

## Konu 4

## Over Transplantasyonu ve İnfertilite

Dr. Gürkan KIRAN

## GİRİŞ

Son 15-20 yıl içinde kanser tedavisinde olumlu gelişmeler kaydedilmiştir. Çocukluk çağı kanserlerinde 1975-1977 yılları arasında %58 olan 5 yıllık sağ kalım oranı, 1996-2002 yılları arasında tanı alan olgularda %79'lara ulaşmıştır. Elde edilen yüksek sağ kalım oranları karşılığında olgular, başta fertilitenin tehdit altına girmesi veya kaybı olmak üzere ağır bedeller ödemek durumunda kalmış ve kalmaktadırlar (1). Kanser kür oranlarındaki iyileşmelerle birlikte, hastaların beklentileri hayatta kalma arzularının ötesine taşınmaya başlamıştır.

Sitotoksik tedavilerin kanser dışında bazı hastalıkların tedavisinde kullanılması ve prematür over yetmezliği riski olan hastaların genetik

tanı yöntemleri kullanılarak belirlenebilmesiyle birlikte fertilitenin korunması gereksinimi olan hasta yelpazesi genişlemiştir (Tablo 1).

Fertilitenin korunmasına yönelik yapılan çeşitli uygulamalar bulunmaktadır (Tablo 2) (2,4). Bu bölümde diğer fertilitiyi koruyucu yöntemler yanı sıra, over transplantasyonu konusundaki güncel bilgiler gözden geçirilecektir.

## FERTİLİTEYİ KORUYUCU YÖNTEMLER

## GONADLARA KALKAN UYGULAMASI (GONADAL SHIELDING) VE OVER TRANSPOZİSYONU (OOFOROPEKSİ)

Radyasyon, over hasarı ve kalıcı infertilitenin iyi bilinen bir sebebidir. Risk özellikle pelvik radyasyon uygulanan hastalarda çok daha belirgindir. Yaşa bağlı olarak overe uygulanan 5-20 Gy dozunda radyasyon, gonadal fonksiyonu tamamen ortadan kaldırmak için yeterlidir (4).

Radyoterapinin etkilerinden korunmak için yapılan over kalkanı veya ovaryan transpozisyon, bu hastaların beraberinde aldıkları kemoterapinin zararlı etkilerini önleyemeyeceğinden, fertilitiyi koruma amacını tam olarak karşılamamaktadır. Servikal, vajinal ve anorektal karsinomlar, disgerminoma, Hodgkin hastalığı ve bazı santral sinir sistemi tümörleri premenopozal dönem kadınlarını etkileyebilir ve bu hastaların bir kısmında radyasyon tedavisiyle kür elde edilebilir. Standart dozda pelvik radyasyon ovaryan yetmezliğe yol açacağından,

**Tablo 1.** Fertilitiyi korumaya yönelik girişim gereksinimi doğuran durumlar (1-3).

Malign Hastalıklar	Lösemi Lenfoma Diğer pediatrik kanserler
Prekanseroz veya benign hastalıklar	Orak hücreli anemi Myelodisplastik sendrom Multipl skleroz Sistemik skleroz Romatoid artrit Juvenil kronik artrit Aplastik anemi Talasemi Sistemik lupus eritematozus
Prematür over yetmezliği	Turner sendromu Prematür over yetmezliğine yol açan diğer hastalıklar
Cerrahi menopoza	Benign over hastalıkları

fetusu serumuyla zenginleştirilmiş Leibovitz L-15 medyumunu kullanılarak kriyoprotektan yavaş yavaş elimine edilir.

#### - Ovaryan Kortikal Kesitlerin Çözülmesi

Dondurulmuş ovaryan korteks kesitleri in-takt overdekine benzer şekilde çözülür. Daha sonra şeritler 20 dk süreyle %10 dana fetusu serumuyla zenginleştirilmiş Leibovitz L-15 medyumunda yıkanır ve bu ortamda tutulur.

Over dokusunun dondurulma ve çözülme işlemleri dışında, kanser tedavisi görmüş hastalarda transplante edilecek dokuda detaylı histolojik inceleme yapılması bir başka zorunluluktur. BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyonu olan hastalarda ovaryan dokuda gizli kanser hücreleri varlığı söz konusu olabilir (35). Ayrıca özellikle pelvik radyoterapinin diğer üreme organlarında yaptığı değişiklikler nedeniyle, gebelik elde edilse bile, bu olgularda düşük, erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve perinatal mortalitenin normal popülasyondan daha fazla oranda gözlemlendiği unutulmamalıdır (1).

Sonuç olarak günümüzde kanser veya diğer hastalıklar nedeniyle fertilitate kabiliyeti risk altına girecek bireylerde fertilitateyi koruyucu uygulamalar seçenek olarak mutlaka akılda tutulmalı ve hasta ve yakınlarıyla tartışılmalıdır. Gonadalkalkanı uygulaması veya gonadal transpozisyon sınırlı hasta gruplarında uygulanabilir. Gonadal supresyonun henüz fertilitate koruyucu bir yöntem olarak yerini alması için yeterli kanıt bulunmamaktadır. Apoptozis inhibitörlerinin kullanımı deneysel düzeydedir. Embryo dondurulması ve yasal engel olmadığı takdirde donör oosit uygulamaları bu hastalara rutin olarak uygulanmaktadır. Oosit dondurulması ile ilgili sonuçlar giderek daha fazla iyileşme göstermektedir. İn vitro maturasyon, kullanılan tekniklerin gelişmesi ve daha iyi sonuçlar vermesiyle birlikte, gelecekte pek çok hasta için iyi bir fertilitate koruma seçeneği olarak yerini alabilir. Oosit rekonstrüksiyonu (klonlama) yönteminin geleceği ve fertilitate tıbbında alacağı yer konusunda öngöründe bulunmak bugün için oldukça güç görünmektedir. Günümüzde daha fazla sayıda araştırmacının ilgisini çeken ve giderek daha yüksek başarılı uygulama oranları veren yöntemler olan over veya ovaryan doku

kriyopresevasyonu ve transplantasyonu deneysel uygulamalar olarak görülmeli ve mutlaka hasta ve etik kurul onaylarıyla yapılmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Oktay K, Oktem O. Fertility preservation medicine: a new field in the care of young cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;53(2):267-73.
2. Georgescu ES, Goldberg JM, du Plessis SS, Agarwal A. Present and future fertility preservation strategies for female cancer patients. *Obstet Gynecol Surv*. 2008;63(11):725-32.
3. Oktay K, Aydın BA, Karlıkaya G. A technique for laparoscopic transplantation of frozen-banked ovarian tissue. *Fertil Steril*. 2001;75(6):1212-6.
4. Bedaiwy MA, Shahin AY, Falcone T. Reproductive organ transplantation: advances and controversies. *Fertil Steril*. 2008;90(6):2031-55.
5. Dursun P, Ayhan A, Yanik FB, Kuşçu E. Ovarian transposition for the preservation of ovarian function in young patients with cervical carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2009;30(1):13-5.
6. Tulandi T, Al-Shahrani AA. Laparoscopic fertility preservation. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2004;31(3):611-8.
7. Sönmezer M, Oktay K. Assisted reproduction and fertility preservation techniques in cancer patients. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2008;15(6):514-22.
8. Donnez J, Martinez-Madrid B, Jadoul P, Van Langendonck A, Demylle D, Dolmans MM. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: a review. *Hum Reprod Update*. 2006;12(5):519-35.
9. Oktay K, Büyük E, Libertella N, Akar M, Rosenwaks Z. Fertility preservation in breast cancer patients: a prospective controlled comparison of ovarian stimulation with tamoxifen and letrozole for embryo cryopreservation. *J Clin Oncol*. 2005;23(19):4347-53.
10. [https://www.sartcorsonline.com/rptCSR\\_PublicMultYear.aspx?ClinicPKID=0](https://www.sartcorsonline.com/rptCSR_PublicMultYear.aspx?ClinicPKID=0).
11. Maltaris T, Beckmann MW, Dittrich R. Review. Fertility preservation for young female cancer patients. *In Vivo*. 2009;23(1):123-30.
12. Meirrow D. Reproduction post-chemotherapy in young cancer patients. *Mol Cell Endocrinol*. 2000;169(1-2):123-31.
13. Waxman JH, Ahmed R, Smith D, Wrigley PF, Gregory W, Shalet S, Crowther D, Rees LH, Besser GM, Malpas JS, et al. Failure to preserve fertility in patients with Hodgkin's disease. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1987;19(2):159-62.
14. Behringer K, Breuer K, Reineke T, May M, Nogova L, Klimm B, Schmitz T, Wildt L, Diehl V, Engert A; German Hodgkin's Lymphoma Study Group. Se-

- condary amenorrhea after Hodgkin's lymphoma is influenced by age at treatment, stage of disease, chemotherapy regimen, and the use of oral contraceptives during therapy: a report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol.* 2005;23(30):7555-64.
15. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Hagerty K, Beck LN, Brennan LV, Oktay K; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol.* 2006;24(18):2917-31.
  16. Grifo JA, Noyes N. Delivery rate using cryopreserved oocytes is comparable to conventional in vitro fertilization using fresh oocytes: potential fertility preservation for female cancer patients. *Fertil Steril.* 2009 (baskıda).
  17. Anderson RA, Wallace WH, Baird DT. Ovarian cryopreservation for fertility preservation: indications and outcomes. *Reproduction.* 2008;136(6):681-9.
  18. Oktay K, Newton H, Aubard Y, Salha O, Gosden RG. Cryopreservation of immature human oocytes and ovarian tissue: an emerging technology? *Fertil Steril.* 1998;69(1):1-7.
  19. Oktay K, Karlikaya G. Ovarian function after transplantation of frozen, banked autologous ovarian tissue. *N Engl J Med.* 2000;342(25):1919.
  20. Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, Jadoul P, Pirard C, Squifflet J, Martinez-Madrid B, van Langendonck A. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet.* 2004;364(9443):1405-10.
  21. Oktay K, Economos K, Kan M, Rucinski J, Veeck L, Rosenwaks Z. Endocrine function and oocyte retrieval after autologous transplantation of ovarian cortical strips to the forearm. *JAMA.* 2001;286(12):1490-3.
  22. Kim SS, Hwang IT, Lee HC. Heterotopic autotransplantation of cryobanked human ovarian tissue as a strategy to restore ovarian function. *Fertil Steril.* 2004;82(4):930-2.
  23. Callejo J, Salvador C, Miralles A, Vilaseca S, Laila JM, Balasch J. Long-term ovarian function evaluation after autografting by implantation with fresh and frozen-thawed human ovarian tissue. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(9):4489-94.
  24. Kiran G, Kiran H, Coban YK, Guven AM, Yuksel M. Fresh autologous transplantation of ovarian cortical strips to the anterior abdominal wall at the Pfannenstiel incision site. *Fertil Steril.* 2004;82(4):954-6.
  25. Oktay K, Aydin BA, Karlikaya G. A technique for laparoscopic transplantation of frozen-banked ovarian tissue. *Fertil Steril.* 2001;75(6):1212-6.
  26. Oktay K, Buyuk E, Veeck L, Zaninovic N, Xu K, Takeuchi T, Opsahl M, Rosenwaks Z. Embryo development after heterotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet.* 2004;363(9412):837-40.
  27. Meirrow D, Levron J, Eldar-Geva T, Hardan I, Fridman E, Zalel Y, Schiff E, Dor J. Pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a patient with ovarian failure after chemotherapy. *N Engl J Med.* 2005;353(3):318-21.
  28. Demeestere I, Simon P, Emiliani S, Delbaere A, Englert Y. Fertility preservation: successful transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a young patient previously treated for Hodgkin's disease. *Oncologist.* 2007;12(12):1437-42.
  29. Andersen CY, Rosendahl M, Byskov AG, Loft A, Ottosen C, Dueholm M, Schmidt KL, Andersen AN, Ernst E. Two successful pregnancies following autotransplantation of frozen/thawed ovarian tissue. *Hum Reprod.* 2008;23(10):2266-72.
  30. Goding JR. Ovarian autotransplantation with vascular anastomoses, and its application to the study of reproductive physiology in the ewe. *J Physiol.* 1966;186(2):86P-87P.
  31. Scott JR, Keye WR, Poulson AM, Reynolds WA. Microsurgical ovarian transplantation in the primate. *Fertil Steril.* 1981;36(4):512-5.
  32. Wang X, Chen H, Yin H, Kim SS, Lin Tan S, Gosden RG. Fertility after intact ovary transplantation. *Nature.* 2002;415(6870):385.
  33. Silber SJ, Grudzinskas G, Gosden RG. Successful pregnancy after microsurgical transplantation of an intact ovary. *N Engl J Med.* 2008;359(24):2617-8.
  34. Bedaiwy MA, Hussein MR, Biscotti C, Falcone T. Cryopreservation of intact human ovary with its vascular pedicle. *Hum Reprod.* 2006;21(12):3258-69.
  35. Sonmezer M, Oktay K. Fertility preservation in young women undergoing breast cancer therapy. *Oncologist.* 2006;11(5):422-34.