

Derleme

Fetusun Bilimsel Araştırma ve Transplantasyon Amaçlı Kullanımı: Tıbbi, Hukuki ve Etik Sorunlar

İmdat ELMAS, Zeki SOYSAL, Birgül TÜZÜN

SUMMARY

USE OF FETUS WITH SCIENTIFIC INVESTIGATION AND TRANSPLANTATION PURPOSES: MEDICAL, LEGAL AND ETHICAL ISSUES

Fetal tissues are used in the treatment of neurologic, immunologic and metabolic disorders, primarily in scientific investigations and their fields of application are continuously widened every passing day. In this review, such applications conducted in other countries and medical, ethical and legal issues encountered due to the use of fetus with medical purposes have been pointed out in the light of literature and the present relative legal situation in our country has been discussed.

Key Words: Fetal tissues, Transplantation, Anencephalic fetus.

Hastalıkların tedavisi amacıyla fetal dokuların kullanımı, 1950'li yıllara kadar dayanmaktadır. İlk uygulama alanı, aşı ve ilaçların test edilmesi için gerekli olan insan virüslerinin çoğaltılması işleminde, fetus hücrelerinin kullanılmasıdır. Buna, insan fetal böbrek hücrelerinin polio aşısının geliştirilmesi amacıyla kullanılması örnek olarak verilebilir (1). Son çeyrek asırda ise kullanım alanı genişlemiş, başta nörolojik hastalıklar olmak üzere birçok immunolojik, metabolik ve kan hastalığının tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (2). DiGeorge sendromunun tedavisi amacıyla fetal timus transplantasyon uygulamasında olduğu gibi, fetal dokuların kullanımı başlangıçta çok az etik tartışmalara yol açmıştır. Buna karşın özellikle fetus beyin hücrelerinin transplantasyon amaçlı kullanımı ve bu tür uygulamaların yaygınlaşması, önemli etik ve hukuki tartışmaları başlatmıştır (3, 4). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 1987 yılında, Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün talebi üzerine, İnsan ve Sağlık Servisi tarafından fetal doku araştırmaları için bir federal fon oluşturulmuş ve bu fonun etik ve hukuki boyutta uygunluğu, 1988 yılında yapılan ve birçok araştırmacı, hukukçu ve politikacı ile din

adaminın katıldığı İnsan Fetal Transplantasyon Araştırma Paneli'nde tartışılmıştır. Panel katılımcılarının genel eğilimi, fon kullanımının devam etmesi yönünde olmuştur. 1992'de Başkan Bush, bilimsel araştırmalarda kullanılmak üzere, fetal doku bankasının kurulmasını önerdi. Doku bankası sadece, ektopik gebelik ve spontan düşük ürünlerini toplayabilecekti. Elektiv, düşük ürünlerinin kullanılması ise, düşük girişimlerini artırabileceği ve düşük girişimini yasal hale getireceği gerekçesi ile kabul edilmemişti (5, 6). 1994 yılında Başkan Clinton'un katkılarıyla, spontan düşüklerin yanı sıra elektiv düşük ürünlerinin de kullanılmasına izin veren bir yasa kongreden geçti (7, 8). Günümüzde, ABD'nin birçok eyaletinde farklı uygulamalarla karşılaşmaktadır. Kaliforniya ve diğer bazı eyaletlerde fetal dokuların toplanması ve kullanılmasına önemli kısıtlamalar getirilirken, Pensilvanya'da elektiv düşük ürünlerinin de kullanılmasına olanak veren ve Federal yasalarla uyumlu olan kanunlar çıkarılmıştır (9). Kasım 1996'da Strazburg'da toplanan Avrupa Konseyi İnsan Hakları ve Biyotıp Konvensiyonu'nda alınan kararda, in vitro embriyo araştırmalarında, embriyo için yeterli korumanın sağlanmasının yasal gerekliliği vurgulanmıştır (10). Fetal doku araştırmaları konusunda hukuki ve etik boyutta büyük tartışmalar olmasına karşın, tıbbi araştırma-

cılar arasında fetal doku transplantasyonunun insanlara sağlayacağı tıbbi yararlar konusunda çok az görüş ayrılığı bulunmaktadır. Tıbbi araştırmalarda alınan olumlu sonuçlar bu yaklaşımı destekler niteliktedir. Fetal dokuların, transplantasyonda tercih edilmesinin başlıca nedenleri:

- Fetal hücrelerin gelişme döneminde olmaları nedeniyle, konağa kolay uyum göstermeleri,
- Büyüme ve rejenerasyon kabiliyetleri sayesinde, konağın kaybolan fonksiyon ve kabiliyetlerini hızla yeniden kazandırmaları,
- Yabancı doku reaksiyonuna yol açmamaları ve ret edilme olasılıklarının oldukça düşük olmasıdır.

Bilim adamları transplantasyon araştırmalarında elektiv abortus dokularını daha çok tercih ederler. Bunun nedeni, bu dokular steril laboratuvar koşullarında korunabilir, gelişim dereceleri bilinir ve hastalıklar içermezler. Oysa, spontan veya ektopik gebelik düşüklüklerinden elde edilen fetal dokular, çoğu kez infeksiyon veya genetik anomaliler taşırlar, sayısal olarak da ihtiyacı karşılamaktan çok uzaktırlar. Bu gerçek, araştırmacıları elektiv abortuslardan fetal doku toplama yoluna iter (11). Fetal doku transplantasyonunun en yaygın kullanım alanı dejeneratif nörolojik hastalıklardır. Bu grup hastalıklar içinde üzerinde en çok çalışılan ve en iyi sonuç alınanı, Parkinson hastalığıdır. Bu hastalığa, beyinde dopamin üreten nöronlardaki dejenerasyon yol açar. Hastalığın septomları, kayıp dopaminin yerine konması ve dopamin yıkımını inhibe eden veya beyinde dopamin reseptörlerini stimüle eden ilaçların kombinasyonu ile kontrol edilmeye çalışılır. Ancak, bu ilaçların önemli yan etkileri vardır ve ilerlemiş olgularda etkileri azalabilmektedir. Deney hayvanları üzerinde yapılan birçok araştırmadan sonra, insan beyin dokusu içine fetal beyin doku transplantasyonu uygulanmış ve başarılı sonuçlar alınmıştır (12, 13, 14). Bu amaçla kullanılan fetal substantia nigra hücreleri dopamin için iyi bir kaynak oluşturmuştur (15, 16). Fetal doku transplantasyonunun uygulandığı diğer dejeneratif nörolojik hastalıklar, Alzheimer ve Huntington hastalığıdır. Bu hastalıklarla ilgili olarak insanlar üzerinde başarılı uygulamalar olmasına rağmen, deneysel çalışmaların devamına ihtiyaç duyulmaktadır (17, 18). Spinal kord ve beyin yaralanmalarının tedavisine yönelik çalışmalar ise tamamen deneysel aşamada olmasına rağmen umut verici sonuçlar alınmaktadır. Fetal doku transplantasyonunun uygulandığı diğer bir hastalık retinitis pigmentosis'dir. Bu hastaların retina fotoreseptör hücrelerinde yavaş bir yıkım vardır ve sonuçta tam görme kaybı gelişmektedir. Göz içine enjekte edilen fetal retina hücreleri, hastaların görme fonksiyonunda fark edilir düzeltilmeler sağlamıştır (19). İnsuline bağımlı diabetiklerde ise, deneysel olarak fetal pankreatik

hücreleri uygulanmış, doğal insulin üretimi için umut verici sonuçlar alınmıştır (20-22). İnfertil kadın overlerine transplante edilen fetal over dokusu fertilitate kazandırmış ancak, çok ciddi etik ve hukuki tartışmalara yol açmıştır (23). Fetal dokuların kullanıldığı deney aşamasında olan diğer araştırmalar ise, Down sendromu, Tay-Sachs, epilepsi, bazı kanser ve kan hastalıklarıdır.

Fetal doku kullanımına karşı çıkışın en önemli gerekçesi, düşük girişimini arttıracığı ve onu yasal hale getireceği endişesidir (24). Buna çözüm olarak, önce düşük kararının verilmesi ve düşük için onam alınması, organ bağıışı için onamın ise daha sonra alınması önerilmektedir. Ayrıca, annenin etki altında kalarak düşük yapmaması için, alıcının kimliğini bilmemesi bir tedbir olarak öngörülmektedir. Diğer bir karşı çıkış nedeni, annenin fetusa vekalet edemeyeceği ve onun adına karar veremeyeceği görüşüdür. Fetusun ölümüne karar veren bir anne adayının, fetusun çıkarlarını düşünerek hareket edemeyeceği ve bu nedenle de vekalet hakkını kullanamayacağı iddia edilmektedir. Fetusun 'kişi' olarak kabul edilemeyeceği, bu nedenle onun adına vekalet kullanılamayacağı görüşünde olanlar da vardır. Sadece annenin onamının yeterli olmayacağı, aydınlatılmış onamın her zaman alınmayacağı gibi endişeler de bulunmaktadır (25).

Fetus hücre ve dokularının transplantasyonundan ayrı olarak, gelişmiş fetus organlarına da büyük gereksinim duyulmaktadır. Her yıl, yüzlerce çocuk yeterli sayıda organ bulunamaması nedeniyle kalp, karaciğer ve böbrek yetmezliği sonucu ölüme terk edilmektedir. Bir çok araştırmacı, pediatrik transplantasyonda en uygun organ kaynağını anensefalik fetuslar olduğu görüşündedir (26). Anensefalik çocuk organlarının küçük olması, özellikle küçük çocuklara yapılacak organ transplantasyonunda organın yerleştirilmesinde büyük kolaylık sağlamaktadır. Ayrıca daha az immunosupresyona gereksinim duyulmakta ve daha uzun gref survisi elde edilmektedir. Yaşamla bağdaşmayan bir anomali olması nedeniyle, anensefalik fetusun tıbbi amaçlı kullanımına karşı çıkış daha azdır. Diğer çocukların yaşamını kurtarmayı amaçlayan bu girişim, anensefalik çocukların ebeveynleri tarafından da çoğu kez kabul görür. Tıp fakültesi öğrencileri ve hekimlere yönelik yapılan anketlerde, % 80'ni aşan bir destek görmüştür (27, 28). Anensefalik çocuklarda organların transplantasyon amacıyla alınmasında karşılaşılan asıl sorun, ölüm tanısı ve kavramıyla ilgilidir. Anensefalik fetuslar, kortikal olarak ölmüş olmalarına rağmen, bir kısmı beyin sapı fonksiyonları sağlam olarak doğarlar. Ciddi defekti olan olgularda ise, beyin sapı fonksiyonlarında değişen derecelerde yetersizlik vardır. Bu nedenle, genel kabul gören Harvard komisyonunun tanımladığı beyin ölümü kavramı yada Royal

komisyonunun tanımladığı beyin sapı ölümü kavramı, bu çocuklar için geçerli olmamaktadır (29, 30). Anensefalik fetusların ancak %50'sinden azının canlı doğabilmesi, canlı doğanların ise %60 kadarının ilk 24 saat içinde, geri kalanının takip eden günlerde ölüyor olması, bu çocuklarda ölüm kavramının yeniden tanımlanmasını zorunlu kılmaktadır (31, 32). Anensefalik fetusların kullanılmasına karşı çıkanlar; tanı hatası olabileceğini, bir insanın yaşamını kurtarmak için, diğer bir insanın yaşamına son vermenin doğru bir karar olamayacağını, düşük girişimlerini artıracığı, uygun onamların alınmayacağı görüşünü savunmaktadırlar (33-35). Ayrıca, organ maturasyonunun tamamlanması için, düşük girişiminin bilinçli olarak geciktirilebileceği, bu durumun ise annenin yaşamı açısından risk oluşturacağı ileri sürülmektedir. Organların ticari amaçlı kullanılabilmesi kaygıları da bulunmaktadır. Tanya ilişkin endişelere rağmen, anensefalik fetusların tanısı ultrasonografik yöntemlerle güvenilir bir şekilde konabilmektedir. Ayrıca, anne serumunda ve amniotik sıvıda a-fetoprotein seviyesinde yükselme görülmesi, elektroforezde asetilkolin esteraz tespiti ve %60-90 olguda hidramniosun birlikte bulunması tanıda önemli bulgulardır (36). Anensefalik fetusların transplantasyon amaçlı kullanımını kabul eden araştırmacılar arasında, ölüm kavramı ve organların alınma zamanı konusunda bazı farklı yaklaşımlar vardır. Bu görüşler:

- Anensefalik fetusa, annenin yaşamını riske sokmayacak bir dönemde düşük yaptırılarak doku ve organlarının alınması

- Normal doğumun beklenmesi, doğumdan hemen sonra beyin sapı fonksiyonlarını dikkate almaksızın, organların çıkarılması

- Beyin sapı fonksiyonları olan çocuklara tıbbi destek verilmesi, kalp ve solunum durmasından sonra resusitasyon uygulanması, yaşamsal fonksiyonlar tamamen duruncaya kadar tıbbi desteğin sürdürülmesi,

- Beyin sapı ölümü gelişen olgularda, organ donörü olacaklarsa organ alınması için gerekli olan süre kadar tıbbi desteğin sürdürülmesini içermektedir (37-40).

Ülkemizde halen yürürlükte olan 2238 sayılı Organ Yasası, tedavi, teşhis ve bilimsel amaçlarla doku ve organ alınmasının şart ve kurallarını belirlemiştir. Yasanın, yaşayan kişilerden organ ve doku alınmasını düzenleyen 2. bölümde, 18 yaşını doldurmamış ve mümeyyiz olmayan kişilerden organ ve doku alınması yasaklanmıştır (41). Anensefalik canlı doğan çocuklarda, beyin hemisferleri bulunmamasına karşın beyin sapı fonksiyonlarının devam ediyor olması, onlara bitkisel yaşamda olan hastalara benzer özellik kazandırmaktadır. Yasalarımıza göre bitkisel yaşamda olan bir hastanın yaşamına son vermek suçtur ve böyle bir eylem

adam öldürme olarak kabul edilir. Ayrıca Türk Medeni Kanununun 27. maddesine göre, sağ olarak doğan çocuk doğum anından itibaren kişilik kazanır ve ana rahmine düştüğü andan itibaren medeni haklara sahiptir. Canlı doğan anensefalik çocukların kısa bir süre sonra ölecek olmaları, onların medeni haklarına sahip olmalarını engellemektedir. Canlı doğan anensefalik bir çocukta ölümün kaçınılmaz olması, insan yaşamının sadece orta beyin fonksiyonu ile varlığını koruyamayacağı gerçeği, ölüm kavramının bu çocuklarda yeniden tanımlanmasını gerekli kılmaktadır. Bu durum, transplantasyon girişimleri açısından da büyük önem taşımaktadır. Ancak mevcut yasalara göre, canlı doğan anensefalik bir çocuktan, beyin sapı fonksiyonu devam ettiği sürece organlarının alınması mümkün değildir. Beyin sapı fonksiyonu durduktan sonra, artık ölüm hali olduğu için organlarının alınmasında hukuksal bir engelin kalmadığı düşünülebilir (42). Bu durumda anne ve babanın onamı yeterli olacaktır. Spontan düşüklükler ve tıbbi bir endikasyon sonucu yapılan düşüklüklerde, fetal dokuların kullanılabilmesi için yeni yasal düzenlemelere gereksinim vardır. Bilimsel araştırma ve transplantasyon amaçlı elektiv düşük girişimleri ise ancak, konunun etik ve hukuki boyutuyla tartışılması ve üzerinde toplumsal bir konsensus oluşturulması ile mümkündür.

KAYNAKLAR

1. Nadler HL. Fetal tissue transplantation. Am J Dis Child 1989; 143:149
2. Fine A. Human fetal tissue research: practice, prospects, and policy. Cell Transplant 1994; 3:113-45
3. Farnam CR. Fetal tissue transplant research: ethical dilemmas. Today's Surg Nurse 1996; 18:9-15
4. Boer GJ. Ethical issues in neurografting of human embryonic cells. Theor Med Bioeth 1999; 20:461-75
5. Maroney HM. Bioethical catch-22: the moratorium on federal funding of fetal tissue transplantation research and the NIH revitalization amendments. J Contemp Health Law Policy 1993;9:485-519
6. Marwick C. With Fetal Tissue Moratorium lifted, applications begin reaching National Institutes of Health. JAMA 1993;269:1086
7. Shorr AF. Abortion and fetal tissue research: some ethical concerns. Fetal Diagn Ther 1994;9:196-203
8. Newman GH. Fetal tissue banking: standards and regulatory issues. J Hematother 1996;5:189-93
9. Vawter DE, Gervais KG. Ethical and policy issues in human fetal tissue transplants. Cell Transplant 1995;4:479-82
10. Council of Europe, Convention for the protection of human rights and dignity of the human being with regard to the application of biology and medicine: Convention on human rights and biomedicine, Directorate of legal affairs. In: Article 18.(Research on embryos in vitro), Strasbourg, November 1996
11. Shannon MA. Medical, ethical, and legal considerations for fetal tissue transplantation research. In: Wecht CH (ed). Scalpel and Quill, The Bulletin of the Pittsburgh Institute of Legal Medicine 1997;44: 1-26
12. Curt R, Freed et al. Transplantation of human fetal dopamine cells for Parkinson's disease.: Results at one year. Arch Neurol 1990;47:505

13. Bain L. Fetal tissue transplantation in Parkinson's disease. *Br J Nurs* 1993;2:1012-6
14. Lindvall O. Cell transplantation: a future therapy for Parkinson's disease? *Neurologia* 1994; 9:101-7
15. Ugriumov MV, Shabalov VA, Fedorova NV, Popov AP et al. Use of neurotransplantation in the treatment of Parkinson's disease. *Vestn Ross Akad Med Nauk* 1996:40-51
16. Date I, Ohmoto T. Neural transplantation for Parkinson's disease. *Cell Mol Neurobiol* 1999; 19:67-78
17. Shannon KM, Kordower JH. Neural transplantation for Huntington's disease: experimental rationale and recommendations for clinical trials. *Cell Transplant* 1996; 5:339-52
18. Travis J. Fetal cells tried for Huntington's, Huntington's Chorea patients receive transplants of fetal brain cells. *Science News* 1996;150:399
19. Travis J. Eyeing fetal cells to reverse blindness, fetal cell transplantation used to treat retinitis pigmentosa. *Science News* 1995;48:42
20. Tuch B, Beretov J. The lack of interaction between transplanted human fetal pancreas and liver. *Transplantation* 1994;27;57:1427-32
21. Tuch BE, Madrid JC. Potential of the sheep fetal beta cell for reversal of diabetes. *Transplant Proc* 1994;26:715
22. Shauna SR. Potential cure, ethical question; Using fetal tissue transplantation as therapy for insulin-dependent diabetes. *Diabetes Forecast* 1995;48(8):42
23. Berkowitz JM. Mummy was a fetus: Motherhood and fetal ovarian transplantation. *Med Ethics* 1995;21:298
24. Gillam L. The 'more-abortions' objection to fetal tissue transplantation. *J Med Philos* 1998;23:411-27
25. Bell NMC. Regulating transfer and use of fetal tissue in transplantation procedures: The ethical dimensions. *Amer J Law Med* 1994;20:278-94
26. Council Report: The use of anencephalic neonates as organ donors. *JAMA* 1995;273:1614-8
27. Sözen MŞ, Elmas İ, İmraç C, Akkay E. Düşüklerde ve tıbbi araştırmalarda fetüse hekim yaklaşımı- Ön Çalışma, 1.Adli Bilimler Kongresi, Adana, Kongre Kitabı 1994: 222-3
28. Sözen MŞ, Elmas İ, Arıcan N, İnce H. Düşüklerde ve tıbbi araştırmalarda fetüse hekim yaklaşımı- Çalışma 2, 1.Ulusal Adli Tıp Kongresi, 1-4 Kasım 1994, İstanbul, Kongre Kitabı 1998:241-2
29. Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to examine the definition of brain death. *Special Communication. JAMA* 1968;205: 85-8
30. Conference of Royal Colleges and Faculties of the United Kingdom, Diagnosis of brain death. *Lancet* 1976;13:1069-70
31. Plueckhahn VD, Corder SM. Ethics, Legal Medicine and Forensic Pathology. In: Definition of death in anencephalic infants. Second ed. Melbourne Universit Pres, 1991:129-130
32. Zarcone R, Cardone G, Bellini P, Carfora E, Apuzzo N. Anencephaly: a still unresolved problem. *Minerva Ginecol* 1996;48:135-8
33. Medearis DN, Holmes LB. On the use of anencephalic infants as organ donors. *N Engl J Med* 1989;321:391-3
34. Strong C. Fetal tissue transplantation: Can it be morally insulated from abortion? *J Med Ethics* 1991;17:70-6
35. Diana WB, Merton B, David GN. A revived opportunity for fetal research. *Nature* 1993;363:12
36. Harrison MR. Organ procurement for children: The anencephalic fetus as donor. 1986;13:1383-5
37. Beller FK, Reeve J. Brain life and brain death-the anencephalic as an explant example. A contribution to transplantation. *J Med Philos* 1989;14:5-23
38. Cafelo RC, Engelhardt HT. The use fetal and anencephalic tissue for transplantation. *J Med Philos* 1989;14:25-43
39. Truog RD, Fletcher JC. Anencephalic newborns: can organs be transplanted before Brain death? *N Engl J Med* 1989;321:388-91
40. David A, Ronald E, Sherman E, Norman C, et al. The infant with anencephaly, special article, The Medical Task Force on Anencephaly. *N Engl J Med* 1990;322:669-74
41. 2238 Sayılı Organ ve Doku Alınması, Saklanması, Aşılması ve Nakli Hakkındaki Kanun. *Resmi Gazete* 3 Haziran 1979:2-3
42. Sağlık Bakanlığında; Organ Nakli Merkezi Yönetmeliği, Beyin Ölümü Kriterleri. *Resmi Gazete*, 20 Ağustos 1993:20