu olmadığı kabul edilmiştir. Fakat bu “oran argümanı” da eleştirilmiştir. Nitekim burada yüzde kaçlık bir oranın ebeveyn sorumluluğuna neden olduğu ya da büyükanne ve büyükbabanın genetik aktarım yoluyla bir bebek üzerinde yüzde kaç genetik katkısı, dolayısıyla ne kadar ebeveyn sorumluluğu olduğu soruları karşıt argüman olarak öne sürülebilir (9).

Sosyal kimlik tartışması

Karakterin ve fiziksel görünümün yalnızca nükleer genler tarafından belirlendiği kabul edilirse, mitokondriyal genleri değiştirmenin çocuk üzerinde önemli bir etkisi olmaması gerekir. Fakat kişisel kimliğimiz, fiziksel, bilişsel ve karakterisel özelliklerin toplamından daha fazla bir şeydir. Kimlik, sadece genlerle ilişkili olmayıp içinde yaşanan sosyal dünyadan, kişisel ilişkiler ağından da etkilenir. Bu açıdan sağlıklı ya da hasta olma durumu da kişisel kimliği etkileyen unsurlardan biridir ve mitokondriyal hastalıkların kalıtımını önlemenin kişisel kimliğin nasıl evrileceği üzerine hiçbir etkisi olmayacağı söylemenin mümkün olmayacağı görüşü de etik tartışmalarda dile getirilmektedir. Buradaki varsayım, çocuğa eklenen genetik materyalin, kimliği üzerinde etkide bulunan üçüncü bir girdi olduğudur. Zira potansiyel olarak mitokondriyal hastalık sahibi bir çocuk, şayet üçüncü kişinin yumurtasındaki mitokondriler sayesinde sağlıklı bir şekilde doğmuş olmasaydı, çok daha farklı bir hayat deneyimleyecekti. Üçüncü kişinin sağlıklı genetik katkısı bir kişinin yaşantısını, biyografisini önemli ölçüde değiştiriyorsa, kişinin ne olacağını da belirliyor demektir. Mutant mitokondrinin sağlıklı olan ile değiştirilmesi, çocuğun kişisel özelliklerini değiştirmenin ötesinde onu artık hastalık taşımayan tamamen farklı bir çocuk yapacaktır. mtDNA vericisi, yenidoğanın tüm genetik oluşumuna %0,1'den

az katkı yapıyor olabilir. Ancak iki ebeveyn dışında üçüncü kişinin sağladığı materyalin varlığı ya da yokluğu bu denli önemli bir fark oluşturduğuna göre o kişinin de genetik ebeveyn olduğu söylenebilir. Bu durumda “üç ebeveynli bebek” önermesi hem doğru, hem de meşru olacaktır.

Dahası, mitokondrinin yalnızca hücrel enerji üretiminden sorumlu olup bireyin esas karakterini belirleyen nDNA olduğuna dair veriler de kesin olarak doğrulanmış sayılmaz. En azından yanlışlayan örneklerle de karşılaşılması, bunların bilimsel geçerliliği üzerinde kuşku yaratmaktadır. Bu görüşü çürütmek için aksine mtDNA'nın da kişisel kimliğimizi, fenotipimizi etkilediğine dair kanıtlar bulunduğu iddia edilmektedir. Farelerle yapılan bazı deneylerde, mtDNA ile nDNA arasındaki iletişim ve etkileşimin yaşam süresini belirleyen faktörlere önemli bir etkisi olduğu görülmüştür. Bilişsellik üzerine meyve sinekleriyle yapılan çalışmalar da mitokondri değişiminin dişi-erkek yaşlanma süreci, üreme kabiliyeti üzerinde etkileri olduğuna işaret etmektedir. Bu açıdan bakıldığında “mitokondri değiştirme,” “mitokondri nakli” gibi terimler gerçek durumu yansıtmayan yanlış tanımlamalardır (14).

MDT ile doğacak bebeğin bambaşka bir kimlik ve biyografiye sahip olacağı, bundan dolayı da “üç ebeveynli” sayılabileceği görüşüne yönelik diğer bir eleştiri ise, embriyo seçim veya modifikasyonunun ve de yaygın olarak uygulanan diğer üreme teknolojilerinin ve organ nakillerinin de benzer biçimde bir kişinin kimlik ve biyografisini değiştirme potansiyeline sahip olduğudur. Bu bakımdan MDT, özel bir durum değildir. Burada biyografi ya da kimlik değişimine çarpıcı bir diğer örnek olarak yüz nakli operasyonları gösterilebilir.

Birbirine karşıt argümanların bu derece güçlü olduğu, tartışmaların uzun yıllar devam edeceği öngörülen, yeni bilgilere açık böyle bir alanda, “üç ebeveynli bebek” ya da “mitokondri nakli” tabirleri yerine, “mitokondri değiştirme terapisi” yargılardan olabildiğince uzak, duygu ve değer ifade etmeyen daha doğru bir tabir olarak öne çıkmaktadır.

Güvenlik endişesi ve potansiyel zararlar

Burada en baştan belirtmek gerekir ki yeni bir teknolojinin geliştirilmesi sırasında güvenlik sorunu-

nun etik tartışmalarda farklı bir başlık olarak ele alınması doğaldır. Tıp etiğinde “zarar vermemek,” en temel ilkelerdendir (22). Güvenlik ve potansiyel zararlar üç ayrı başlıkta ele alınabilir:

Yumurta sağlayıcısı kadına yönelik potansiyel zararlar: Yumurta bağışısı sırasında ağır hormon tedavisi, yumurtalığın normal ovulasyon sürecinin durdurulması, bağışıcı kadının yumurta sağlaması için süperovulasyonu, yumurtalıklardan olgunlaşmış yumurtaları serbest bırakan hormonların kullanılması ve olgunlaşan bu yumurtaları vücuttan çıkarmak için küçük ameliyat vd. prosedürler söz konusudur. IVF uygulamaları ve yumurta toplanması sırasında yapılan bu işlemler, kusma ve karın ağrılarından hızlı kilo almaya, stres ve solunum güçlüğünden kansere değin birçok fiziksel ve psikolojik zarar riski taşımaktadır. Hatta tolere edemeyen kadınlarda ölüme dahi neden olabilir (23). Üstelik mitokondri bağışıcısı kadın, bu riskleri kendisi için değil başkaları için göze almaktadır. Bu riskler hiçbir şekilde finansal olarak telafi edilemeyeceği gibi, bir kadının herhangi bir karşılık için yumurtalarını bağışlaması ayrı bir ahlaki tartışma konusudur.

Yenidoğana ve gelecek nesillere yönelik potansiyel zararlar: MDT yeni ve deneysel bir teknoloji olup güvenliliği ve etkileri konusunda henüz fazla bilgi yoktur. Üreme hücrelerine yönelik diğer müdahalelerde olduğu gibi kısa ve uzun vadede gelecek nesillerin sağlığına etkisi konusunda belirsizlikler bulunmaktadır. MDT'nin doğacak çocuğa mitokondriyal hastalıktan daha fazla zarar verebileceği, bu riskleri almamanın “zararsızlık” biyoetik prensibinin bir gereği olduğu ileri sürülmektedir (22). Uzmanlar, büyük bir kanser ve erken yaşlanma riskine işaret etmekte, bu yöntemle doğan bebeklerin koyun Dolly örneğinde olduğu gibi erken ölebileceğini öne sürmektedir. Bu yüzden bu teknikler ile doğan çocukların ömür boyu takibi gerekmektedir.

Bu görüşler Birleşik Krallık Sağlık Bakanlığı'nı harekete geçirmiş, Bakanlık talebiyle MDT'nin güvenliliği ile ilgili üç bilimsel panel düzenlenmiştir. Özellikle mtDNA'nın oynadığı rol ve mtDNA ile nDNA arasındaki etkileşim, bu bilimsel panellerde tartışılan başlıca konular olmuştur. İki husus daha

vardır. Birincisi mitokondri bağışıcısının genetik materyali ile nDNA vericisi annenin genetik materyali arasında uyumsuzluk durumunda bunun embriyoya zararı olup olmayacağıdır (24). Bu, organ nakillerinde aranan kan ve doku uyumuna benzetilebilir. İkinci husus ise transfer sürecinde mutant mitokondrinin, çekirdeğe bağlı kalıp kalmayacağıdır (17). “Araştırmalar ve yapılan panel sonucunda bu tekniklerin güvenli olmadığına dair” bir kanıt ulaşılamadığı bildirilmiştir. Tekniğin daha çok yeni olması nedeniyle kesin olmamakla birlikte, çalışmalar sonucunda ortaya konan raporda tedavinin ciddi mitokondriyal hastalıklı bir çocuğa sahip olma riski taşıyan kadınlar için potansiyel olarak faydalı olduğu ifade edilmiştir. Kısacası rapor, yeni tekniğin güvenli sayılabileceği yönündedir (4,25). İngiltere’de Nuffield Biyoetik Konseyi, mitokondriyal hastalık aktarma riski olan kadınlara MDT önermenin etik açıdan uygun ve bu uygulamaların güvenli ve etkili olduğunu belirtmiştir.

Geçen yıllarda farelerden primatlara kadar çeşitli hayvanlar üzerinde yapılan deneylerde elde edilen başarılar da MDT'nin mitokondriyal hastalıkların insandan elimine edilmesinde güvenli bir yöntem olduğu yönünde güçlü kanıtlar olarak gösterilmektedir. MDT 2009’da primatlarda uygulanmış ve dört sağlıklı maymunun doğumuyla neticelenmiştir (11).

Çocuğun genetik yapısının değiştirilmesi, çocuğun kendi geleceği ile ilgili kendi özgür kararlarını vermesinin, yani “açık gelecek hakkı”nın (İng. *right to an open future*) esirgenmesi olarak da değerlendirilebilmektedir. Benzeri bir argüman “cinsiyet gelişim bozukluğu” ile dünyaya gelen bir bebek için çocuğun özerk kararını verebileceği yaşa gelmesini beklemeden tayin edilen bir cinsiyet ve operasyon ile ilgili olarak da dile getirilebilir ve bu da doğru bir önerme olur. Fakat MDT özelinde söylenebilir ki sağlık, hayattaki pek çok plan için *sine qua non*, yani olmazsa olmazdır ve mtDNA'nın değiştirilmesi çocuk için aksine daha açık bir gelecek sağlayabilir (16).

Belirtildiği üzere MDT birtakım riskler içerse de mitokondriyal hastalıkların yol açacağı inme, organ yetmezliği, körlük, sağırılık gibi ağır sonuçlarla karşılaştırıldığında bu risklerin dengelendiği de düşünülebilir. Fakat MDT henüz çok yeni olduğundan uzun dönem sonuçları, gelecek nesillere etkileri ve

bu gibi argümanların haklılığı ya da yanlışlığı ancak zaman içinde görülecektir.

MDT'nin topluma yönelik zararları ise bu teknolojinin tedavi dışında başka amaçlarla (örneğin aynı teknik altyapıya sahip insan klonlama prosedürleri için ya da insan türünün geliştirilmesi amacıyla) kullanılması olasılığı üzerinden gündeme gelmektedir (13,24). Burada mitokondri naklinin – öjeni içermemek ve tıp dışı sebepler için olmamakla birlikte– asıl amacı dışında kullanımına örnek oluşturacak bir gelişmeden bahsedilebilir. 2019 yılında IVF bazlı yöntemlerle gebe kalamamış olan 32 yaşındaki Yunan bir kadının, üç kişinin DNA'sının kullanıldığı mitokondri tedavisi sayesinde bir erkek bebek sahibi olduğu açıklanmıştır. İspanyol ve Yunan doktorların iş birliğiyle gerçekleştiren bu doğum, tepkileri de beraberinde getirmiş, hatta mitokondri tedavisini yasal olarak düzenleyen ilk ülke olan Birleşik Krallık tarafından da “amaç dışı kullanım” nedeniyle eleştirilmiştir. Zira Yunanistan'da gerçekleşen bu vakada annenin mitokondriyal bir rahatsızlığı söz konusu olmayıp, Birleşik Krallık'taki izin koşulları sağlanmamaktadır. Bu vakada amaç üreme tedavisinin başarı şansını artırmak olup çeşitli nedenlerden ötürü gebe kalması güç olan kadınların çocuk sahibi olması için IVF tedavilerinde yeni bir kapı aralanmaktadır.

MDT'den beklenen yararların gerçekleştirilmeyeceği savı

nDNA'nın 20.000'den fazla gen ihtiva ettiği ve bunların da en az 1100 tanesinin mitokondrinin işlevinde aktif bir rol oynadığı bilinmektedir. Mitokondriyal hastalıklar ya mtDNA ya da nDNA'daki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. Bu nedenle MDT'nin bilhassa nDNA'daki genetik mutasyonlara bağlı hastalıklara karşı yarar sağlayamayacağı dile getirilmekte ve gerekliliği sorgulanmaktadır. Birleşik Krallık'ta MDT'den faydalanabilecek 2500 kadar kadın hasta bulunmaktadır ve bu nedenle MDT çok az kişiye fayda sağlayabilecek pahalı bir tedavi sayılabilir (18). Birleşik Krallık Sağlık Bakanlığı, “kalitece yaşanan yıl”lar (İng. *quality-adjusted life year*) ve mali bir kâr–zarar hesabı üzerinden MDT'nin “toplumun refahı”nı azaltıp azaltmayacağını analizini yapmıştır. MDT'nin maliyeti, MDT sayesinde mito-

kondriyal hastalıklardan kurtulan yaklaşık 20 kişinin ailelerine sağlanacak yarar ile karşılaştırmıştır. Bu değerlendirme sonucunda MDT'ye izin verildiği takdirde yılda yaklaşık 32 milyon sterlin olmak üzere on yılda toplam 318 milyon sterlin kâr edileceği bulunmuştur (22,17).

“Yararlılık” (22) etik prensibi ile bağlantılı bir diğer itiraz ise pahalı MDT'ye alternatif başka seçeneklerin olduğu ve bunların da “mitokondriyal sağlıklı” bebekler sağlayabileceğidir. Mitokondri transferi ya da MDT'den önce, fazla mutant mtDNA'lı hastalarda preimplantasyon genetik tanı (PGT) tekniği kullanılmaktaydı. Embriyo daha 6–10 hücreliyen uygulanan bu teknik, IVF ile elde edilen embriyolar içinden sadece mutant mtDNA riski düşük olanların anne rahmine transfer edilmesine dayanmaktadır. Fakat yalnızca nDNA'daki mutasyonlardan kaynaklı mitokondriyal hastalıklarda sonuç vermektedir. mtDNA mutasyonu kaynaklı hastalıklarda ise embriyonun bu mutasyonlardan etkilenme ihtimali mtDNA'nın maternal kalıtımı nedeniyle çok yüksektir. Annenin yumurtasındaki mtDNA mutasyonunu teşhis etmek, mutasyonun kararsız ve düzensiz, değişken doğasından ötürü de güçtür. PGT'nin başarılı sonuç vermediği durumda aile, bebeği kaybedebilmekte ya da gebelik testlerinde hastalık saptanması durumunda gebeliği sonlandırmak gibi üzücü kararlar almak durumunda kalabilmektedir. Ayrıca doğum öncesi genetik tanı olanaklarından tüm kadınlar faydalanamamaktadır. Bu nedenlerle PGT'den daha iyi alternatif çözümlere ihtiyaç duyulmaktadır. PGT, mitokondriyal hastalıkların ortaya çıkma riskini azaltmaya, MDT ise doğacak çocuğa mitokondriyal hastalık aktarılması riskini ortadan kaldırmaya odaklıdır (9,17,26,27).

Alt soylara sirayet eden genetik değiştirme (modifikasyon) tartışmaları

Bir diğer tartışma konusu, MDT'nin *germ-line* bir müdahale olup olmadığıdır. Üreme hücreleri ve döllenmiş yumurta üzerinde gelecek nesillere aktarılacak değişiklikler yapmak anlamına gelen *germ-line* müdahaleler, somatik hücreler üzerindeki tedavilerden çok farklıdır. Somatik hücreler, vücutun farklı dokularında yer alan ve alt soyu etkilemeye yeteneği olmayan hücrelerdir. Somatik gen tedavisi

vücuttaki her hücreyi değiştirmeyi amaçlamaz ve hedef alınan hücre yahut dokular yalnızca tedavi edilmekte olan kişinin hastalıklı vücut hücre ve dokularıdır. Oysa sperm, yumurta ya da erken dönem embriyo hücrelerine yönelik *germ-line* tedaviler, gametlere yeni genetik materyal girdisi yapar. Bu müdahaleler, somatik tedavilerden farklı olarak, yalnızca kendisine müdahale edilen hastanın değil, bu kişinin çocuklarını, torunlarını ve tüm gelecek alt soyunu etkileyebilecek nitelikte DNA değişiklikleri içeren işlemler olarak tanımlanmaktadır.

Yukarıda değinilen 2016 tarihli vakada ilk MDT uygulamasını gerçekleştiren Dr. Zhang, Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (AGİD) tarafından 2017'de, hem embriyo yaratmış hem de bu embriyoyu rahme nakil için Meksika'ya götürmüş olduğu için ifade vermeye çağırılmıştır. 2016'da MDT ABD'de AGİD tarafından yasaklandığından implantasyon (rahme transfer) işlemi Meksika'da gerçekleştirilmiştir. AGİD'in bu yasağı, ABD Kongresi'nin gelecek nesillere intikal edebilecek genetik müdahalelere yönelik fon sınırlamasına dayanmaktadır. Yani MDT, üreme hattına yapılan (*germ-line*) bir genetik müdahale olarak değerlendirilmektedir (27).

Birleşik Krallık'ta ise MDT'nin "üreme hücrelerinde genetik modifikasyon/değişiklik" anlamına gelmediği görüşü benimsenmiş olup bu görüş iki ayrıma dayandırılmaktadır. İlki "nükleer"/"mitokondriyal" genom, diğeri ise "değiştirme"/"modifikasyon" ayrımıdır. Genetik modifikasyon, DNA kromozomlarında gelecek nesillere intikal edebilecek genetik değiştirmeler yapılmasıdır. Mitokondri anneden çocuğa ve ondan diğer alt soya nesiller boyu aktarılır ve bu bakımdan MDT üreme hücrelerinde yapılan bir değişikliktir. Ancak kimlik, kişilik ve fiziksel özellikleri belirleyen nDNA ile kişisel özelliklere etkide bulunmayan mtDNA arasında ayrıma gidilmesi gereklidir. mtDNA, kişinin kimliğinin görünümünü değiştirmeden MDT *germ-line* bir genetik modifikasyon değildir. Nitekim Şubat 2016'da Ulusal Tıp Akademisi MDT'nin ne annenin çekirdeğinde ne de vericinin mtDNA'sında bir genetik modifikasyon içerdiğini bildirmiştir. İkinci olarak, burada belirli bir DNA diziliminin (sekansının) modifikasyonu söz konusu değildir. Anne ve babanın mevcut ge-

nomlarında bir ekleme ya da modifikasyon yapılmamakta, annenin yumurta çekirdeği bir çantadan diğerine aktarma yapılmış gibi bir yerden diğerine taşınmaktadır. Bu da bir hücreden gen sekansının kesilip bir diğerine eklendiği nDNA modifikasyonundan tamamen farklıdır. Böylece MDT, bir genetik mühendislik değil bir genetik rekombinasyon uygulaması olup doğal cinsel üremeden farkı yoktur. Burada bizi biz yapan kromozomlara dokunulmamaktadır. Oysa genetik mühendislik, genomunu değiştirmek suretiyle bir organizmaya arzu edilen özellikleri aktarmaktır (15,28,29).

Buna karşın ABD'de ise, Şubat 2016'da oluşturulan bir Ulusal Bilim, Mühendislik ve Tıp Akademileri komitesi raporunda, genetik modifikasyon ile üreme hücrelerinde (*germ-line*) modifikasyon arasında bir ayrıma gidilmekte ve genetik değiştirme "bir hücredeki genetik materyalin değiştirilmesi," *germ-line* değiştirme ise "kalıtsal olarak gelecek nesillere geçirilen genetik değişiklik" şeklinde tanımlanmaktadır. Bu tanım ve ayırım, MDT'nin koşullu olarak alt soylara sirayet eden genetik bir değişiklik yapacağı hükmüne yol açmaktadır. Mitokondriyal aktarım sadece anneden olduğu için, Komite, MDT ile bir kız çocuk dünyaya gelirse bunun bir *germ-line* değiştirme olacağı, şayet doğan çocuk erkek olursa bunun üreme hücrelerinde kalıtsal geçişli bir modifikasyon olmayacağı sonucuna varmaktadır. Çünkü normalde mutant mtDNA anne tarafından alt kuşaklara aktarılacakken yapılan müdahale ile doğacak olan ilk kız çocuk ile birlikte soy boyunca sağlıklı bir mtDNA aktarımı olacaktır. Böylece Amerikan yaklaşımında gelecek kuşaklara vereceği olası zararların önüne geçmek üzere bu yeni tekniğin kız çocuk embriyoları yerine kalıtsal geçişin söz konusu olmadığı erkek embriyolarda uygulanması tavsiye edilmektedir. Birleşik Krallık ise bunu, cinsiyet seçmek için embriyoya fazladan bir müdahale anlamına geleceği için reddetmiştir (29).

HUKUKİ BOYUT

Karşılaştırmalı hukukta MDT'nin durumu

Yaklaşık on yedi yıllık bir bilimsel araştırmanın ve sosyal, dini ve politik mülahazaların değerlendiril-

rilmesinin ardından 2015 yılı Mart ayında Birleşik Krallık parlamentosu, IVF’de yeni teknikleri, spesifik olarak da çekirdeği alınmış bir yumurtanın içine bir başka yumurtanın çekirdek materyallerinin transferi tekniğini içeren yasal değişikliği oylamıştır. Bu oylama neticesinde, parlamentonun her iki kanadının, yani hem Avam hem de Lordlar Kamarası’nın kabulü ile MDT’yi hukuken onaylayan ilk ülke olmuştur (24,30). İlk olmanın ötesinde, 29 Ekim 2015’te yürürlüğe giren bu düzenleme ile Birleşik Krallık şu an için hem *MST* hem *PNT* tekniğinin yasal olduğu tek ülkedir. Diğer çoğu Avrupa ülkesinde, ABD’de ve Avustralya’da yasaklar ya da ağır sınırlandırmalar bulunmakta, yahut bu uygulamalara dair hukuki bir düzenleme yer almamaktadır. Şubat 2018’de İngiltere’de MERRF sendromuna yol açan bir gende mutasyon taşıyıcısı iki kadına *PNT* uygulanmıştır (4,15,21,31).

İngiltere’de İnsan Üremesi ve Embriyoloji Yasası bu tekniklerin klinik uygulamalarına bazı sıkı koşullarla izin vermektedir. Bu koşulların sağlanıp sağlanmadığı, iki komitenin incelemesinden geçmektedir (25). Hem bu tedaviyi uygulayacak kliniklere hem de hastalara ayrı ayrı lisans veren çifte lisanslama sistemi kullanılmaktadır. Bu tedavinin uygulanması için, başvuran kadının doğacak çocuğuna mitokondriyal hastalık aktarma riskinin yüksek olması şartı aranmaktadır. Bu şartın arandığı hukuki düzenleme, “ciddi risk ve ağır mitokondriyal hastalık” hakkında özel ve ayrıntılı bir tanım ve belirlemede bulunulmamış olan, esnek bir düzenlemedir. Bunların ciddiyeti ve ağırlığı, İnsan Üremesi ve Embriyolojisi Kurulu tarafından yetki vermek üzere yapılan oturumda nihai olarak belirlenecektir. Genel olarak “ağır” kavramı, dünyaya gelen çocuğun erken yaşlarında ortaya çıkan, yaşam kalitesini ve günlük faaliyetlerini önemli ölçüde etkileyen koşulları düşündürmektedir. Yaşam süresinin uzunluk ya da kısalığı ile ilgili olmak durumunda değildir. Mitokondri bağış yoluyla üremeye yardımcı yapay fertilizasyon uygulayacak klinik, klinik uygulama için lisans başvurusu yaparken hasta ile ilgili şu hususlar hakkında yetkililere bilgi ve belge sunmak durumundadır: (i) hastanın tıbbi geçmişi, (ii) hastanın mutant mtDNA’sı, (iii) hastanın mtDNA mutasyonu ya da hastalığı hakkında ailevi tıbbi öyküsü,

ve (iv) mtDNA mutasyonu ya da hastalığı ile ilgili bilimsel literatür (24).

Birleşik Krallık Sağlık Bakanlığı, MDT ile dünyaya gelen bebeklerin üç ebeveyni olduğu tezini kabul etmemektedir. Çocuk ve verici arasındaki ilişkide, verici için bir ebeveyn yükümlülüğü doğmayacağı konusunda bir de prensip oluşturmuştur. Böylece bir verici, yaptığı bağışla bir çocuğun doğup doğmadığını öğrenebilecek, buna karşın doğan çocuk, verici hakkında sadece tanımlayıcı olmayan (anonim) bilgiye ulaşabilecek, yani vericinin kimliğini bilmeyecektir. Birleşik Krallık, bu müdahaleleri “alt soylarda değişiklik yapan *germ-line* değişiklik” olarak da kabul etmemektedir. Bununla birlikte Birleşik Krallık Sağlık Bakanlığı, tekniğin güvenliği konusundaki belirsizlik nedeniyle mitokondri bağış yoluyla doğan çocuğun izlenmesi gerektiğini belirten önemli bir tavsiye kararında bulunmuştur (4,14,31).

Türk hukuk düzeni açısından bir değerlendirme

Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezleri Yönetmeliği Ek-17/madde 4, üremeye yardımcı tedavilerin uygulanacağı çiftlerin evli olmalarını ve sadece kendilerine ait üreme hücrelerinin kullanılmasını kesin bir dille hükme bağlamıştır. Buna göre herhangi bir şekilde donör kullanılması, donör kullanılarak embriyo elde edilmesi, adaylardan alınan yumurta ve spermiler ile elde edilen embriyoların başka adaylarda, aday olmayanlardan alınanların da adaylarda kullanılması yasaktır (32).

2018’de yürürlüğe giren Sağlıkla İlgili Bazı Kanun ve Kanun Hükmünde Kararnamelerde Değişiklik Yapılmasına Dair Kanun’un (7151 sayılı kanun) 16. maddesi ile 2238 sayılı Organ ve Doku Nakli Kanunu’na eklenen “ek madde/1” gereği, “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” yasaklanmıştır (33). Keza yine 7151 sayılı kanunun 15. maddesi ile embriyo ve üreme hücresi bağışlayan, aşılayan, bulunduran, kullanan, saklayan ve nakledenlerle bunların alım ve satımını yapanlar için üç yıldan beş yıla kadar hapis cezası getirilmiştir (33).

MDT'nin uygulanabilirliği, hukuki yorum yöntemlerinden faydalanılarak, Türk hukuk düzeni içinde değerlendirilebilir. Türk hukukunda konu ile ilgili başlıca mevzuat Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezleri Yönetmeliği ve 7151 sayılı kanundur. Göz önüne alınması gereken diğer bir kaynak ise imzalanıp onaylanmakla iç hukukumuz açısından da bağlayıcı hale gelmiş bulunan (kısa adıyla) Avrupa Biyotıp Sözleşmesi'dir.

Değerlendirmeye, Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezleri Yönetmeliği ve 7151 sayılı kanun ile başlanabilir. Öncelikle, üreme hücresi olan yumurta ve sperm kavramının açıklığa kavuşturulması gerekmektedir. Ortada üçüncü bir şahsın yumurta bağıışı var mıdır? Yasaların lafzî yorumuyla başlanacak olursa, mitokondri değiştirme (ya da "üç ebeveynli bebek") uygulamalarında üreme hücresi sağlıklı üçüncü bir kadının yumurtası, mitokondriyal DNA'ları ile birlikte bağıış yoluyla alınmak suretiyle kullanılmaktadır. Hatta çekirdeği çıkarılmış, üçüncü bir kadına ait bu boş yumurta, yapay yolla üreme tedavisi gören anne adayının eşi olan baba adayının spermi ile döllandikten sonra tedavi gören ve anne olmak isteyen kadının rahmine transfer edilmektedir. Açıkçası, tedavi edilen adayın haricinde üçüncü bir kadına ait yumurta materyali kullanılmakta ve nakledilmektedir. Bu durum ise başkasına ait üreme hücresi (yumurta) kullanılması suretiyle donasyon işlemi yapılmasını yasaklayan gerek Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezleri Yönetmeliği ek 17/4 hükümlerine gerekse 7151 sayılı kanunun 15. maddesine (ek madde 1) aykırılık oluşturmaktadır. Hatta 5237 sayılı Ceza Kanunu'nun 91. maddesi hükümleri uygulanarak mitokondri bağıışçısı kadına, tedavi gören ve anne olmak isteyen kadına ve baba adayına ceza verilmesi gündeme gelecektir. (Bununla birlikte 7151 sayılı yasanın getirdiği değişiklik ve cezalar da tartışmaya açık olup konuyu genişletmemek adına burada bu tartışmaya girilmemiştir.)

Ancak hukukta normların yorumuna lafzi (söze göre) yorum ile başlanması doğru olsa da sözün yasanın amacı ile de denetlenmesi gerekir. Lafzi yorum dışına çıkıldığında ilk akla gelen, "bağıış yoluyla verilen üçüncü kadına ait çekirdeği çıkarılmış yumurta hala bir üreme hücresi midir?" sorusu ve bu sorunun cevabı olacaktır. Çekirdeği çıkarılmış

olmakla artık spermle buluşsa dahi döllenemeyecek, sadece diğer uzuvlarda bulunan bir hücre gibi olan bir şeye yumurta nazarıyla değil boş bir yapı gözüyle bakılabilir. Bu durumda bunun yasağın ve cezanın kapsamına girmediği sonucuna ulaşmak mümkündür. Ayrıca 2238 sayılı yasadaki (16. maddede) tıbbi yöntemlerle döllenmeye elverişli hale getirmek hükmü, mtDNA'ları bozuk olduğu için tedaviye alınan anne adayının yumurtasının döllenmeye elverişli hale getirilmesi olarak dahi yorumlanabilir (33). Bu durumda herhangi bir cezanın verilemeyeceği söylenebilir.

Bir diğer sorun da yasalarda "donör" ve "organ/doku bağıışı" kavramlarının geniş bir anlamda kullanılmasından doğmaktadır. Burada amaca göre, daraltıcı bir yorum yapılabilir. Ek 17 kısmında yasaklanan faaliyet, üçüncü bir şahsın gametinin üreme kullanılmasıdır. Burada amaca göre yorum yapılacak olursa, doğan çocuğun genetik mirasının adaylar dışından olması problematiktir ve engellenmek istenmiştir. Ancak mitokondriyal DNA'nın, gametlerdeki haploit kromozomlardan geçmediği gibi çocuğun fizyolojik durumunda elle tutulur bir etkisi de yoktur. Çocuk hala adayların genetiğindedir.

Geçmişten bugüne doğan çocukların kimler tarafından yetiştirileceğinin belli olması ve böylece daha sağlıklı bir toplum yapısı adına tek eşlilik kutsanmıştır. Günümüzde de geleneksel aile yapısının bozulmaması için bu yaklaşım çoğu devlet tarafından desteklenmektedir. Söz konusu düzenleme de buna yöneliktir. Başkalarına ait üreme hücrelerinin kullanılmaması suretiyle kişinin ayırt edici genetik kodlarını sadece anne ve babasından alması sağlanmaktadır. Böylece doğacak çocuğun kimin olduğu sabit olmakta, çocuk ileride kimlik karmaşası yaşamamaktadır. MDT'de ancak %0,1'lik düzeyde, kişilik özelliklerini etkilemeyen bir değişiklik yapılmaktadır. Bir bebeğe herhangi bir organ bağıışlanması durumunda organ bağıışlayan kişi nasıl ebeveyniymiş gibi bebek üzerinde hak iddia edemeyecekse (örneğin lösemili çocuklara yapılan kök hücre-ilik nakilleri), MDT'de de böyle bir durum söz konusu olmamalı, doğacak olan çocuğun anne-babası sabit olmalıdır. Bu sebeple de MDT'nin kanun koyucunun iradesi dışında kaldığı gerekçesiyle cezalandırılmayacağı ileri sürülebilir.

İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesi

Yakın geçmişte, biyoloji ve tıp alanlarındaki gelişmelerin daima insanlığın yararına kullanılmasını gerektirdiği düşüncesiyle, insanlık onurunu ve temel bireysel hak ve özgürlükleri koruyacak uygun hukuki önlemlerin alınması gündeme gelmiştir. Bu amaçla Avrupa Konseyi Parlamenter Meclisi'nin bir biyoetik sözleşmesi hazırlanmasına ilişkin 1160 sayılı (1991) tavsiye kararı doğrultusunda hazırlanan "Biyoloji ve Tıbbın Uygulanması Bakımından İnsan Hakları ve İnsan Haysiyetinin Korunması Sözleşmesi: İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesi," Avrupa Konseyi bünyesinde, 4 Nisan 1997'de, İspanya'nın Oviedo şehrinde imzaya açılmıştır. Bu sözleşme, yürürlüğe girdiği 1 Aralık 1999 tarihinden bu yana uluslararası hukuk ve politikada en önemli biyoetik metinlerinden biri olmuştur. İnsanlık onuru üzerinden ortak bir biyoetik oluşturan, biyoetik meselelerini insan hakları çerçevesine oturtan ilk bağlayıcı belgedir. Yine en önemli özelliklerinden biri, taraf olabilecekler yelpazesinin geniş tutulmasıdır. Bu metin bir bildirge (deklarasyon) değil bir sözleşme (konvansiyon) olup kendisine taraf olan devletleri bağlamakta, onlara çeşitli yükümlülükler getirmektedir. Devletler, onu iç hukuklarına dahil ederek hükümlerine uymakla mükelleftir. Bu sözleşmeyi imzalamış ve yürürlüğe koymuş olan Türkiye açısından da sözleşme hükümleri bağlayıcılık kazanmıştır. Biyotıp Sözleşmesi'nin 13. maddesi insan genomuna müdahaleye ancak bir hastalığın önlenmesi, teşhis ve tedavi amacıyla, sınırlı bir imkan tanımaktadır (34). Bunun dışında kaldığı açık olan öjenik amaçlı genetik müdahaleler, genetik teknolojinin kötüye kullanılması şeklinde değerlendirilerek 13. maddeye aykırılık oluşturmaktadır. Böylece insan genomunu değiştirmeye yönelik müdahaleler, ancak gelecek nesilleri etkilemeyecek şekilde ve yalnızca önleme, tanı veya tedavi amaçlı yapılabilecektir.

Avrupa Konseyi Parlamenter Meclisi, henüz Oviedo Sözleşmesi'ni onaylamamış olan üye devletlerden en azından üreme hücrelerinde değişiklik yapılarak başlatılacak gebelikleri yasaklamalarını istemiştir. Bu çağrının başlıca muhatabının Birleşik Krallık olması kuvvetle muhtemeldir. Zira Birleşik

şık Krallık'ta mitokondri naklini yasal hale getiren düzenlemeler, uluslararası mevzuatta genel kabul gören "üreme hattına genetik müdahale yasağı"na aykırı olmakla da eleştirilmektedir (18). Buna karşın Oviedo Sözleşmesi'nin taraflarından olmayan Birleşik Krallık hükümetine göre, mitokondri nakli üreme hücrelerinde modifikasyon oluşturacak bir genetik değişiklik içermemektedir. Mitokondri nakliyle, dünyaya gelecek olan bireyin (*future person*) mitokondriyal bir hastalıkla doğmasının önüne geçmek amaçlanmakta ve fakat ondan sonra gelecek olan nesiller de mitokondriyal hastalık taşımayacak olmakla bundan faydalanmaktadır. Dolayısıyla bu tedavi Oviedo Sözleşmesi'nin 13. maddesinde geçen "bir hastalığın önlenmesi amacı" ile gerçekleştirilmektedir ve gelecek nesillerin de bundan faydalanacak olması tedavinin ikincil amacı ve de öngörülebilir bir sonucu ve etkisidir (28).

Ancak 13. madde bir bütün olarak ele alınmalıdır: "Önleyici", "tanı koydurucu" veya "tedavi edici" müdahaleler yapılabilir, fakat bu pozitif koşulun yanına negatif bir koşul da eklenerek, bu müdahalelerin alt soyun genomunda herhangi bir değişiklik yapmaması şartı da koşulmuştur. Bir diğer deyişle genetik müdahaleler, somatik hücrelerle sınırlandırılmıştır. Üreme hücrelerinde yapılan değişiklikler teorik bakımdan hastalıkların gelecek nesillere geçmesini önlemede de kullanılabilmeyle birlikte bu potansiyel yarar ile karşılaştırıldığında kalıcı zarar riski şimdilik yüksektir ve üreme hücreleri üzerinde genetik terapiye girilmemesi konusunda bir fikir birliği vardır (35,36). Bununla birlikte bu noktada belirtmek gerekir ki Biyotıp Sözleşmesi'nin Açıklayıcı Raporu'nun insan genomuyla ilgili 73. maddesinden, kimi koşullarda *germ-line* müdahalelere izin verilebileceği çıkarımını yapmak da mümkündür. Kanaatimizce Açıklayıcı Rapor, "kişinin hastalığını tedavi etmenin tek yolu *germ-line* bir müdahaleden geçiyorsa, bu müdahale gerçekleştirilebilir" şeklinde bir yoruma kapı aralamaktadır.

MDT'ye yönelik hukuki bir yasağın, üreme hak ve özerkliğine bir müdahale olduğu itirazı da yapılmaktadır. Çiftlerin doğacak çocuklarıyla genetik bağlarının olmasını, çocuklarının kendi gametlerinden gelmesini tercih ettikleri ve bu uğurda zaman, emek ve para sarf etmeyi göze aldıkları savı,

abartılı değildir. Hukuken de bireylerin “genetik bağ” konusunda kuvvetli bir çıkarı olduğu ve çıkar ile hak arasında kuvvetli bir ilişki bulunduğu ileri sürülebilir. Haklar, çıkarları koruma işlevi görür (31). Çiftlerin dünyaya getirecekleri çocukla genetik/biyolojik bağ sahibi olmadaki çıkarı, üreme haklarının bir türevidir. Bu hakka engel olmak, devlet eliyle uygulanan zorla kısırlaştırma ile aynı düzeyde olmasa da benzer etkiler doğuracaktır. Mitokondriyal hastalığı olan bir kadın, MDT yasak olduğu takdirde genetik olarak kendinden gelen bir çocuk sahip olmaktan ısrar ederse ya doğacak çocuğunda hastalık riskini göze alacak ya da bunu göze almadığında evlat edinme ya da başka bir kadından yumurta bağıışı arama yoluna gidecektir. Oysa hem sağlıklı hem de genetik olarak kendisiyle bağlantılı bir çocuk sahibi olmasına olanak tanıyan MDT, bu ikilemi çözebilecekken hukuki yasaklarla bu çözüm elinden alınmaktadır. Diğer kadınlar gibi biyolojik olarak kendisiyle bağlantılı bir çocuk sahibi olmasının engellenmesi adil değildir ve yumurtaları sağlıklı bir kadına kıyasla ayrımcılığa uğraması söz konusudur. Mitokondriyal hastalığı olan kadınların diğer kadınlar gibi genetik olarak kendileriyle bağlantılı, sağlıklı bir çocuk doğurabilmelerine yasak getirmek, genetik bağ hakkını ihlal eder. mtDNA, kişinin vücudundaki tüm DNA’ların çok küçük bir kısmını teşkil etmektedir. IVF yöntemi ile tedavi gören kadından gelen nDNA ise kişiliği belirlemede merkezi önemdedir. “Üç ebeveynli bebek” bu yüzden de yanlış bir isimlendirmedir; zira mitokondri bağıışısının katkısı, ebeveyn sayılamayacak kadar cüzdür, önemsizdir. Üreme ile ilgili haklar, hükümetler dahil üçüncü kişilerin bu hakkın kullanımına müdahale etmemesini öngören negatif haklar kategorisindedir. Bunun pozitif bir hak doğurup doğurmadığı, yani tedavi masraflarının kamusal fonlardan karşılanması gerekip gerekmediği ise ayrı bir konudur. Negatif bir hak olması, konunun hukuken düzenlenmemesi gerektiği anlamına da gelmeyip aksine hukuki bir çerçeveye oturtulması ancak yasak ya da ağır engeller konmaması demektir. Aksi bir durum üreme haklarının kullanımına aykırı olacaktır (31).

SONUÇ

Bu çalışmada MDT’nin kavramlaştırılmasına dair ve bu yeni tekniğin leh ve aleyhindeki görüşleri nesnel bir şekilde ortaya koymak hedeflenmiştir. Bu esnada mitokondriyal hastalığı olan kadınların, sağlıklı ve genetik olarak kendileriyle bağlantılı bir çocuk sahibi olmalarına olanak sağlayan bu yeni ve özel yapay üreme yönteminin başta etik prensipler açısından taşıdığı olumsuzluk ve risklere de değinilmiştir. Mitokondri naklinde olduğu gibi, “gelecek nesillere yönelik olası zararlar” argümanı (“tüp bebek” gibi) toplumca zaman içinde benimsenen hemen hemen tüm yapay dölleme teknikleri için dile getirilmiştir. Yine de bu yöntemin uzun vadedeki sonuçları konusundaki endişeler yersiz değildir. Mitokondrinin genetik kimliğimiz üzerinde oynadığı rolün bilinenden daha fazla olması, bilim dogmatik olmadığına göre, bu konudaki teorik bilimsel bilgilerin değişmesi de pekala bir olasılıktır. Bizatihi bu amaca yönelik olmasalar da alt soyları etkileyebilecek genetik müdahalelerin önündeki yasakları gevşetmenin öjenik uygulamalara yol açabileceği ileri sürülmektedir. Bilhassa Birleşik Krallık’ın tavrının, üreme hücrelerine yönelik genetik prosedürlerin yasak olduğu diğer ülkelerde de (Çin, ABD, İsrail vd.) bu yasakların kalkmasını kolaylaştıracağı düşünülmektedir.

Türk hukuku açısından ise –her ne kadar yukarıdaki yorumlar hukuken makul olsa da– gerek şu anki iç hukuk mevzuatı gerekse bağlayıcı olan Avrupa Biyotıp Sözleşmesi karşısında Türk üreme kliniklerinin MDT’ye yönelik hukuki koşulları sağladığını söylemek mümkün gözükmemektedir. Böyle olmakla birlikte MDT’nin biyoetik alanında yeni bir dönüm noktası olduğu, burada bahsi geçen kavramları ve uluslararası hukukta varıldığı düşünülen genel kabulleri yeniden gözden geçirmeye yol açacağı anlaşılmaktadır.

Çıkar Çatışması ve Finansman Bildirimi

Yazarlar bildirecek bir çıkar çatışmaları olmadığını beyan eder. Yazarlar bu çalışma için hiçbir finansal destek almadıklarını da beyan eder.

KAYNAKLAR

- Koç F, Sarıca Y. Mitokondrial hastalıklar: klinik özellikleri-hastaya yaklaşım. *Arşiv Kaynak Tarama Derg.* 2003;12(5):14–31.
- O’Ferrall E, Hahn S. Mitochondrial structure, function, and genetics (2019). Erişim: www.uptodate.com/contents/mitochondrial-structure-function-and-genetics (erişildi: 13.8.2019).
- Bakırcı ÇM. Babadan yavruya mitokondriyal DNA (mtDNA) transferi (2016). Erişim: <https://evrimagaci.org/babadan-yavruya-mitokondriyal-dna-mtdna-transferi-4343> (erişildi: 3.8.2019).
- Dimond R. Social and ethical issues in mitochondrial donation. *Br Med Bull.* 2015;115(1):173.
- Bouzenita AI. The Islamic ethics of mitochondria transplantation. *IIUM Eng J.* 2017;18(2):42–6.
- National Library of Medicine. Genetics home reference: mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like symptoms (2016). Erişim: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/mitochondrial-encephalomyopathy-lactic-acidosis-and-stroke-like-episodes> (erişildi:29.11.2016).
- Koç F, Sarıca Y, Yerdelen D. Mitokondrial hastalıklar. *Arşiv Kaynak Tarama Derg.* 2003;12(5):32–79.
- Zeytinoğlu H. Mitokondriyal DNA: hastalıklarda ve yaşlanma mekanizmasındaki rolü. *Anadolu Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Derg.* 2000;1(1):21–32.
- Saxena N, Taneja N, Shome P, Mani S. Mitochondrial donation: a boon or curse for the treatment of incurable mitochondrial diseases. *J Hum Reprod Sci.* 2018;11(1):3.
- McFarland R, Clark KM, Morris AA, Taylor RW, Macphail S, Lightowers RN, ve ark. Multiple neonatal deaths due to a homoplasmic mitochondrial DNA mutation. *Nat Genet.* 2002;30(2):145.
- Tai S. Mitochondrial replacement therapy and the “three parent baby.” *SURG J.* 2016;9(1):48–56.
- Jose F, Lekshmi S, Lal S, Jjiju V, Abraham E. Three parent child: a review. *Int J Novel Trends Pharm Sci.* 2017;7(2):54–6.
- Baylis F. The ethics of creating children with three genetic parents. *Reprod Biomed Online.* 2013;26(6):531–4.
- Gómez-Tatay L, Hernández-Andreu J, Aznar J. Mitochondrial modification techniques and ethical issues. *J Clin Med.* 2017;6(3):25.
- Pompei M, Pompei F. Overcoming bioethical, legal, and hereditary barriers to mitochondrial replacement therapy in the USA. *J Assist Reprod Genet.* 2019;36(3):383–93.
- McLean SA. Mitochondrial DNA transfer: some reflections from the United Kingdom. *Biolaw J.* 2015;(2):81–8.
- Castro RJ. Mitochondrial replacement therapy: the UK and US regulatory landscapes. *J Law Biosci.* 2016;3(3):726–35.
- Garasic MD, Sperling D. Mitochondrial replacement therapy and parenthood. *Glob Bioeth.* 2015;26(3–4):198–205.
- Times. Britain is first to legalise three-parent IVF (2015). Erişim: www.thetimes.co.uk/article/britain-is-first-to-legalise-three-parent-ivf-babies-9wd3s0gxs75 (erişildi:25.2.2015).
- Ravitsky V, Birko S, Dupras-Leduc R. The “three-parent baby”: a case study of how language frames the ethical debate regarding an emerging technology. *Am J Bioeth.* 2015;15(12):57–60.
- Dimond R. Techniques of donation: “three parents,” anonymity and disclosure. *J Med Law Ethics.* 2015;3(3):165–73.
- Beauchamp TL, Childress JF. *Biyomedikal Etik Prensipleri*, çev. Temel MK. İstanbul: BETİM; 2017:228–93, 308–66.
- Dahiya N, Garg S. Three-parent baby: is it ethical?. *IJME.* 2018;3(2):169.
- Ishii T. Potential impact of human mitochondrial replacement on global policy regarding germline gene modification. *Reprod Biomed Online.* 2014;29(2): 150–5.
- The Senate Community Affairs References Committee. (2018). Science of mitochondrial donation and related matters, Report to Australian Parliament. Erişim: www.aph.gov.au/Parliamentary_Business/Committees/Senate/Community_Affairs/MitochondrialDonation (erişildi: 15.10.2019).
- Craven L, Murphy J, Turnbull DM, Taylor RW, Gorman GS, McFarland R. Scientific and ethical issues in mitochondrial donation. *New Bioeth.* 2018;24(1):57–73.
- Fulk JM. Two & a half parents: three-parent IVF and medical malpractice in the United States. *Concordia L Rev.* 2018;3:204.
- Scott R, Wilkinson S. Germline genetic modification and identity: the mitochondrial and nuclear genomes. *Oxf J Leg Stud.* 2017;37(4):886–915.
- Newson AJ, Wilkinson S, Wrigley A. Ethical and legal issues in mitochondrial transfer. *EMBO Mol Med.* 2016;8(6):589–91.
- Craven L, Herbert M, Murdoch A, Murphy J, Davies JL, Turnbull DM. Research into policy: a brief history of mitochondrial donation. *Stem Cells.* 2016;34(2):265.
- Schaefer GO, Labude MK. Genetic affinity and the right to “three-parent IVE.” *J Assist Reprod Genet.* 2017;34(12):1577–80.
- Resmi Gazete (2010). Üremeye Yardımcı Tedavi Uygulamaları ve Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezleri Hak-

- kında Yönetmelik. Erişim: www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2010/03/20100306-10.htm (erişildi: 06.10.2016).
33. Resmi Gazete (2018). Sağlıkla İlgili Bazı Kanun ve Kanun Hükmünde Kararnelerde Değişiklik Yapılmasına Dair Kanun. Erişim: www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2018/12/20181205-8.htm (erişildi: 5.12.2018).
34. Resmi Gazete (2003). Biyoloji ve Tıbbın Uygulanması Bakımından İnsan Hakları ve İnsan Haysiyetinin Korunması Sözleşmesi: İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesinin Onaylanmasının Uygun Bulunduğuna Dair Kanun. Erişim: www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2018/12/20181205-8.htm (erişildi: 5.12.2018).
35. Katoğlu, T. Türk hukukunun bir parçası olarak Avrupa Konseyi İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesi. Ankara Üniversitesi Hukuk Fakültesi Derg. 2006;55(1):157-93.
36. Gemalmaz MS. Ulusalüstü İnsan Hakları Hukukunun Genel Teorisine Giriş, 2. c., 8. bas. İstanbul: Legal Yayınevi; 2012:297.