

Erkek İnfertilitesi Tedavisinde Yeni Bir Yöntem: (Zygote Intrafallopian Transfer) ZİFT-Olgusu Takdimi

A NEW TECHNIC IN MALE INFERTILITY TREATMENT:
(ZYGOTE INTRAFALLOPIAN TRANSFER) ZİFT: CASE REPORT

Aydın DEMİRCAN*, Erten KERVANCIOĞLU**, Emre YAZICIOĞLU*, Mark CURRY***,
Hamish BARBLETT***, Teksen ÇAMLİBEL*, Ovrang DJAHANBAKHCH***, Turgay ATASİ****

* International Hospital, İSTANBUL
** istanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesi, İSTANBUL
*** London Hospital Medical Collage, İSTANBUL
**** Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İSTANBUL

ÖZET

Yardımla üreme teknikleri (Assisted Reproductive Techniques) içinde yer alan Gamet İntrafallopian Transfer (GIFT) oldukça yaygın olarak kullanılmakla beraber bu yöntemin yetersiz kaldığı bazı İnfertilite vakalarında fertilizasyonun gösterilmesi önem kazanmaktadır. Bunlar arasında başarısız GIFT uygulamalarında transferden artan oositlerin döllenenmediği durumlar, erkek ve kadında antisperm antikör mevcudiyeti ve ağır erkek infertilitesi gibi fertilizasyonun azaldığı durumlar ve izah edilemeyen infertilite vakaları sayılabilir. Bu amaçla geliştirilen ZİFT yöntemi ile başarılı sonuçlar alınmaktadır. ZİFT yönteminin tek dezavantajı hastanın iki kademeli bir operasyon geçirmek zorunda oluşudur. Buna karşılık, fertilizasyon olmayan vakalarda gereksiz bir laparoskopiden kaçınıldığı gibi, bu hastalara bundan sonraki tutulacak yol hakkında daha iyi bilgi verme imkanı ortaya çıkmaktadır. Bu yazıda, International Hospital-İstanbul IVF Merkezi'nde, Türkiye'de ilk defa uygulanan ZİFT yöntemi ve bu yolla elde edilen gebelik vakası takdim edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Zigot intrafallopian transfer, Ağır erkek infertilitesi

T Klin Jinekoloj Obst 1992, 2:279-283

infertilite tedavisinde oldukça yaygın olarak kullanılan İn vitro fertilizasyon ve embryo transferi (IVF-ET) ile gamet intrafallopian transfer (GIFT) metodları yeni araştırmalara da kaynak oluşturmuşlardır. Tubaların açık olduğu durumlarda GIFT etkin bir yöntem olmakla beraber (1,2), özellikle ağır erkek infertilitesinde, uzun süreli izah edilemeyen infertilitede, kadında ve erkekte antisperm antikör (ASA) mevcudiyetinde, başarısız

Geliş Tarihi: 7.7.1992

Kabul Tarihi: 29.8.1992

Yazışma Adresi: Aydın DEMİRCAN
International Hospital, İSTANBUL

Anatolian J Gynecol Obst 1992, 2

SUMMARY

Gamete intrafallopian transfer (GIFT) is widely used in infertility treatment, but in some cases the documentation of fertilization capacity of the gametes are desired, such as when sibling oocytes are not fertilized in an unsuccessful GIFT attempt, severe male infertility, in the presence of antisperm antibodies, and in long-standing unexplained infertility. In all these cases zygote intrafallopian transfer (ZIFT) proved to be successful. The only disadvantage of ZIFT is that the patient has to have two operative procedures. On the other hand, if no fertilization occurs, an unnecessary laparoscopy can be avoided, and the couples could be informed and directed for future plans. In this case report, the first ZIFT pregnancy obtained in Turkey is presented.

Key Words: Zygote intrafallopian transfer, Severe male infertility

Anatolian J Gynecol Obst 1992, 2:279-283

GIFT vakalarında transferden artan oositlerden embryo gelişmediği zaman gametlerin fertilizasyon kapasitesinin bilinmesi önem kazanmaktadır (3-7). Bu amaçla, Devroey ve arkadaşları tarafından ilk olarak 1986'da tubalara zigot transferinin bildirilmesinden sonra (8) bu konuya olan ilgi artmış ve pek çok araştırma yapılmıştır (5-7,9,10).

International Hospital-İstanbul IVF Merkezi'nde Nisan 1990'dan buyana yürütülen çalışmalarda, IVF-ET, GIFT ve ZİFT uygulamaları başarılı sonuçlar vermektedir. Bu yazıda, ağır erkek infertilitesi (oligo-astenospermi) olan bir vakada, Türkiye'de ilk defa ZİFT yöntemi ile elde edilen gebelik takdim edilmiştir.

OLGU

ZİFT uygulaması Mart 1991'de International Hospital-Istanbul IVF Merkezine başvuran F.Ö. adlı hastada yapıldı.

Anamnez

F.Ö., 35 yaşında, 17 senelik evli. Eşi 45 yaşında. Her ikisinde sağlıklı ve fizik muayeneleri normal. Bayan F.Ö.'ne 1984'te bilateral over kama rezeksyonu yapılmış. 1986'da yurt dışında bir merkezde yapılan laparoskopide tubalar açık ve normal bulunmuş.

1987'de klomifen sitrat+kortizon tedavisi ile 5. intrauterin inseminasyon denemesinde gebe kalmış. Sekizinci gebelik ayında polihidramnios tanısı konulmuş ve 40. gebelik haftasında vajinal yolla doğum olmuş. Özofajial fistül-atrezi ve spina bifida tesbit edilen bebek kısa süre sonra kaybedilmiş. 1988'de GIFT uygulanmış, gebelik elde edilememiş. 1988'den sonra eşinin daha önce normal olan sperm analizinde ani bir bozulma ortaya çıkmış ve ağır erkek infertilitesi (oligo-astenospermi) tanısı konulmuş. 1989'da ZİFT uygulanmış ve gebelik oluşmuş, fakat 10 haftalık gebe iken abortusla sonuçlanmış.

1990'da IVF merkezimize başvuran hasta programa kabul edildi. Eşinin yapılan sperm analizinde şu sonuçlar alındı: Hacim 2 ml, sayım 9×10^6 spermatozoa/ml, 2. saatte hareketlilik %30, anormal spermatozoa oranı %40. Buna göre, oligo-astenospermi tanısı ile hastaya ZİFT uygulanmasına karar verildi. 1990'daki ilk deneme 7 oosit alınmasına rağmen fertilizasyon olmadı. Hasta 1991 Ocak ayında tekrar over stimülasyon programına alındı.

MATERYEL VE METOD

Kliniğimizde uygulanan standard protokol uyarınca, bir önceki menstruasyonun 21. günü başlanan gonadotropin serbestleştirici hormon agonisti (GnRHa) (Suprefact nasal spray, 1200 ug/gün) ile hipofiz baskısını (down-regulation, uzun protokol) takiben 4 ampul gonadotropin (hMG, Humegon amp., Organon) ile over stimülasyonu başlandı.

Folikül gelişmesi vajinal ultrasonogram ve serum estradiol (E2) ölçümleri ile takip edildi. Toplam 7 folikül gelişti. 2-3 folikül çapı 18-20 mm'ye ulaştığında 10.000 IU insan koryonik gonadotropin (hCG, Pregnyl amp, Organon) tatbik edildi. hCG tatbikinden 35 saat sonra genel anestezi altında vajinal ultrasonografi kontrolü ile 7 oosit toplandı.

Oositler %10'luk inaktif edilmiş hasta serumu ihtiva eden "Earles"Balanced Salt Solution" (EBSS-Gibco 041-1095) içinde kültüre alındı. Kültür için 37°'de %5 karbondioksit ve %95 nemli hava karışımı kullanıldı. Semen ameliyattan önce steril kapta toplandı ve hareketli spermatozoaların ayırımı için Migrasyon Sedimantasyon yöntemi kullanıldı.

Oositler operasyondan 8 saat sonra, her oosit için 150.000 hareketli spermatozoa/ml ile insémine edildi. 20. saatte oositler foliküler hücrelerden temizlendi. 2

pronukleusu bulunan embryolar yeni kültüre alındı, 3 pronukleusu bulunanlar atılıp pronukleusu görülmeyenler yeniden insémine edildi.

Bu işlemler sonucunda 3 embryo gelişti ve oosit toplanmasından 48 saat sonra laparoskopik olarak tubaya transfer edildiler. Luteal faz desteği olarak hergün progesteron enjeksiyonları uygulandı (Progesteron İn oil amp, 25 mg, Eifel fango). Gebelik, serum BhCG ölçümleri ve ultrasonografik olarak tesbit edildi. Progesteron desteği 12. gebelik haftasına kadar devam edildi. Komplikasyonsuz bir antenatal takip sonucu 5.12.1991 tarihinde 39. gebelik haftasında sezaryenle sağlıklı bir erkek bebek doğurtuldu (3850 gr, 53 cm boy).

TARTIŞMA

Yardımla üreme teknikleri (Assisted reproductive techniques-ART) içinde yer alan GIFT sağlıklı ve geçirgenliği mevcut en az bir fallop tüpüne sahip infertil hastalarda başarısı kanıtlanmış bir yöntemdir (1-3). Tubal transfer işlemlerinde elde edilen gebelik oranının, utérus kavitesine yapılan transferlere göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Bunda, tubaya yapılan transfer sonucu fertilizasyonun ve bölünmelerin doğal ortamında oluşmasının en büyük rolü oynadığına inanılmaktadır (3,4).

Diğer taraftan, gebelikle sonuçlanmayan GIFT uygulamalarında transfer edilmeyen oositlerde de fertilizasyon olmadığı zaman gametlerin fertilizasyon kapasitesi hakkında fikir edinilmemektedir. Kadında ve erkekte antisperm antikorlarının mevcudiyetinde ve ağır erkek infertilitesinde fertilizasyon oranları oldukça azalmaktadır (3,5-7). Kadında serumda antisperm antikor tesbit edilmişse, kültür vasatında ASA ihtiva etmeyen donör serumu kullanımı ile fertilizasyon artmaktadır (4,5).

Bütün bu sayılan durumlarda fertilizasyonun tesbiti gerekmektedir. Bu amaçla geliştirilen ZİFT yöntemi ilk defa Devroey ve arkadaşları tarafından 1986'da bildirilmiştir (8). ZİFT uygulaması için gerekli şartlar GIFT için gerekli olan şartlarla aynıdır, yani hastada geçirgenliği mevcut, sağlıklı bir tuba olması gerekmektedir (4,5,7). Över stimülasyon yöntemi, folikül gelişmesi ile ilgili takip kriterleri GIFT ve IVF-ET'deki gibidir. Oosit toplanması ultrasonografi kontrolü altında vajinal yolla yapılmakta ve fertilize olan embryolar laparoskopik yolla tubaya transfer edilmektedir (4). ZİFT'te, 2 veya 3 zigot transferi ile gebelik oranları arasında önemli bir fark elde edilememiştir (10). 4 zigot transferi gebelik oranını artırmamakta, buna karşılık çoğul gebelik oranının %50'den fazla artmasına yol açmaktadır (6).

Yardımla üreme teknikleri için toplanan oositlerin bir kısmı poliploid fertilizasyona uğramaktadır. GIFT'te oosit ve spermatozoalar tubaya hemen transfer edildikleri için triploidi gibi anormal fertilizasyon tesbiti mümkün olmamaktadır (10). ZİFT yöntemi ile anormal fertilize olan embryoların elenerek sağlıklı embryoların transferi imkanı elde edilmektedir (4-6, 9,10). Böylece, GIFT yöntemine benzer olarak, embryonik gelişme fizyolojik

Tablo 1. ZİFT uygulamalarında endikasyonlara göre elde edilen sonuçlar

izah edilemeyen	%29, %48 ⁽¹⁰⁾
Endometriozis	%33 ⁽⁹⁾
Erkek faktörü	%48 ⁽⁷⁾ , %32 ⁽⁵⁾ , %25 ⁽⁹⁾
Kadında serum ASA	%37 ⁽⁵⁾
Tüm endikasyonlar	%40 ⁽⁶⁾ %27 ⁽¹²⁾

Tablo 2. ZİFT endikasyonları

- 1) Başarısız GIFT uygulamaları
- 2) GIFT'te fertilizasyonun olmadığı durumlar
- 3) Ağır erkek infertilitesi (oligo-astenospermi, oligo-teratospermi gibi)
- 4) İzah edilemeyen infertilite (unexplained), özellikle uzun süreli
- 5) Erkek ve kadında ASA mevcudiyeti

tuba ortamında olmakta ve bölünme halindeki embryolar uterusu normal zamanlamada ulaşmaktadır (5,7,10,11). ZİFT ile gebelik oranlarının, GIFT ve IVF-ET'ne göre daha yüksek olduğu bildirilmekle ve muhtemelen bu özelliğe bağlanmaktadır (6,7,10,11). Abortus oranı GIFT ve IVF-ET'deki gibi %15-26, ektopik gebelik oranı ise %6-8 olarak bildirilmektedir (6,10,12).

İzah edilemeyen (unexplained) infertilite vakalarında implantasyon oranının her 3 metotta aynı olduğu (3,9,10), buna karşılık gebelik oranının GIFT ve ZİFT'te daha fazla olduğu ifade edilmektedir (11). Birden fazla faktörün neden olduğu infertilite vakalarında, peritübüler adezyon mevcudiyetinde ZİFT ile gebelik oranı artırılmamıştır (5,6). Buna göre, ZİFT için en önemli şart tubaların sağlıklı olmasıdır.

Spontan abortus riskinin, yardımcı üreme tekniklerinde, hasta yaşı ile doğru orantılı olarak arttığı, klinik gebelik oranının ise GIFT ve IVF-ET'deki gibi önemli oranda azalma göstermediği bildirilmektedir (6). Buna göre, ZİFT yönteminin 35 yaş ve üzeri hasta grubu için daha üstün olduğu söylenebilir.

Amerika Birleşik Devletleri (ABD) IVF komisyonu raporlarında, 1989 yılında genel ZİFT sonuçları olarak tüm yaş gruplarında transfer başına %27 klinik gebelik ve %21 canlı doğum oranı bildirilmiştir (698 transfer, 190 gebelik, 151 doğum, 206 canlı bebek) (12). Bazı çalışmalarda elde edilen sonuçlar Tablo-1'de özetlenmiştir. Bu çalışmalardan ABD IVF komisyonu sonuçları hariç diğerleri selektif ve küçük hasta grupları üzerinde yapılmıştır. ZİFT uygulaması için endikasyonları Tablo-2'de gösterilmiştir.

Hastanemizin IVF merkezinde GIFT uygulamaları sırasında, bazı vakalarda 3 ve 4 oosit toplandığı olmakta, bazen de transfer edilenler dışında artan oositlerde fertilizasyon olmamaktadır. Bu gibi durumlarda gebelik elde edilememişse gametlerin fertilizasyon kapasitesi bilinmemektedir. Bu hastalar tekrar programa alındıklarında kendilerine ZİFT uygulaması önerilmektedir. *Kli-*

Anatolian J Gynecol Obst 1992, 2

niğimizde, ağır erkek infertilitesi olan bir çiftte ikinci kez over stimülasyonu sonucu alınan oositler döllenmiş ve yapılan ZİFT uygulamasında başarılı sonuç alınmıştır. Bu, Türkiye'de uygulanan ve sağlıklı bir bebeğin doğumu ile sonuçlanan ilk ZİFT vakası özelliğinin taşımaktadır.

Sonuç olarak, ZİFT'in tek dezavantajı hastanın iki kademeli bir operasyon geçirmek zorunda oluşudur. Buna karşılık, fertilizasyon olmazsa gereksiz bir laparoskopiden kaçınılmış olunur. Ayrıca, fertilizasyon olmayan çiftlerde bundan sonraki dönemde ne yapılması gerektiği hakkında daha iyi bilgilendirme imkanı elde edilmiş olmaktadır (5,6,9,10).

KAYNAKLAR

1. Asch RH, Balmaceda JP, EUsworth LR, Wong PC. Preliminary experiences with gamete intrafallopian transfer (GIFT). *Fertil Steril* 1986;45:366.
2. Asch RH, Ellsworth LR, Balmaceda JP. Pregnancy following translaparoscopic gamete Intrafallopian transfer (GIFT). *Lancet* 1984;2:1034.
3. The American Fertility Society: The new reproductive technologies. Chapter 11. Gamete intrafallopian transfer. *Fertil Steril* 1990; 53(Suppl) :375.
4. The American Fertility Society: The new reproductive technologies. Chapter 17. Additional Procedures. *Fertil Steril* 1990;53(Suppl):535.
5. Yovich JL, Blackledge DG, Richardson PA, Matson PL, Turner SR, Draper R. Pregnancies following pronuclear stage tubal transfer. *Fertil Steril* 1987; 48:851.
6. Pool BT, Ellsworth LR, Garza JR, Martin JE, Miller SS, Atiee SH. Zygote intrafallopian transfer as a treatment for non-tubal infertility: A 2-year study. *Fertil Steril* 1990; 54:482.
7. Palermo G, Devroey P, Camus M, deGrauwe E, Klan I, Staessen C, Wisanto A, Van Steirteghem AC. Zygote intrafallopian transfer as an alternative treatment for male infertility. *Human Reproduction* 1989;4:412.
8. Devroey P, Braeckmans P, Smltz J, Van Waesberghe L, Wisanto A, Van Steirteghem AC. Pregnancy after translaparoscopic zygote intrafallopian transfer in a patient with sperm antibodies. *Lancet* 1986; 1:1329.
9. Hamori M, Stuckensen JA, rumpf D, Kniewald T, Kniewald A, Márquez MA. Zygote intrafallopian transfer (ZİFT): Evaluation of 42 cases. *Fertil Steril* 1988; 50:519.
10. Devroey P, Staessen C, Camus M, DeGrauwe E, Wisanto A, Van Steirteghem AC. Zygote intrafallopian transfer as a successful treatment for unexplained infertility. *Fertil Steril* 1989; 52:246.
11. Yovich JL, Yovich JM, Edirisinghe WR. The relative chance of pregnancy following tubal or uterine transfer procedures. *Fertil Steril* 1988; 49:858.
12. Medical research international, society for assisted reproductive technology, the American fertility society. In vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET) in the United states: 1989 results from the IVF registry. *Fertil Steril* 1991 ;55:14.