

**ALTERNATIEWE METODES VAN BEVRUGTING
IN DIE MENS:
DIE HUIDIGE STAND VAN SAKE**

Rede uitgespreek op
18 September 1991
deur Professor PH Wessels
by die aanvaarding van die amp
van Hoogleraar
in die
Departement Obstetrie en Ginekologie
aan die
Universiteit van die Oranje-Vrystaat

**DIE UNIVERSITEIT VAN DIE ORANJE-VRYSTAAT
BLOEMFONTEIN**

ISBN 0 86886 457 9

INHOUDSOPGAW

	BLADSY
1. INLEIDING	1
2. HISTORIES	3
3. OVULASIE-INDUKSIE	3
3.1 Klomifeensitraat	4
3.2 Menslike Menopousale Gonadotropien (MMG)	5
3.3 Menslike Chorioniese Gonadotropien (MCG)	5
3.4 Follikel stimulerende hormoon (FSH)	5
3.5 Gonadotropien vrystellingshormoon (GnVH)	6
3.6 Ander	6
4. ULTRAKLANK	6
4.1 Transabdominale Sonografie	7
4.2 Endovaginale Sonografie	7
5. KUNSMATIGE INSEMINASIE (KIE)	7
5.1 Ekstra-uteriene kunsmatige inseminasie (EUKI)	8
5.2 Intra-uteriene kunsmatige inseminasie (IUKI)	8
5.3 Direkte intraperitoneale inseminasie (DPI)	8
5.4 Sonarbegeleide intrabuis-inseminasie (FI)	8
6. <i>IN VITRO</i> -BEVRUGTING (IVB)	9
7. GAMEETOORDRAG (GO)	10
8. INTRA-FALLOPIESE EMBRIO-OORDRAG (EIFT)	14
9. POST	15
10. OÖSIETOORDRAG	15
11. OÖSIET EN SPERMOORDRAG NA DIE UTERUS	15
12. GAMEETOORDRAG EN <i>IN VITRO</i> -BEVRUGTING GEKOMBINEER	16
13. NIE-CHIRURGIESE GAMEETOORDRAG dmv SONAR	16
14. GINEKOLOGIESE MIKROCHIRURGIE	16
14.1 Salpingolise	17
14.2 Fimbrioplastiek	17
14.3 Salpingostomie	17
14.4 Buis-heranastomose	18
14.5 Tubo-kornuale heranastomose	18
14.6 Herhaalde mikrochirurgie	19
15. LASER-ENDOSKOPIESE CHIRURGIE	19
16. KOU EENDOSKOPIESE CHIRURGIE	20
17. KRIEBEWARING	20
17.1 Gamete	20
17.2 Embrio's	21
18. MIKROMANIPULERING	22
18.1 Geassisteerde bevrugting	23
18.2 Genetiese manipulering	26
18.3 Embrio-biopsie	26
18.4 Genetiese ingenieurswese	26
19. GESLAGSELEKSIE	27
19.1 Voor bevrugting	28
19.2 Na bevrugting	28
19.3 Selektiewe aborsie	29
19.4 Selektiewe fetale doding	29
20. DONORPROGRAM	29
20.1 Donor-spermatosoë (KIS/KID)	29
20.2 Donor-oösiete	30
20.3 Donorembrio's	30
21. SURROGASIE	31
21.1 Surrogaatdraer	31
21.2 Surrogaat skenkermoeder	31
22. ETIESE ASPEKTE	33
23. SAMEVATTING VAN DEMOGRAFIESE DATA EN TEENSTRYDIGHED	33
24. KOSTE VERBONDE AAN GESOFISTIKEERDE INFERTILITEITSBEHANDELING	35
25. GEVOLGTREKING	36
26. VERWYSINGS	38

ALTERNATIEWE METODES VAN BEVRUGTING IN DIE MENS - DIE HUIDIGE STAND VAN SAKE

Paul H Wessels

1. INLEIDING:

Spreuke 30:15-16 "Daar is drie, nee, vier wat nooit genoeg kry nie, wat nooit sê: 'Genoeg!' nie: die doderyk, die onvervulde begeerte om moeder te word, grond wat nie deurnat is nie en 'n vuur wat nooit sê 'Genoeg!' nie."¹

'n Wye verskeidenheid beskouings omtrent infertiliteit word oor die algemeen gehuldig, waarvan die volgende die algemeenste is:

- Dit is blote ydelheid. "*Wie wil nou kinders hê?*"
- Dit is 'n manier van die natuur om balans te bring - dit werk oorbevolking teë en behoort dus nie behandel te word nie.
- Dit is 'n *lastigheid* maar maak gelukkig niemand dood nie.
- Dit is 'n siekte wat die hele menslike wese (psigies, sosiaal sowel as fisiek) negatief beïnvloed. Verder het dit ook nog 'n invloed op die huweliks- sowel as die persoonlike funksionering van die betrokke egpaar. Dit mag in sommige gevalle ook 'n invloed op die godsdienstige beskouing van die individu òf die egpaar as 'n geheel hê.

Die manipulerings van menslike reproduksie verteenwoordig een van die weinige tegnologiese terreine waar die toekomstige ontwikkelings met 'n redelike mate van akkuraatheid voorspel kan word.² Dit is die gevolg van 'n enorme navorsingspoging in die studie van embriogenese in laboratorium- en plaasdiere. 'n Verdere faktor is die feit dat die proses van vroeë embryo-ontwikkeling in alle soogdiere, insluitend die mens, essensieel dieselfde is. Menslike reprodutiewe sorg vorm reeds vir die afgelope dekade of meer die voorpunt van aktiewe navorsing en ontwikkeling in die Ginekologiese vakrigting. Dit bied enorme uitdagings aan die Ginekoloog maar bring ook 'n groot verskeidenheid moreel-etiese sowel as juridiese vraagstukke voort.

Tradisioneel word kinderloosheid oftewel infertiliteit as 'n probleem van die vrou gesien. In die Bybel word dit ook dikwels op sò 'n wyse beskryf, wat hierdie siening onderstreep.

Enkele aanhalings uit die BYBEL:¹

Abraham + Sarai. Genesis 11:30 "Sarai was onvrugbaar; sy het nie kinders gehad nie."

Jakob + Rebekka. Genesis 29:31 "Toe die Here sien dat Jakob nie vir Lea liefhet nie, het die Here vir haar kinders gegee, terwyl Ragel kinderloos gebly het."

Elkana + Hanna. 1 Samuel 1:2 "Hy het twee vrouens gehad. Die een se naam was Hanna en die ander s'n Peninna. Peninna het kinders gehad maar Hanna nie."

Dawid + Mikal - kinderloos weens onthouding. 2 Samuel 6:23 "Ek sal my nog nederiger ag as dit en my by die slavinne van wie jy praat, waardig gaan gedra. En tot die dag van haar dood het Saul se dogter Mikal nie 'n kind gehad nie."

Die mens is 'n relatief infertiele wese, vergeleke met ander soogdiere. 'n Normale egpaar het gemiddeld slegs 'n 20-25% kans per ovulatoriese siklus om 'n swangerskap te verwek.³ Nagenoeg 70% van alle bevrugtings vorder nie tot 'n normale swangerskap nie! Die vrou is die enigste vroulike wese (onder die soogdiere) wat haar reprodusktiewe jare oorleef, dit wil sê wat 'n menopouse beleef. Infertilititeit in die diereryk is 'n selfbeperkende siekte en regverdig weinig, indien enige navorsing of behandeling. 'n Onvrugbare dier word doodeenvoudig uit 'n kudde verwyder of sterf spontaan uit, sonder dat 'n moontlike oorerflike eienskap na die nageslag oorgedra kan word. Verder is die mens die enigste wese waarin seksualiteit 'n ander rol as slegs voortplanting vervul. 'n Verskeidenheid eksterne faktore mag 'n invloed op die mens se voortplantingspotensiaal uitoefen, waarvan fisieke sowel as psigiese stres, chemiese substansie soos alkohol en nikotien, medikamente, voedingstatus (oor- of ondermassa), lug- en omgewingsbesoedeling (lood, kwik en koolstofmonoksied), bestraling, hitteblootstelling en sosio-kulturele faktore die bekendste is. Die ouderdom waarop die gemiddelde Westerse of verwesterste vrou haar eerste kind in die wêreld bring is aan die toeneem weens onder andere 'n toename in vroue wat beroepsgerig funksioneer. Dit bring mee dat siektetoestande soos endometriose, meer algemeen raak, met gevolglik 'n verhoogde insidensie van infertilititeit. Hierdie faktore kan almal 'n bydraende rol tot die relatiewe onvrugbaarheid van die menslike spesie vervul; verder kan dit moontlik ook bydra tot 'n toename in die verskynsel van infertilititeit.

2. HISTORIES:

Ontwikkelinge gedurende die afgelope 20 jaar is gebaseer op 'n uitgebreide kennis van die reprodktiewe siklus van die soogdier wat tydens die beginjare van die huidige eeu opgedoen is. Gedurende die sestigerjare is navorsing op 'n verskeidenheid toepaslike onderwerpe, insluitend die gebruik van ovariële stimulant, follikelgroei, ontwikkeling en rypwording, bevrugting en embrio-ontwikkeling *in vitro*, asook die verbetering van laparoskopiese tegnieke, gedoen. Laparoskopie is in 1946 deur Palmer begin - "La Coelioscopy". Dit is daarna deur Hopkins deur middel van veseloptika verbeter.³

3. OVULASIE-INDUKSIE:

Om ovulasie-induksie sinvol te kan toepas is 'n deeglike kennis en begrip van die fisiologie van ovulasie en die patofisiologie van anovulasie nodig. Indien dit dan in berekening gebring word, kan 'n spesifieke metode van ovulasie-induksie aan 'n pasiënt met 'n spesifieke probleem aangebied word. Histories is verskeie middels al aangewend met die primêre doel om ovulasie te induseer maar dit is nie altyd duidelik wetenskaplik gegrond nie. Hieronder ressorteer estrogenpreparate en ook empiries toegediende bromokriptien.

Induksie van ovulasie kan in vroue met normale ovulasie, oligo-ovulasie of anovulasie aangewend word. In die eersgenoemde gevalle word ovulasie-induksie hoofsaaklik met 'n sekondêre doel voor oë aangebied. Hier word byvoorbeeld gedink aan ovulasie-regulering met die doel om servikaleslymproduksie daarmee saam te verbeter in die geval van 'n pasiënt met 'n slymfaktor as oorsaak van infertiliteit. 'n Verdere indikasie vir ovulasie-induksie is die vasstelling van die tydstip van ovulasie met die oog op intra-uteriene kunsmatige inseminasie of normale geslagsgemeenskap as behandeling van idiopatiese infertiliteit. In die geval van *in vitro*-bevrugting en gameetoordrag word ovulasie-induksie toegepas met die ontwikkeling van voldoende follikels as hoofdoel (superovulasie).

Die primêre doel van ovulasie-induksieprotokolle is die stimulasie tot ontwikkeling van 'n enkele follikel in 'n geskikte pasiënt terwyl die risiko tot hiperstimulasie en meervoudige swangerskappe tot 'n minimum beperk word. Die resulterende oösiet en/of embrio moet in staat wees om te oorleef en in die endometrium in te plant in die hormonale milieu wat deur die ovulasie-induksie-regime geskep is.⁴

3.1 Klomifeensitraat (Clomid^R):

Pasiënt-seleksie is die belangrikste bepalende faktor in die bepaling van die uitkoms van ovulasie-induksie. Klomifeensitraat is al by geleentheid "die mees misbruikte geneesmiddel in Ginekologie" genoem.⁴ Hierdie middel is nie aangedui in pasiënte wat alreeds gereeld ovuleer nie, behalwe in die geval van 'n defektiewe luteale fase. In pasiënte wat nie ovulasie-induksie nodig het nie, mag klomifeensitraat eerder probleme skep deurdat dit die kwaliteit van die servikale slym inkort. Verder mag dit 'n defektiewe luteale fase in die hand werk. Ovariële versaking is 'n kontra-indikasje vir klomifeensitraattoediening.

Klomifeensitraat word al vir meer as twee dekades vir die induksie van ovulasie gebruik. In 70-90% van pasiënte word ovulasie suksesvol geïnduseer maar slegs 30-40% van die laasgenoemde gevalle eindig suksesvol in 'n swangerskap.⁵ Aanvanklik het hierdie middel belangstelling uitgelok as gevolg van sy anti-estrogeniese werking, maar dit het tog 'n geringe estrogeniese effek. Beide die estrogeniese en anti-estrogeniese eienskappe van klomifeensitraat werk saam in die indusering van ovulasie. Die oorheersende sellulêre effek van klomifeensitraat is in die kompetisie vir estrogeenbindingsetels (kompeterende antagonisme) en die vertraagde aanvulling van intrasellulêre estrogeenreseptore gesetel. Die netto-effek van klomifeensitraat is die produksie van 'n estrogeen-ongevoeligheid in die teikenselle.⁶

Klomifeensitraat werk op hipotalamiese, hipofisêre, ovariële en uteriene vlak. Die negatiewe terugvoer van endogene estrogeen op die hipofise en hipotalamus word deur klomifeensitraat geblokkeer. 'n Verhoogde gonadotropien-vrystellingshormoonvlak (GnVH-vlak) volg, met 'n gepaardgaande styging in die endogene follikelstimuleringshormoon (FSH) en luteïeniseringshormoon-vlakke (LH). Soos in die geval van estrogeen sensitiseer klomifeensitraat die hipofisêre gonadotrope selle ten opsigte van GnVH. Die amplitude van die FSH- en LH-pulse sowel as hul frekwensie verhoog.⁶ Dit het geen effek op prolaktiensekresie nie maar het wel 'n verhoogde sirkulerende testosteroenvlak tot gevolg. Die styging in gonadotropienvlak stimuleer op sy beurt weer follikelontwikkeling en steroïedbiosintese, wat weer 'n toename in serum-estradiolvlak tot gevolg het. Hierdie styging in serum-estradiol induseer weer 'n midsikliese LH- en FSH-piek met gevolglike ovulasie.

In die ovarium het kломifeensitraat 'n verhoogde sensitiviteit van die granulosa-selle ten opsigte van FSH en LH tot gevolg. Die anti-estrogeniese werking van kломifeensitraat is hoofsaaklik op die servikale mukus, die vaginale epitheel en die endometrium. Hierdie anti-estrogeniese effek kan in 'n mindere of meerdere mate deur die styging in die sirkulerende estradiolvlak teëgewerk word.

3.2 Menslike menopousale gonadotropien (MMG - Humegon^R):

Menslike menopousale gonadotropien is in 1958 bekendgestel.⁷ Dit bestaan uit 'n kombinasie van gesuiwerde FSH en LH wat uit die urine van post-menopousale vroue geëkstraer word. Elke ampulle MMG bevat 75IE FSH en ±75IE LH. Minimale variasie mag volgens die Tweede Internasionale MMG Standaard vir bereiding in hierdie verhouding voorkom.⁸ Dit is egter van geen belang in die follikelstimulerende aksie nie. Die halflewe van FSH is drie ure na binnearse toediening en die van LH slegs een uur. Die FSH-aksie van MMG is dus oorheersend bo die LH-aksie. Deur aan die granulosa-sel-reseptore te bind aktiveer FSH die aromatase-ensiem en bevorder dit die omskakeling van androgene na estrogene.

3.3 Menslike chorioniese gonadotropien (MCG - Pregnyl^R):

Menslike chorioniese gonadotropien het 'n halflewe van nagenoeg nege uur in sy eerste fase en 30 uur in sy tweede fase. Weens sy biologiese LH-agtige werkingsmeganisme induseer MCG ovulasie en ondersteun dit die vorming en funksionering van die corpus luteum. MCG word meestal in kombinasie met MMG of kломifeensitraat vir ovulasie-induksie gebruik. Geen ware indikاسie bestaan vir die toediening van MCG alleen in 'n ovulasie-induksieprogram nie.

3.4 Follikel stimulerende hormoon (FSH - Metrodin^R):

Hierdie suiwer FSH-preparaat word vir die induksie van ovulasie aangewend. Dit word wel in kombinasie met onder andere MMG of MCG in die induksie van veelvuldige follikels in sommige in IVB-programme gebruik.^{9,10} Geen bewys kon tot dusver gelewer word dat dit enige voordele bo MMG/MCG inhou nie. In 'n IVB-bevrugting-program mag die kombinasie van suiwer FSH en MMG vroeg in die ovulasie-induksieprogram teoreties 'n meer fisiologiese respons tot gevolg hê.⁹

3.5 Gonadotropien vrystellingshormoon (GnVH) en sy analoë (GnVHa):

Pulsatiele toediening van GnVH was 'n belangrike vooruitgang in die behandeling van anovulasie. Dit bied 'n nuwe behandelingsmoontlikheid vir pasiënte wat nie op klomifeensitraat of bromokriptien nie reageer. Dit bied ook 'n verdere opsie aan pasiënte wat reeds MMG-behandeling ontvang. GnVH is in 1973 deur Matsuo en Burgus geïsoleer.¹¹ Die terapeutiese potensiaal van GnVH is nie ontgin voordat die krities belangrike pulsatiele vrystelling van GnVH waargeneem is nie. Sedertdien is GnVH-analoë (agoniste en antagonist) ontwikkel, elk met sy eie kenmerke en terapeutiese potensiaal.¹¹ GnVHa word tans in die praktyk aanvullend tot gonadotropiene aangewend vir die induksie van ovulasie. Dit het 'n spesifieke aanwending in pasiënt wat weerstandig is tot die konvensionele tegnieke, asook in pasiënte met chroniese anovulasie en 'n neiging tot 'n premature LH-piek ten tye van ovulasie-induksie.

3.6 Ander:

'n Verskeidenheid middels en metodes word aangewend met die induksie van ovulasie as uiteindelige oogmerk. Geeneen van hierdie tegnieke vorm primêr deel van 'n ovulasie-induksieprogram nie en moet ook nie as sulks aangewend word nie. Dit sluit die volgende preparate in:

3.6.1 Bromokriptien (Parlodel^R):

3.6.2 Metergolien (Liserdol^R):

3.6.3 Estrogeen (Estinyl^R of Premarin^R):

3.6.4 Tamoksifen (Kessar^R):

4. ULTRAKLANK:

Gedurende die tagtigerjare is begin om sonar vir die kontrole van ovulasie-induksie aan te wend nadat die aanvanklike werk reeds gedurende die sewentigerjare 'n aanvang geneem het.³ Sonar blyk onvervangbaar in die monitering van follikel- en corpus luteum-ontwikkeling te wees.¹² Intussen is begin om follikelaspirasie onder sonarbegeleiding te doen, wat 'n betekenisvolle vermindering in die stres waaronder die pasiënte verkeer tot gevolg gehad het. Endovaginale sonaraspirasie het intussen die metode van keuse in die meerderheid van *in vitro*-bevrugting (IVB) en intra-fallopiese embryo-terugplasing (EIFT) gevalle geword. In die geval van Gameetoordrag word 'n laparoskopie tans nog oor die algemeen benodig.

Doppler-ultraklank word deur sommige navorsers aangewend in 'n poging om die uteriene bloedvloei en die effek daarvan op embryo-inplanting te beoordeel.^{13,14}

4.1 Transabdominale sonografie:

Transabdominale sonografie het 'n enorme rol gespeel om ovulasie-induksie te vervolmaak tot die hoogs gesofistikeerde prosedure wat dit tans is. Sonografiese kontrole oor follikelontwikkeling en rypwording is essensieel en saam met hormoonbepalings vorm dit die ruggraat van enige ovulasie-induksieprogram. Geen plek bestaan tans vir lukraak prosedures nie. Dit is steeds die algemeenste vorm van sonografiese evaluering van die vroulike bekken en is tot die beskikking van die meerderheid ginekoloë. Intydse skandering met behulp van 'n sektor-sonarkop is die aangewese metode vir die doel van ovulasie-induksie. Die voordeel van ovulasie-induksie onder sonar begeleiding is 'n aansienlik beter kontrole oor die follikelontwikkeling asook oor gonadotropientoediening. 'n Nadeel van transabdominale sonografie is die feit dat die pasiënt se blaas oorvol moet wees om sodoende 'n beter beeld van die bekkenorgane te verseker.

4.2 Endovaginale sonografie:

Die ontwikkeling van die vaginale sonarkop vir gebruik tydens endovaginale sonografie is waarskynlik die belangrikste ontwikkeling op die gebied van sonografie die afgelope dekade. Dit het meegebring dat die vroulike bekkenorgane met akkuraatheid bestudeer kan word sonder dat die pasiënt se blaas gevul hoef te wees. Dit is dus minder ongemaklik vir die pasiënt en tydbesparend vir die onderzoeker aangesien geen tyd verspil hoef te word in afwagting op die vullende blaas nie. Die belangrikste rol wat endovaginale sonografie egter in infertiliteitsbehandeling gespeel het, is die ontwikkeling van die tegniek van transvaginale follikelaspirasie. Op hierdie wyse kan follikelaspirasie vir *in vitro*-bevrugting of EIFT onder ligte sedasie op 'n buitepasiënt-basis geskied in teenstelling met 'n laparoskopiese aspirasie onder algemene narkose. Dit het tyd- sowel as kostebesparing meegebring. Ongelukkig is die endovaginale sonarapparaat uiters duur en het dit 'n beperkte aanwending in algemene ginekologie.

5. KUNSMATIGE INSEMINASIE MET SEMEN VAN DIE EGGENOOT - (KIE):

Hierdie vorm van alternatiewe bevrugting is alombekend en word reeds vir 'n geruime tyd algemeen gebruik. Verskillende metodes van kunsmatige inseminasie bestaan, waarvan intra-uteriene kunsmatige inseminasie (IUKI) die algemeenste

is. KIE verhoog nie die kans tot 'n swangerskap in die populasie as geheel nie maar is slegs in spesifieke gevalle aangewese.

5.1 Ekstra-uteriene kunsmatige inseminasie (EUKI)

EUKI behels die deponering van semen in die posterior fornix van die vroulike vagina. Tans bestaan daar 'n uiters beperkte indikasie vir hierdie behandelingsmetode en is pasiënte met premature ejakulasie en impotensie waarskynlik die enigste wat hiervoor kwalifiseer.

5.2 Intra-uteriene kunsmatige inseminasie (IUKI)

IUKI behels die deponering van voorbereide spermatoosie in die uteriene holte deur middel van 'n dun teflonkateter. Semenmonsters word vooraf voorberei in 'n poging om alle vreemde proteïene te verwyder voordat dit in die ontvanger se uteriene holte gedeponeer word. Dit word hoofsaaklik vir manlike faktore asook vir 'n servikale slymfaktor as waarskynlike oorsaak van die infertiliteit, aangewend.

5.3 Direkte Intraperitoneale Inseminasie (DIPI)³

DIPI behels die direkte inspuiting van spermatoosie in die peritoneale holte. Dit is bewys om effektief te wees in pasiënte met ten minste een normale Fallopiusbuis. Die aanvaarbaarheid van die tegniek is egter nie baie goed nie aangesien dit op te 'n lukraak beginsel geskoei is en die waarskynlikheid van 'n ektopiese swangerskap nie uitgeskakel is nie.

5.4 SONARBEGELEIDE INTRA-BUIS INSEMINASIE (FI):⁴⁶

Soos in die geval van die metode wat onder punt 13 bespreek is, word die Fallopiusbuis gekanaliseer deur middel van 'n teflonkateter wat transservikaal ingeplaas word. Geen pynverdoening of narkose is hiervoor nodig nie. Die kateter word ingeryg totdat die punt nagenoeg 3-4cm vanaf die utero-tubale aansluiting geleë is. 30µl spermryke medium, bevattende 50000 tot 75000 motiele spermatoosie, word dan in hierdie gebied gedeponeer terwyl die kateter stadig teruggetrek word.

Bevredigende kateterisasie word in nagenoeg 90% van gevalle bewerkstellig. 'n Potensiële voordeel van hierdie tegniek bo *in vitro*-bevrugting en gameetoordrag is die feit dat van 'n spontane ovulatoriese siklus gebruik gemaak kan word en ovariële hiperstimulasie nie nodig nie. 'n Swangerskapsyfer van 12% per inseminasie-poging is gevind. Die

optimale tydstip van inseminasie sowel as die risiko tot newe-effekte bly nog onbeantwoord.

6. *In vitro*-BEVRUGTING (IVB):

Die eerste navorsing wat met die oog op *in vitro*-bevrugting gedoen is, is deur MC Chang in die vyftigerjare gedoen. In 1959 is die eerste lewende konyne wat deur middel van *in vitro*-bevrugting verwek en in 'n pseudo-swanger ontvanger oorgeplaas is, gebore.¹⁷ Tien jaar later het die bekende Britse groep van Steptoe en Edwards die eerste gedokumenteerde suksesvolle bevrugting van mens-oösiete in 'n laboratorium bewerkstellig.¹⁸ Nagenoeg tien jaar later is die eerste volledige suksesverhaal geskryf deurdat baba Louise Brown op 25 Julie 1978 na 'n *in vitro*-bevrugting en embryo-oordrag gebore is.¹⁵ Hierdie gebeurtenis het 'n betekenisvolle invloed op menslike reprodktiewe sorg gehad. Dit het 'n etiese debat ontketen wat sedertdien steeds woed. Hierdie kind is gebore nadat 'n oösiet van haar moeder met spermatoöe van haar vader *in vitro* bevrug is.¹⁵ Dit was die resultaat van meer as 'n dekade se toewyding van die embrioloog Robert Edwards, met latere hulp van die ginekoloog Patric Steptoe. Binne die daaropvolgende jaar is hul sukses deur ander wetenskaplikes elders in die wêreld herhaal.¹⁶ In hierdie geval is oösiete en spermatoöe van haar ouers gebruik en haar eie moeder het as draer gedien. 'n Enkele oösiet is verkry en onmiddellik geïnsemineer, waarna bevrugting en embryo-ontwikkeling gedokumenteer is. Die embryo is nagenoeg 61 uur later in mevrou Brown se uterus teruggeplaas.¹⁹ Op grond van hul vorige ondervinding het Steptoe en Edwards geglo dat follikelaspirasie in 'n natuurlike siklus vir suksesvolle *in vitro*-bevrugting nodig was. Kort hierna is daar in Melbourne, Australië deur die Monash-groep gevind dat ovulasie-induksiemiddels (Klomifeensitraat met of sonder MMG) ook met sukses in IVB-siklusse gebruik kan word.^{20,21}

Veel is met *in vitro*-bevrugting bereik; duisende babas is reeds gebore met geen hoër risiko vir abnormaliteite as na natuurlike bevrugting nie. Infertiele egpare het 'n 70-80% kans om 'n swangerskap na vier behandelingsiklusse te verwek, òf anders gestel, 'n 12-15% kans per behandelingsiklus. Verskeie probleme is nog onopgelos en regverdig verdere navorsing in 'n poging om oplossings te vind. Hier word veral aan die ideale stadium van embrioterugplasing tydens IVB/EIFT gedink. Swangerskappe is al met die terugplasing van embryo's van wyd uiteenlopende ouderdomme verwek - van onbevrugte oösiete tesame met spermatoöe tot embryo's in die blastosist-stadium.²²

'n Groot probleem wat met *in vitro*-bevrugting ondervind word is die lae oorlewingsyfer van embryo's wat in die uterus van ontvangers oorgedra word. Dit staan in direkte kontras met die veeartsenykunde, waar 'n 90% suksessyfer nie ongewoon is nie.² Met voortgesette navorsing in die verband en die moontlik gevolglike verbetering in suksessyfer, mag *in vitro*-bevrugting later 'n roetine mediese diens, beskikbaar aan die algemene publiek, word.

7. GAMEETOORDRAG (GIFT)

Sedert die ontwikkeling van *in vitro*-bevrugting het 'n verskeidenheid tegnieke ontstaan waardeur menslike gamete gemanipuleer en bevrug kan word met die oog op die behandeling van infertiliteit. Prosedures soos oösietoordrag⁴² en die oordrag van oösiete tesame met spermatoosö na die uteriene holte²⁷⁹ is beskryf. Gameetoordrag is in 1984 deur Ricardo Asch ontwikkel.²⁴ In daardie stadium was hy hoof van die Afdeling Menslike Reproduksie in die Departement Obstetrie en Ginekologie aan die Universiteit van Texas in San Antonio. Die akroniem GIFT (*Gamete intra fallopian transfer*) is daaraan gekoppel. Hierdie benaming verduidelik die prosedure in die bree. Die eerste suksesvolle Gameetoordrag in Suid-Afrika is in 1985 in Bloemfontein uitgevoer.²⁵ Gameetoordrag behels die oordrag van pre-ovulatoriese oösiete tesame met voorbereide spermatoosö na die Fallopiusbuis. In 'n poging om die normale fisiologie na te boots word die gamete dus in die gebied waar bevrugting op 'n natuurlike wyse sou plaasvind, geplaas. Gameetoordrag is hoofsaaklik ontwikkel om as behandelingsmetode vir egpare met idiopatiese infertiliteit wat deur middel van geen ander behandelingsmetode 'n swangerskap kon verwek nie, te dien. Die ontwikkeling van gameetoordrag het op die ontwikkeling en vervolmaking van die proses van *in vitro*-bevrugting gevolg. Laasgenoemde is op sy beurt weer spesifiek ontwikkel vir die behandeling van egpare waarvan die vrou 'n onbehandelbare buisfaktor as oorsaak van infertiliteit het. Gameetoordrag sou dus aanvullend tot *in vitro*-bevrugting wees en nie in kompetisie daarmee nie.

Pasiënte wat gameetoordrag ondergaan, moet een of ander vorm van ovulasie-induksie ontvang sodat 'n optimale aantal mature oösiete herwin kan word. Verskeie ovulasie-induksieprogramme bestaan, waarvan 'n kombinasie van MMG en Klonifeensitraat gevolg deur MCG-toediening die algemeenste gebruik word.²⁶

Semenmonsters word twee uur voor die beplande laparoskopie verkry. Hierna word die semen deur middel van die sogenaamde uitswemtegniek ("swim up", "rise technique") voorberei.²⁷ Hierdie semen word dan in 'n omgewing van 5% CO₂ by

37°C en >95% humiditeit geïnkubeer totdat dit vir die gameetoordrag gebruik word.

Die laparoskopie word 36 uur na die toediening van die MCG, onder algemene narkose uitgevoer. 'n Sub-umbilikale toegang word gebruik vir die installering van 'n 8mm Storz-laparoskoop met 30° endsig. Verder word 'n suprapubiese toegang gebruik vir die installering van 'n manipulasietang en 'n derde toegang ongeveer by Mc Burney se punt in die regter fossa iliaca vir die aspirasiernaald. Na follikelaspirasie word oösiete geïdentifiseer en geklassifiseer, waarna dit in 5% CO₂ by 37°C en >95% humiditeit geïnkubeer word totdat dit vir die gameetoordrag gebruik word.

Nadat die evaluering van die oösiete afgehandel is, word die manlike sowel as die vroulike gamete in 'n 1,6mm dik teflonkateter wat aan 'n 1ml tuberkulie spuit gekoppel is, vir oordrag na die Fallopiusbuis gelaai.²⁴ Hierdie kateter bevat $\geq 25\mu\text{l}$ voorbereide semen (100 000 spermatozoë per oösiete) en 'n maksimum van vier oösiete in medium. Die kateter word dan onder laparoskopiese sig in die Fallopiusbuis geplaas. Die inhoud word versigtig, ongeveer 2cm diep, in die Fallopiusbuis gedeponeer. Die doel hiervan is om die gamete in die ampullêre gebied te plaas waar bevrugting gewoonlik op 'n natuurlike wyse plaasvind. Dit is een van die beweerde voordele van gameetoordrag bo *in vitro*-bevrugting, naamlik dat bevrugting op 'n natuurlike wyse plaasvind en dat die resulterende embrio die uteriene holte op die normale tydstip bereik. Nidrasie en inplanting vind dan op die natuurlike wyse plaas. 'n Maksimum van vier oösiete word gewoonlik teruggeplaas.

Die pasiënte word op dieselfde dag nadat hulle volkome van die algemene narkose herstel het, ontslaan. In die oorspronklike reeks soos deur Asch beskryf het alle pasiënte vanaf die vierde postoperatiewe dag tot en met agt weke swangerskapsduur progesteron in olie as 'n binnespijse toediening ontvang.^{24,25,29} Serum- β MCG-vlakke word op die tiende sowel as die veertiende dag na die gameetoordrag bepaal. 'n Biochemiese swangerskap word gediagnoseer indien die serum- β MCG-vlak op die 14de dag na gameetoordrag ≥ 50 mIE/ml is²⁷⁴ of indien die serum- β MCG-vlak vanaf dag 10 tot dag 14 na die gameetoordrag verdubbel. 'n Positiewe swangerskapstoets word deur 'n sonarondersoek vanaf die derde tot die vyfde week na gameetoordrag opgevolg om sodoende 'n sonografies bevestigde swangerskap aan te toon.

Gameetoordrag is 'n suksesvolle tegniek vir die behandeling van infertiliteit. Verskeie babas wat met gameetoordrag verwek is, is al gebore. Dit is 'n aantreklike alternatief vir *in vitro*-bevrugting in gevalle waar die vroulike lid van die infertiele egpaar minstens een normale Fallopiusbuis het. Die gameetoordrag-tegniek is relatief eenvoudig, hoewel dit vaardigheid in die laboratorium met die hantering van gamete, spermatozoë sowel as oösiere verg.²⁹ Om die proses suksesvol uit te voer moet die Fallopiusbuis met vaardigheid gekateteriseer word sodat die gamete in die ampulla geplaas kan word. Soos in die geval van *in vitro*-bevrugting mag 'n wye verskeidenheid faktore 'n nadelige invloed op die menslike gamete uitoefen.²⁸

'n Potensiële risiko vir gameetoordrag is die ontstaan van 'n buisswangerskap. Hierdie risiko kan tot 'n minimum beperk word deur die Fallopiusbuis uiters streng te beoordeel voordat dit as geskik vir gameetoordrag beskou word. Tans kan van drie moontlike ondersoekmetodes gebruik gemaak word. 'n Histerosalpingogram of 'n laparoskopie word algemeen in die uitwerk van infertiele vroue aangewend. Slegs uitgebreide buispatologie is met histerosalpingografie sigbaar; geen ekstratubale verklewings of geringe fimbriale skade is sigbaar nie. Met behulp van laparoskopie is die buiteoppervlak van die Fallopiusbuis asook die toestand van die fimbriae duidelik sigbaar. Indien enige fimbriale skade teenwoordig is, word aanvaar dat dieselfde proses ook intratubale skade kon veroorsaak het. Salpingoskopie (tubaloskopie), is 'n nuwe diagnostiese hulpmiddel om die intratubale omgewing direk visueel te beoordeel. Op hierdie wyse kan minimale intratubale patologie gediagnoseer word.

Onduidelikheid heers oor die optimale aantal gamete wat vir die verwekking van 'n swangerskap na gameetoordrag vereis word. 'n Maksimum van vier oösiere word gewoonlik oorgeplaas. In 'n poging om die trauma aan die genitale organe tot 'n minimum te beperk word al vier oösiere waar moontlik, in een buis geplaas. Die hoeveelheid spermatozoë wat in werklikheid die gebied bereik waar bevrugting plaasvind, is onbekend. In die plaaslike eenheid is 'n besluit geneem dat 100 000 lewendige spermatozoë per oösiet tydens gameetoordrag in elke Fallopiusbuis geplaas word, aangesien dit die getal is wat in *in vitro*-bevrugting as suksesvol bewys is.²⁹ Hierdie getal mag waarskynlik weens verskillende oorsake van infertiliteit aangepas word.

Die presiese meganisme waarop gameetoordrag werk, is nie bekend nie en verskeie moontlikhede bestaan. Dit is bekend dat in hoogs fertiele vroue die

effektiwiteit van die oösiet-optelmeganisme slegs ongeveer 63% is.³⁰ Dit beteken dat 37% van alle oösiete wat tydens ovulasie vrygestel word, nie deur die fimbriae opgetel word nie. In vroue met endometriose mag hierdie optelmeganisme uiters onsuksesvol wees.^{31,32} Verder is dit 'n bekende feit dat gameetoordrag in geskikte pasiënte meer effektief is as *in vitro*-bevrugting. Verskeie moontlike redes bestaan hiervoor. Een hiervan is die teenwoordigheid van menslike buisvloeistof-proteïene (hOF-proteïens). Dit bind aan die oppervlak van spermatoosie en het waarskynlik 'n belangrike invloed op hul bevrugtingspotensiaal.³³ Hierdie faktor is in die geval van *in vitro*-bevrugting uitgeskakel. Die geluteïniseerde-ongeruptuurde-follikel-sindroom (LUF) is ook 'n moontlike oorsaak van infertiliteit wat deur middel van gameetoordrag oorkom kan word.

Vasgevangde oösiete of die leefollikelsindroom het tot gevolg dat geen oösiet tydens ovulasie vrygestel word nie.³⁴ Tot 60% van alle follikels wat ovuleer, stel nie 'n oösiet vry nie.³⁵ Tydens follikelaspirasie word hierdie probleem in 'n groot mate oorkom deurdat die oösiete direk afgesuig word.

In gevalle waar 'n servikale of slymfaktor 'n oorsaak van infertiliteit is, mag gameetoordrag aangedui wees, aangesien die serviks oorbrug word deurdat die gamete direk in die ampulla van die Fallopiusbuis geplaas word. Defekte in gameetvervoer word ook op hierdie wyse oorkom. Die servikale slymfaktor kan ook met behulp van Intra-uteriene kunsmatige inseminasie oorbrug word. In die laasgenoemde geval kan defekte in gameetvervoer egter steeds 'n betekenisvolle rol speel.

In die geval van 'n immunologiese faktor as oorsaak van die infertiliteit is gameetoordrag 'n baie goeie behandelingsmetode. Indien die immunologiese faktor by die man geleë is, word dit in 'n mate deur die voorbereiding van die spermatoosie oorkom. Antiliggame word volgens die beskikbare literatuur nie in enige mate uitgewas nie maar die semenparameters in geheel word deur die voorbereiding verbeter.³⁶ Indien die immunologiese faktor by die vrou geleë is, mag die effek daarvan oorkom word deurdat die gamete in noue kontak met mekaar in die Fallopiusbuis geplaas word. Bevrugting mag dus plaasvind voordat aanhegting van antiliggame aan die spermatoosie plaasvind.

Die belangrikste nadeel van gameetoordrag is die feit dat bevrugting nie aangetoon kan word tensy die pasiënt swanger raak nie. Die lot van die gamete in die Fallopiusbuis, voordat swangerskap bewys is, is totaal onbekend. Die

rol wat kans in bevrugting speel, is dus van groot belang in die proses van gameetoordrag. Om hierdie faktor te elimineer of te minimaliseer is 'n verskeidenheid ander moontlike variasies op die tegniek ontwikkel.

8. INTRA-FALLOPIESE EMBRIO-OORDRAG (EIFT ²³, TEST, PROST en ZIFT ³⁸)

Tydens *in vitro*-bevrugting word die embryo's in die uteriene holte geplaas en die Fallopiusbuis word buite rekening gelaat. Indien *in vitro*-bevrugting egter toegepas word, kan die resulterende embryo's in die gebied van die ampulla-istmusaansluiting van die Fallopiusbuis teruggeplaas word. Die fisiologiese funksie van die istmus bewerkstellig dan die vervoer van die embryo's na die uteriene holte. Volgens beskikbare inligting kan aanvaar word dat die uteriene holte dan op die optimale tydstip bereik sal word en nidasie en inplanting op 'n natuurlike wyse sal geskied. Die ontwikkelingstadium waarin die embryo na die Fallopiusbuis teruggeplaas word, verskil in die verskillende reekse wat in die literatuur vervat is. PROST (*Pronuklear stage transfer*) en ZIFT (*Zygote intra-fallopian transfer*) behels die terugplasing van sigote kort nadat bevrugting bevestig is en wel in die pro-nukleêre fase; nagenoeg 20-24 uur na inseminasie.³⁸ TEST (*Tubal embryo stage transfer*) en EIFT (*Embryo intra-fallopian transfer*) daarenteen behels die terugplaas van vroeë embryo's nadat verdeling reeds plaasgevind het.²³ Embrio's van selstadium 2-6 word intratubaal teruggeplaas.

Die oordrag van die embryo's kan tydens laparoskopie of transservikaal onder sonarbegeleiding geskied. Indien van die transservikale tegniek gebruik gemaak word, word 'n spesiale teflon-kateter deur middel van 'n metaal kannule transservikaal geplaas. Hierdie teflon-kateter het 'n natuurlike buiging wat dan na lateraal gedraai word sodat die punt na die verlangde uteriene kornu wys. Onder trans-abdominale sonarbegeleiding word die kateter dan verder tot in die gebied van die aansluiting tussen die istmus en die ampulla van die Fallopiusbuis ingeryg. Een tot drie embryo's word aan elke kant teruggeplaas. Terugplasing word slegs uitgevoer indien vrye deurvloei van die inhoud van die kateter verkry kan word.

Embrio-oordrag tydens laparoskopie behels 'n tegniek soortgelyk aan gameetoordrag, waardeur die Fallopiusbuis gekanaliseer en die embryo's dan intratubaal geplaas word. In hierdie geval word die kateter effens dieper in die buis ingeryg as wat die geval met gameetoordrag is. Die embryo's word in die gebied van die aansluiting tussen die istmus en die ampulla geplaas.

9. POST (*Peritoneal oocyte and sperm transfer*)³⁹

Die oordrag van gamete - spermatoosie en oösiete - na die peritoneale holte is al beskryf as 'n moontlike behandelingsmetode vir infertiliteit in pasiënte waar die vrou normaal funksionerende Fallopiusbuis het. Oordrag geskied deur middel van 'n naald-punksie van die buikwand, waarna die gamete in die buikholte gedeponeer word. In hierdie geval word van die normale optelmeganisme van die fimbriale einde van die buise gebruik gemaak. Dit is egter 'n baie lukraak metode en die kans dat die gamete in die buik verlore kan raak, is betekenisvol. 'n Verdere moontlike komplikasie is die ontstaan van 'n ektopiese swangerskap. Volgens die beskikbare literatuur is die voorkomssyfer van ektopiese swangerskappe tussen nul en 5,8% per gediagnoseerde swangerskap.^{40,41}

10. OÖSIETOORDRAG⁴²

In dié geval word 'n fertiele vrou met die spermatoosie van die eggenoot van 'n infertiele vrou geïnsemineer. Die twee vroue se ovariële siklusse is gesinkroniseer en 'n kunsmatige inseminasie word op die dag wat 'n spontane LH-piek in die donor waargeneem is, uitgevoer. Vyf dae na die inseminasie word die donor se uterus gespoel in 'n poging om embryo's te herwin. Hierdie embryo's word transservikaal in die uteriene holte van die infertiele ontvanger geplaas.

Hierdie metode van behandeling word deur die outeurs as 'n potensieële alternatief vir *in vitro*-bevrugting in infertiele egpare met 'n vroulike faktor as oorsaak, gestel. Die egpaar moet egter bereid wees om 'n donor-oösiete te aanvaar. Die hoof voordeel van hierdie tegniek bo dié van *in vitro*-bevrugting met donor-oösiete is die feit dat dit 'n nie-chirurgiese tegniek is en dat geen ovariële hiperstimulasie nodig is nie.

11. OÖSIET- EN SPERMOORDRAG NA DIE UTERUS³⁷

In 'n poging om 'n IVB-program te vereenvoudig en prakties uitvoerbaar vir 'n plattelandse hospitaal te maak, is die bogenoemde tegniek ontwikkel. Na ovulasie-induksie met behulp van klomifeensitraat word oösietaspirasie deur middel van 'n laparoskopiese tegniek uitgevoer. Die oösiete wat op hierdie wyse verkry word, word vir ses uur in kultuurmedium geïnkubeer. Hierna word spermatoosie bygevoeg en vir 'n verdere uur geïnkubeer. Die oösiete tesame met 10000 tot 20000 spermatoosie word dan direk intra-uterien oorgeplaas. Die totale volume wat intra-uterien teruggeplaas word, is 20µl. Hierna word die pasiënte vir 24 uur in die bed gehou. In 45% van pasiënte is trofoblastiese aktiwiteit waargeneem deurdat die urinêre βMCG-uitskeiding >56IE/l was. Slegs 6,6% van die pasiënte het 'n voortgaande swangerskap ontwikkel.

Hierdie prosedure verklaar waarom die Estes operasie, waar die ovaria in die uteriene cornua ingeplant word, ook suksesvol kan wees in die verwekking van 'n swangerskap. Verder is hierdie tegniek vry van baie moreel-etiese vraagstukke rondom *in vitro*-bevrugting en embrio-oordrag. Indien die suksessyfer met dié van *in vitro*-bevrugting of gameetoordrag vergelykbaar kan wees, sal dit 'n aantreklike alternatiewe behandelingsmetode wees.

12. GAMEETOORDRAG EN *IN VITRO*-BEVRUGTING GEKOMBINEER:⁴³

Wanneer daar in 'n gameetoordragprogram oortollige oösiete beskikbaar is, kan dit op een van 'n verskeidenheid metodes gehanteer word. *In vitro*-bevrugting kan gepoog word en indien bevrugting suksesvol is, mag embrioterugplasing transservikaal soos in die geval van *in vitro*-bevrugting, gedoen word. Die enigste voordeel verbonde aan hierdie moontlikheid is dat bewys van bevrugting verkry kan word. Indien die embrio's wat op hierdie wyse verkry is, nie in dieselfde siklus teruggeplaas word nie, ontstaan 'n etiese dilemma. Die embrio's kan dan deur middel van bevriësing bewaar word vir moontlike gebruik in 'n latere siklus, of dit kan in 'n donor-embrioprogram gebruik word. Ongelukkig word hierdie moontlikheid grotendeels deur die huidige Suid-Afrikaanse wetgewing aan bande gelê deurdat dit wetlik verplig is om alle oorblywende embrio's te vernietig sodra 'n pasiënt as swanger gediagnoseer is.⁶³ Indien 'n behandelende geneesheer dus moreel-etiese besware teen die vernietiging van menslike embrio's het, sal hy hierdie opsie dus liefs vermy. Die enigste ander moontlikheid is om die oortollige embrio's in 'n navorsingsprogram te gebruik, òf te vernietig. Ook hierteen kan grondige etiese beswaar ingebring word. Met die koms van PROST, EIFT en ZIFT is die diagnostiese voordeel wat gekombineerde gameetoordrag en *in vitro*-bevrugting het, ongedaan gemaak.

13. NIE-CHIRURGIESE GAMEETOORDRAG DEUR MIDDEL VAN SONAR:^{44,45}

In hierdie geval word die Fallopiusbuise gekanaliseer deur middel van 'n teflonkateter wat transservikaal ingeplaas word. Die kateter word onder sonarbegeleiding tot in die ampulla van die buise geryg, waar die gamete dan gedeponeer word. Oösiete wat deur middel van trans-vaginale sonaraspirasie verkry is, òf donor-oösiete kan in hierdie gevalle gebruik word.

14. GINEKOLOGIESE MIKROCHIRURGIE:

Ginekologiese mikrochirurgie het as behandelingsmetode in infertiliteit steeds 'n prominente rol te speel, hoewel dit in 'n mate verplaas word deur moderner

tegnieke soos laser-endoskopiese chirurgie en *in vitro*-bevrugting. Die uiteinde is dat hierdie behandelingsmetodes aanvullend eerder as in direkte kompetisie tot mekaar is. Op hierdie wyse kan die beste behandelingsmetode vir 'n spesifieke probleem aan 'n infertiele egpaar gebied word.

14.1 Salpingolise:

Salpingolise is oorspronklik aan aan pasiënte met peritubale verklewings en normale fimbria sonder enige teken van buisobstruksie gebied. Hierdie tipe patologie word hoofsaaklik deur ekstragenitale infeksies soos byvoorbeeld appendisitis veroorsaak. Met mikrochirurgie varieer die swangerskapsyfer van 31-79%.⁴⁷ Goeie rede bestaan dus vir die voortsetting van salpingolise as behandelingsmetode vir peritubale verklewings in die afwesigheid van enige ander bekkenpatologie. Dit is belangrik om seker te maak dat daar slegs peritubale verklewings teenwoordig is, aangesien aantasting van die endosalpinks die uitkoms dramaties kan beïnvloed. 'n Hoër insidensie van ektopiese swangerskap word in die laasgenoemde geval aangetref en *in vitro*-bevrugting word eerder aanbeveel. Salpingolise is tans feitlik totaal deur laser-endoskopiese chirurgie verplaas en die suksessyfer is vergelykbaar met 'n veel laer morbiditeit.

14.2 Fimbrioplasiek:

Fimbrioplasiek is aangedui in die geval waar fimose van die fimbria die oorwegende patologie is. In die geval van konvensionele mikrochirurgie is dit verkieslik dat daar geen peritubale verklewings en buisobstruksie teenwoordig is indien fimbrioplastiek oorweeg word nie. Die swangerskapsyfer na mikrochirurgiese herstel is nagenoeg 49%.⁴⁸ Ook in hierdie gevalle lewer laser-endoskopiese chirurgie 'n vergelykbare resultaat en blyk dit verkieslik bo konvensionele mikrochirurgie te wees, veral weens die laer morbiditeit daaraan verbonde. Chirurgie word dus as primêre behandelingsmetode aanbeveel. *in vitro*-bevrugting word slegs oorweeg in 'n geval waar primêre chirurgie misluk het.

14.3 Salpingostomie:

Bilaterale hidrosalpinks as gevolg van distale obstruksie van die Fallopiusbuise is die algemeenste buisletsel wat infertiliteit veroorsaak.⁴⁸ Die uitkoms word grootliks deur die graad van aantasting beïnvloed en wissel van 91% in geringe aantasting tot 5% in erg aangetaste buise.⁴⁸ Die swangerskapsuitkoms na salpingostomie is nie soseer van die tipe behandeling afhanklik nie maar eerder van die graad

van aantasting. Indien geen seleksie plaasvind nie, is die swangerskapsyfer oor die algemeen 25% na salpingostomie. Ook in hierdie gevalle lewer laser-endoskopiese chirurgie 'n vergelykbare resultaat en blyk dit verkieslik bo konvensionele mikrochirurgie te wees. Deeglike pasiëntseleksie is dus die sleutel tot sukses in die geval van pasiënte met bilaterale hidrosalpink. Indien verdikking van die buise, oormatige peritubale verklewings en ovariële verklewings voorkom, word mikrochirurgie nie aanbeveel nie. In hierdie gevalle is *in vitro*-bevrugting die behandeling van keuse.

14.4 Buis-heranastomose:

Buis-heranastomose is by uitstek 'n indikase vir mikrochirurgiese herstel en tot op die huidige stadium is daar geen vergelykbare plaasvervanger daarvoor nie. Die suksessyfer vir buis-heranastomose het sedert die gebruik van mikrochirurgiese tegniek verbeter. 'n Swangerskapsyfer van 70-80% word oor die algemeen gevind.⁴⁸ Hierdie syfer word egter deur die metode waarop die sterilisasie uitgevoer is, beïnvloed. Geen sukses word behaal indien minder as 3cm van die ampulla van die buis oorgebly het nie.⁴⁸ Optimale resultate word verkry indien 'n minimum van 6cm residuele buis na die sterilisasieprosedure gelaat word.⁴⁹ Indien die residuele buis dus te kort is, of 'n fimbriëktomie uitgevoer is, word *in vitro*-bevrugting as behandeling van keuse aanbeveel. Hoewel 'n fimbriëktomie tot dusver as 'n onomkeerbare vorm van sterilisasie beskou is, is suksesvolle pogings tot die herskepping van die fimbriale einde in die plaaslike eenheid al uitgevoer.

14.5 Tubo-kornuale heranastomose:

Istmus-kornuale anastomose word slegs uitgevoer indien die distale deel van die buis normaal voorkom. Deur gebruikmaking van mikrochirurgiese tegniek word 'n intra-uteriene swangerskapsyfer van 56,2% deur Gornel genoem.⁵⁰ Vantevore was 'n groot nadeel van die tegniek die skep van 'n defek in die uteriene kornu waar die buis ingeplant word. Met mikrochirurgie word 'n keëlvormige opening in die kornu gesny en die buis word daaraan geheg. Dit skakel die gevaar van 'n defek in die uteriene kornu uit. Hierdie prosedure behoort dus slegs onder 'n operasie mikroskoop met behulp van mikrochirurgiese tegniek gedoen te word. Ook hier is daar geen plek vir laser-endoskopiese chirurgie nie.

14.6 Herhaalde mikrochirurgie:

Herhaalde buisplastiek-prosedures het 'n uiters beperkte suksessyfer van nagenoeg 5% en *in vitro*-bevrugting word as behandeling van keuse aangebied indien die primêre buisplastiek onsuksesvol was.

Met die koms en vestiging van *in vitro*-bevrugting as behandelingsmetode vir die infertiele egpaar asook met die ontwikkeling van laser-endoskopiese chirurgie is die plek van mikrochirurgiese prosedures aan die Fallopiusbuise in heroorweging geneem.⁵¹ Nadat daar aanvanklik onsekerheid was oor die presiese plek wat elk van hierdie behandelingsmetodes moet inneem, is daar tans eenstemmigheid dat geïndividualiseer behoort te word.⁵¹ Elk van die behandelingsmetodes het 'n spesifieke plek en is aanvullend tot mekaar eerder as opponerend. Deur die korrekte keuse te maak, word die pasiënt bevoordeel en die beste kans tot 'n swangerskap gebied.

15. LASER-ENDOSKOPIESE CHIRURGIE:

Laser-endoskopiese chirurgie is die nuutste ontwikkeling in die gebied van ginekologiese chirurgie. Dit lewer uiters belowende resultate in die hantering van endometriose, bekkenverklewings, hidrosalpinks en miomata. Vir Ginekologiese chirurgie word hoofsaaklik CO₂-laser en Nd YAG-laser aangewend. Argonlaser het grotendeels sy aanwending in Ginekologie teenoor die eersgenoemde twee tipes aparate verloor. In die geval van laparoskopiese chirurgie word CO₂-laser die algemeenste gebruik. Weens die spesifieke fisiese en optiese eienskappe van 'n laserstraal wat met behulp van 'n CO₂-ge vulde buis opgewek is, is dit veilig vir die operateur aangesien die laserstraal geheel en al deur die glaslense van die endoskope geblokkeer word. Die chirurg en assistente hoef dus nie 'n spesiale beskermende bril te dra soos in die geval van Nd YAG-laser nie. Nd YAG laserstraal word nie deur glas geaffekteer nie en hou dus ernstige gevare vir die operateur in, sou dit per ongeluk deur die endoskoop teruggekaats word. Om die rede behoort alle personeel in die teater van beskermende brille voorsien te word.⁵² Weens die feit dat die pasiënt se peritoneale holte nie volledig geopen word soos in die geval van 'n laparotomie nie, vind minder trauma en irritasie van die peritoneale oppervlak plaas en gevolglik ontstaan daar minder post-operatiewe verklewings.⁵³ Die morbiditeit van 'n laser-endoskopiese prosedure is ook opmerklik laer as dié van 'n formele laparotomie, met gepaardgaande laer hospitalisasie-koste sowel as 'n kleiner verlies aan werkure aangesien die pasiënt haar normale pligte vroeër reeds kan hervat. Vir histeroskopiese laserchirurgie word die Nd YAG-laser met groot

sukses aangewend. Miomektomie, verwydering van 'n uteriene septum en poliepektomie kan suksesvol met behulp van laserchirurgie deur 'n histeroskoop uitgevoer word.

Laser-endoskopiese chirurgie behoort in die geval van infertiliteit chirurgie aanvullend tot ginekologiese mikrochirurgie aangewend te word. Die grootste meerderheid van infertiliteit chirurgie kan dan endoskopies deur middel van laser uitgevoer word terwyl tubo-kornuale anastomose sowel as buis-heranastomose slegs deur middel van ginekologiese mikrochirurgie uitgevoer kan word.⁵²

16. KOUE ENDOSKOPIESE CHIRURGIE:

Endoskopiese chirurgie is deur Prof Kurt Semm van Kiel in Duitsland ontwikkel tot op die vlak wat dit tans in die Ginekologie bereik het. Dit is 'n hoogs gesofistikeerde tegniek wat besondere vaardigheid verg en benodig 'n verskeidenheid spesiaal ontwerpte endoskopiese instrumente. Hierdie instrumente is uiters delikaat en duur. Endoskopiese chirurgie neem 'n groot hoeveelheid tyd in beslag en hoewel die resultate in die hande van die entosias goed met dié van laser-endoskopiese chirurgie vergelyk, is dit grotendeels deur laser-endoskopiese chirurgie verplaas. Dit het egter steeds 'n beperkte plek in Ginekologie.^{54,55}

17. KRIOBEWARING:

17.1 Gamete

17.1.1

Spermatoosö⁵⁶

Die tegniek van kriobewaring vir spermatoosö is reeds 'n geruime tyd gelede in die veeartsenykundige rigting vervolmaak. Spermbanke vanwaar spermatoosö van die bes moontlike stoetdiere kommersieel beskikbaar is, bestaan reeds 'n geruime tyd. In die geval van die mens het die behoefte tot kriobewaring van spermatoosö meer onlangs eers ontstaan. Tegnieke wat reeds vir die bevriësing van dier-spermatoosö ontwikkel is kon nie sonder meer op die mens van toepassing gemaak word nie. Navorsing moes opnuut gedoen word om die mees aanvaarbare tegniek vir die bevriësing en bewaring van mensspermatoosö te ontwikkel.

In die geval van die mens het 'n besondere behoefte ontstaan vir die bewaring van spermatoosö van jong mans met genitale

maligniteite waar chirurgie, radioterapie of chemoterapie aangedui is. In dié gevalle word die vrugbaarheid van die man dramaties ingekort en bied kriobewaring van sy spermatoosö 'n aanvaarbare alternatief tot kinderloosheid. Spermatoosö word dan versamel voordat die behandeling van die maligniteit 'n aanvang neem. Op hierdie wyse word die mees normale spermatoosö van die individu onder die betrokke omstandighede versamel en bewaar vir latere eie gebruik.

In die mens is kriobewaring van spermatoosö verder grotendeels beperk tot die ontwikkeling van 'n spermbank vir die gebruik in 'n donorprogram. Weens die gevaar van die oordra van ernstige siektes soos byvoorbeeld VIGS, bestaan daar deesdae geen plek vir die gebruik van vars semen in 'n donorprogram nie. Semen kan lank genoeg in kriobewaring gehou word sodat bevestiging eers verkry kan word dat die donor wel vry van vineriese of ander oordraagbare siektes is.

17.1.2 Oösiete⁵⁶

Die moontlikheid van die bevriësing en bewaring van menslike oösiete het opwindende sowel as kontroversiële gedagtes na vore laat tree. Indien 'n menslike oösiete vir 'n onbepaalde tyd in 'n bevrore staat bewaar kan word, kan die moontlikheid van die ontwikkeling van genetiese defekte wat ouderdom geassosieerd is, uitgekakel word deurdat 'n vrou wat weens byvoorbeeld professionele redes nie vroeg in haar lewe kinders wil of kan hê nie, haar eie oösiete kan laat bevries en bewaar vir latere "gebruik" wanneer omstandighede haar beter pas. Hierdie moontlikheid kan feitlik onbeperk volgens elke individu se eie persoonlike behoeftes aangepas word.

Weens 'n verskeidenheid moreel-etiese sowel as tegniese en kliniese redes het die behoefte aan oösiete-bevriësing egter nooit ontwikkel soos wat aanvanklik verwag is nie en word dit vandag steeds hoofsaaklik vir navorsingsdoeleindes gebruik.

17.2 Embrio's^{56,57}

Kriobewaring van mensembrio's is 'n verdere tegniek met groot potensiaal. Alhoewel die huidige sukseswyse laag is, bied dit groot moontlikheid vir

verdere navorsing en verbetering van die bestaande tegnieke. In 1986 reeds is 'n swangerskapsyfer van 79% met bevrore beeseembrio's verkry.² Indien 'n lid van 'n egpaar kankerbehandeling moet ondergaan, mag embrio-bevriësing en bewaring aan hulle die geleentheid bied om 'n poging tot 'n eie, gesonde kind aan te wend. Verder bied embrio-bevriësing 'n uitweg vir die hantering en bewaring van oortollige embrio's in 'n IVB-program. Hierdie embrio's kan dan in 'n latere siklus aan dieselfde egpaar gebied word of hulle kan in 'n donorporgram aan geskikte ontvangers beskikbaar gestel word.

'n Verskeidenheid middels bestaan wat as kriobeskermers optree. Hierdie kriobeskermers voorkom kristalvorming in die selle tydens afkoeling en bevriësing, met gevolglik 'n beskerming teen intrasellulêre skade. Dimetiëlsulfoksied (DMSO), Gliserol en Propanediol is effektiewe kriobeskermers. Propanediol⁶ is by uitstek geskik vir die bevriësing van sigote in die pronukliêre fase, DMSO vir verdelende embrio's⁷ en Gliserol vir blastosiste.²²

Ruimte vir wanpraktyk en misbruik bestaan egter ook indien kriobewaring van mensembrio's toegepas word. In 'n hipotetiese geval kan 'n embrio wat met behulp van *in vitro*-bevrugting verwek is, in twee gesplit word; die een helfte kan onmiddellik na die uterus van die vrou oorgeplaas word, vir die ontwikkeling van 'n normale, gesonde meisie. Die tweede helfte kan bevries en bewaar word, om jare later in die uterus van die betrokke meisie teruggeplaas te word. Die resultaat is 'n vrou wat tegelykertyd geboorte kan skenk aan haar eie identiese tweelingsuster en kind.² Sulke absurde moontlikhede moet te alle tye in gedagte gehou en waar nodig, teengestaan word.

18. MIKROMANIPULERING:

Mikromanipulering word reeds vir ongeveer 'n eeu in ongewerwede en ander laer diere toegepas. In die afgelope twee dekades is 'n verskeidenheid tegnieke op muisembrio's toegepas. Sedertdien is sommige van hierdie tegnieke gebruik in 'n poging om veeverbetering teweeg te bring. Die embriologiese periode waartydens hierdie tegnieke toegepas kan word, is beperk tot die pre-implantingsperiode. As uitvloeisel van menslike *in vitro*-bevrugting kan hierdie tegnieke ook op mensembrio's toegepas word. Die eerste swangerskap na mikromanipulering in die mens is reeds in 1988 gerapporteer. Die toepassing hiervan in die mens word egter deur die moreel-etiese sowel as deur wetgewing beperk.⁵⁸

Mikromanipulering in die mens sal waarskynlik tot die diagnose en herstel van genetiese en chromosomale defekte asook tot geassisteerde bevrugting in die geval van 'n ernstige manlike infertiliteit beperk bly.⁵⁸

Op die oomblik bied mikro-inseminasie 'n alternatiewe behandelingsmetode vir pasiënte met uitgesproke oligo-soöspemie, immotiele spermatoöë (Katagensindroom) asook 'n kombinasie-manlike faktor.

18.1 Geassisteerde bevrugting

Die *Zona pellucida* word allerwee as die hoofskans teen spermpenetrasie in die soogdier-oöset beskou. Dit is 'n asellulêre glikoproteïenlaag wat nie genees nadat 'n defek daarin ontstaan het nie maar wel weer kan afseël. In gevalle van 'n vermindering in die vermoë van die spermatoöë om die zona te penetreer, soos byvoorbeeld oligo-soöspemie, mag geassisteerde spermdeurgang deur die zona van hulp wees. Volledige verwydering van die *Zona pellucida* mag polispermie asook 'n inkorting van die ontwikkelingspotensiaal tot gevolg hê. Die rede hiervoor is dat die embrio in die pre-inplantingsperiode deur die zona beskerm word.⁵⁸

Verskillende metodes van geassisteerde bevrugting deur middel van mikromanipulering is reeds ontwikkel. Hiervan is die volgende die bekendste:

18.1.1 Meganiese zona-deurboring⁵⁸

Die *Zona pellucida* kan meganies deur middel van twee fyn glashakies onder 'n mikromanipuleerder geskeur word. Dit laat dan 'n defek in die zona waardeur spermatoöë meer gereedelik spontaan kan beweeg om sodoende die oöset te bevrug. Gedeeltelike zona-disseksie is as 'n modifikasie van hierdie tegniek ontwikkel.

18.1.2 Gedeeltelike Zona-disseksie⁵⁹

Die *Zona pellucida* word met behulp van 'n glasstafie in 'n mikromanipuleerder meganies geopen. Die resulterende defek in die zona word op 'n meer gekontroleerde wyse bewerkstelling as in die geval van meganiese zona-deurboring. Die gemanipuleerde oösiete word dan aan 'n spermryke inseminasie-medium blootgestel sodat bevrugting verder spontaan kan

verloop deurdat die spermatoosö op eie stoom deur die defek in die zona beweeg.

18.1.3 Chemiese zona-deurboring⁶⁰

Die Zona pellucida kan deur middel van 'n suur Tyrode-oplossing wat deur middel van 'n mikropipet op die zona-oppervlak geplaas word, deurboor word. Dieselfde kan met behulp van die ensieme Tripsien en Pronase bewerkstellig word. In die geval van chemiese deurboring van die Zona pellucida is die resulterende defek nagenoeg 5 tot 10 keer groter as in die geval van meganiese deurboring. Dit het 'n groter risiko tot polispermie tot gevolg.

18.1.4 Laser zona-deurboring

Deurboring van die Zona pellucida kan ook deur middel van 'n mikro-laserstraal geskied. In dié geval word ligenergie gebruik om 'n klein opening in die zona te veroorsaak. Dit is 'n hoogs gevorderde tegniek en word tans slegs op 'n navorsingsbasis gedoen. Op die huidige oomblik wil dit voorkom of dit geen voordeel bo konvensionele gedeeltelike zona-disseksie het nie. Die nadeel hieraan verbonde is die onrealisties hoë koste van die mikro-laserapparaat.

18.1.5 Mikro-inseminasie⁵⁸

Mikro-inseminasie behels die oordrag van spermatoosö na die peri-vitelliene ruimte of direk in die oöplasma. Hierdie tegniek is aanvanklik hoofsaaklik in proefdiere ontwikkel in 'n poging om die verskillende gebeure tydens bevrugting chronologies te kon bestudeer. Op die oomblik het dit 'n besliste aanwending in die hantering van manlike infertiliteit.

18.1.5.1 Peri-vitellien/Sub-zonale sperminspuiting (MIST)⁵⁸

Een of meer spermatoosö kan na die peri-vitelliene ruime oorgedra word. Die Zona pellucida word meganies met behulp van 'n mikropipet deurboor en die spermatoosö word dan in die peri-vitelliene ruimte gedeponeer. Die spermatoosö moet steeds in staat wees om die oöplasma spontaan binne te dring

sodat oordrag van kermateriaal en versmelting kan volg. Sub-zonale sperminspuiting is tegnies makliker as intra-sitoplasmiese sperminspuiting en het 'n veel beter oösië oorlewing tot gevolg. 'n Fyn mikropipet (4-6 μ m deursnit op punt) word benodig om die spermatozoë in die peri-vitelliene ruimte te deponeer sonder om die oösië-membraan te beseer. Versmelting van die sperm met die oösië vereis dat die sperm-akrosoomreaksie reeds plaasgevind het. Indien menslike spermatozoë met intakte akrosome na die peri-vitelliene ruimte oorgedra word, vind geen versmelting met die oösië plaas nie. Vir die suksesvolle oordrag van 'n enkele sperm na die peri-vitelliene ruimte, is 'n hoë persentasie akrosoom-gereageerde spermatozoë in die betrokke semenmonster 'n vereiste. Oordrag van 'n veelvoud spermatozoë na die perivitelliene ruimte het 'n teoretiese voordeel deurdat seleksie van die spermatozoë op die vlak van die oölemma, waar 'n membraanblok voorkom, kan geskied.

18.1.5.2 Intra-sitoplasmiese sperminspuiting (MIMIC)⁵⁸

Met hierdie prosedure word die oölemma-seleksie vermy. 'n Hoë mate van oösiëmortaliteit weens direkte besering word egter gevind. Slegs sowat 30% oösië oorleef hierdie prosedure. 'n Enkele sperm word tesame met 'n minimale hoeveelheid groeimedium in die oöplasma gedeponeer. Mikroskopiese seleksie van spermatozoë is nie 100% akkuraat nie en die natuurlike seleksie deur middel van die oölemma word uitgeskakel.

Ter opsomming bied mikro-inseminasie 'n sprankie hoop aan egpare met 'n uitgesproke manlike infertiliteitsfaktor. Daar bestaan egter ernstige beperkings ten opsigte van wydverspreide aanwending. Dit vereis duur apparaat en opleiding en is 'n uiters tydrowende prosedure. Op die huidige oomblik word ongelukkig nog teleurstellend lae swangerskapsyfers gevind. Mikro-inseminasie bied egter 'n wye oop veld vir voortgesette navorsing.

18.2 Genetiese manipulering

Gedurende die eerste aantal lewensdae - ten minste tot en met die agtsel stadium, is alle selle in die embrio identies en met die potensiaal om in 'n volledige individu te ontwikkel (totipotensiaal). In die laboratorium is dit moontlik om die selle van verskillende embrio's te skei en in ander kombinasie weer saam te voeg (chimere).²

Miljoene voorbeelde van spontane klonering bestaan in die vorm van identiese tweelinge. Dit kom meer algemeen voor as spontane versmelting van twee verskillende embrio's (fusie).

18.3 Embrio-biopsie

Embrio-biopsie kan aangewend word om die teenwoordigheid van bepaalde gene in individuele embrio's deur middel van DNA-analise aan te toon. 'n Volledige beskrywing van alle menslike gene is binne die bereik van die moderne genetika.² Polimerase kettingreaksie (PCR) is reeds in 1986 ontwikkel met die oog op snelle, volledige analise van gene vanuit 'n klein getal selle. Tans is dit moontlik om 'n paar selle vanaf 'n embrio te verwyder en met behulp van dié tegniek vas te stel of die betrokke embrio geskik is vir terugplasing in die uterus van die vrou.² Oorerflike toestande soos sekelselanemie, Tay Sachs-siekte en sistiese fibrose asook toestande soos die Down-sindroom en ander chromosoomabnormaliteite kan gereedlik met behulp van hierdie tegniek vasgestel of uitgeskakel word.

18.4 Genetiese ingenieurswese

In 1980 is die eerste suksesvolle genetiese ingenieurswese op muise gerapporteer. Vreemde DNA is in eensellige muiseembrio's gespuit.² Hiermee is dit moontlik om enige geen van enige oorsprong na 'n ontvanger-embrio oor te dra. In die mens sal die mees voor die hand liggende tegniek vir die genesing van spesifieke siektes, die inspuiting van normale gene die aangetaste selle wees.² In die geval van triploidie kan die oortollige kernmateriaal deur middel van mikromanipulering vanuit die aangetaste sel verwyder word. Triploidie volg dikwels nadat 'n oösië deur twee spermatoöë bevrug is en gevolglik ontstaan drie pronukleë. Indien een van die twee paternale pronukleë suksesvol deur middel van mikro-aspirasie verwyder kan word, bestaan die moontlikheid dat die individu verder normaal verder kan ontwikkel.

Enkele besware word tans teen hierdie tegniek geopper. 'n Uitermatig hoë risiko tot geïnduseerde mutasies deur middel van die tegniek self, word gevind, naamlik 1-5% in muise. Etiese probleme word voorsien indien daar met die samestelling wat eie is aan die mens, gepeuter word.

'n Uiters belangrike vraag wat geopper word is na die doel wat genetiese ingenieurswese sal dien. In eegpare met 'n risiko tot bepaalde siektes, kan ander tegnieke soos embryo-biopsie en genetiese evaluering beter te pas kom om die geboorte van 'n normale individu te help verseker.²

Dit is duidelik dat genetiese ingenieurswese 'n tweesnydnede swaard met 'n groot potensiaal tot misbruik is. Die gemeenskap sal moet besluit hoe dit toekomstige kinders teen hierdie misbruike kan beskerm.

19. GESLAGSELEKSIE:

Die geslag van 'n mens se kinders is histories sowel as kultureel van groot belang. Konings en heersers het tradisioneel na 'n seun gestreef om sodoende 'n opvolger te kon verseker. Selektiewe kindermoord is deur 'n verskeidenheid volke, waaronder die Eskimo's sowel as die New Zealandse Maori's, beoefen.⁶¹ 'n Wye verskeidenheid van tradisionele metodes of Boererate bestaan waarmee gepoog word om 'n kind van 'n bepaalde geslag voort te bring. In Oostenryk het vroedvroue dikwels die plasenta onder 'n neutboom begrawe sodat die vrou se daaropvolgende kind 'n seun sou wees. Volgens die Griekse filosoof, Anaxagoras (500-428 VC), word Y-draende (manlike) spermatozoë slegs in die regter testis geproduseer terwyl X-draende (vroulike) spermatozoë van die linker testis afkomstig is.⁶¹ Hierdie geloof het tot in die agtiende eeu voortbestaan toe Franse edelmannes aangeraai is om hul linker testes te laat verwyder in 'n poging om 'n seun voort te bring.

Die aantal manlike babas wat per 100 vroulike babas gebore word, staan as die geslagsverhouding bekend. In die meerderheid streke oor die wêreld is die geslagsverhouding betekenisvol na manlike babas oorgedruk. Die geslagsverhouding in die Weste is 105-106 manlike babas vir elke 100 vroulike babas wat gebore word.⁶¹

Nagenoeg 200 toestande word geslagsgekoppeld resessief aan die nageslag oorgedra.⁶¹ Hiervan is spierdistrofie en testikulêre feminisasie van die bekendste. Selektiewe aborsie kan in hierdie gevalle teoreties tot 'n vermindering in die insidensie van X-gekoppelde resessiewe toestande lei. Min

twyfel bestaan dat daar vandag steeds 'n groot behoefte vir geslagseleksie bestaan. 'n Groot mate van onsekerheid bestaan ook oor die morele regverdigbaarheid van so 'n prosedure.

19.1 Geslagseleksie voor-bevrugting

Geslagseleksie kan in 'n mate deur middel van 'n aanpassing in die frekwensie asook die tydsberekening van koïtus bewerkstellig word.⁶² Shettles het bevind dat die Y-draende sperm ligter as sy X-draende eweknie is. Dit het tot gevolg dat die Y-draende sperm vinniger beweeg maar gouer afsterf as die X-draende sperm. Die plaaslike geslagseleksie-program is op hierdie beginsel geskoei. Wanneer koïtus vòòr ovulasie plaasvind, is die kans op 'n vroulike swangerskap verhoog terwyl koïtus direk na ovulasie die kans op 'n manlike baba verhoog.⁶² Die kwaliteit van die servikale slym asook 'n verskeidenheid ander faktore mag ook hierin 'n rol speel.

Pogings kan ook aangewend word om 'n skeiding tussen X- en Y-draende spermatoesoë te bewerkstellig. Hierdie tegnieke is hoofsaaklik op die verskil in tempo van beweging geskoei. Volgens vroeëre literatuur verskil die elektriese lading op die X- en Y-draende spermatoesoë. Hiervolgens behoort skeiding deur middel van elektroforese bewerkstellig te kan word. Klinkklare bewyse kon tot op die hede egter nog nie hiervoor gevind word nie. Pogings word ook aangewend om spermskeiding deur middel van immunologiese beginsels te bewerkstellig. Geen betekenisvol positiewe resultate is egter tot dusver hiermee gevind nie.⁶¹

Indien spermskeiding die grondslag vir geslagseleksie sou vorm, mag dit wees dat die kans tot sukses nie ekwivalent aan die persentasie spermatoesoë van die betrokke geslag wees nie. Die kwaliteit van die servikale slym asook die tydstip van kunsmatige inseminasie ten opsigte van die tydstip van ovulasie mag hierin 'n belangrike rol speel.

19.2 Geslagsleksie na bevrugting (Mikro-manipulering + genetika)

Dit is moontlik om 'n paar selle vanaf 'n embrio te verwyder en met behulp van die PCR-tegniek vas te stel wat die geslag van die betrokke embrio is, voordat dit in die uterus van die vrou teruggeplaas word.² Ander eienskappe soos byvoorbeeld die kleur van die oë, potensiele lengte, gedragspatroon kan ook moontlik op hierdie wyse geselekteer word.²

19.3 Geslagseleksie deur middel van selektiewe aborsie

Indien 'n abnormaliteit in utero reeds gediagnoseer word, mag hierdie abnormaal ontwikkelende fetus deur middel van aborsie verwyder word voordat dit lewensvatbaar is. Dieselfde prosedure kan aangewend word om 'n embrio van 'n ongewenste geslag te aborteer. Onbeperkte etiese besware word teen hierdie tegniek geopper.

19.4 Geslagseleksie deur middel van selektiewe fetale-doding (selective foetecide)

Indien 'n vrou 'n meervoudige swangerskap het, kan een of meer van die embrio's om 'n verskeidenheid redes selektief gedood word. Dit sluit onder andere 'n abnormale embrio as lid van 'n meervoudige swangerskap asook 'n meervoudige swangerskap met 'n abnormaal hoë obstetriesie risiko in. In hierdie gevalle word die embrio dan intra-uterien gelaat totdat die oorlewende fetus lewensvatbaarheid bereik het. Hierdie prosedure kan deur die toediening van toksiese substansie aan die embrio of deur gasembolisme bewerkstellig word. Die geslag van die embrio's kan intra-uterien bepaal word en dié van 'n ongewenste geslag word dan selektief gedood. Slegs dié van die gewenste geslag ontwikkel dan verder.

20. DONORPROGRAM:

Weens die groot aantal pasiënte; mans sowel as vroue, wat 'n onbehandelbare infertiliteitsfaktor het, sowel as die beskikbaarheid van veral manlike gamete, het die vraag na donorgamete al groter geword.

In Suid-Afrika word donorprogramme deur die WET OP MENSLIKE WEEFSEL; Wet Nummer 65 van 1983 beheer.⁶³

20.1 Donorsemen

Manlike gamete is meer gereedelik beskikbaar as vroulike gamete aangesien die laasgenoemde slegs deur middel van 'n ingreep vanuit die vroulike liggaam verwyder kan word. Spermatoë kan met 'n redelike mate van sukses deur middel van kriobewaring vir latere gebruik bewaar word. Met die koms van Verworwe Immungebreksiekte (VIGS), het 'n groot vraagteken oor enige gameet-donorprogram verskyn. Dit is tans 'n algemeen aanvaarde gebruik dat geen varsemen in enige donorprogram gebruik word nie. Om die gevaar vir die voornemende ontvanger sover moontlik uit te skakel word spermatoë vir minstens ses maande in kriobewaring gehou, sodat met

groter sekerheid vasgestel kan word dat die skenker sonder enige teken van besmetting deur die Menslike Immuungebreksiekte-virus (HIV) is, voordat dit aan die ontvangers oorgedra word.

20.2 Donor-oösiete

In enige Gameetoordragprogram raak oösiete soms beskikbaar aangesien slegs vier oösiete per siklus as 'n roetine teruggeplaas word. Hierdie oortollige gamete kan dan moontlik aan 'n donorprogram beskikbaar gestel word. Kriobewaring van mensoösiete lewer op die huidige oomblik nog onbevredigende resultate op en word nie algemeen in die kliniese praktyk gebruik nie. In die geval van 'n egpaar wat vir 'n donor-oösietprogram kwalifiseer, word semen van die manlike lid gewoonlik vooraf verkry en bevries. Indien 'n donor-oösiet dan beskikbaar raak, word die semen ontvries en *in vitro*-bevrugting uitgevoer. Die resulterende embryo word dan weer deur middel van kriobewaring bewaar tot op die geskikte oomblik vir terugplasing in die ontvanger.

In gevalle waar die vroulike lid van die infertiele egpaar ook nie 'n uterus het nie, mag surrogasie ter sprake kom.

20.3 Donorembrio's

Aangesien 'n maksimum van vier embryo's per IVB-siklus teruggeplaas word, mag daar soms oortollige embryo's beskikbaar wees. Hierdie embryo's mag dan op 'n verskeidenheid maniere hanteer word. Hulle mag bevries en bewaar word vir latere gebruik deur die infertiele egpaar, of hulle mag vir skenking aan 'n ontvanger-egpaar beskikbaar gestel word. Andersens mag hulle vir navorsing beskikbaar gestel word of selfs vernietig word.

Volgens die beginsels van die outeur asook die beleid van die plaaslike Infertilitetskliniek word bevrugting as die begin van menselewe beskou. Dit bring mee dat geen mensembrio's in die plaaslike eenheid vernietig word nie.

Volgens die Suid-Afrikaanse wetgewing mag geen navorsing op menslike embryo's gedoen word nie. Hulle mag wel deur middel van kriobewaring vir die betrokke egpaar bewaar word maar sodra as wat die vrou as positief swanger bewys is, moet die embryo's in kriobewaring vernietig word, tensy toestemming van die Direkteurgeneraal van Gesondheid verkry word om hulle vir langer te bewaar. Hierdie laasgenoemde bepaling in die wet het tot

gevolg dat die plaaslike *in vitro*-bevrugting program op so 'n wyse aangepas word, dat die minimum of geen oortollige embrio's beskikbaar raak nie.

Geen melding word in die wet van die beskikbaarstelling van embrio's vir 'n donorprogram gemaak nie.

21. SURROGASIE:

Surrogaatmoederskap is een van die nuwere ontwikkelings in die gebied van menslike infertiliteitsbehandeling wat tot die grootste polemieke gelei het. Die eerste surrogaatbaba in die moderne tyd is in 1976 in Kalifornië in die VSA gebore.⁶⁴ As voorbeeld uit die Bybel¹ kan Abram en Jakob geneem word. Abram het op aandrang van Sara 'n kind by hul slavin Hagar verwek (Genesis 16:1-2), terwyl Jakob op aandrang van Ragle 'n kind by Bilha verwek het (Genesis 30:1-5). Hierdie was klassieke voorbeelde van Surrogaat-skenkmoeders oftewel gedeeltelike surrogasie. Twee hoofteipes surrogasie word onderskei"

21.1 Surrogaatdraer (Volledige surrogaat)

In hierdie geval word die wensouers se eie gamete gebruik en daar word slegs van 'n draermoeder gebruik gemaak aangesien die wensmoeder nie 'n normaal funksionerende uterus het nie.

21.2 Surrogaat skenkmoeder (Gedeeltelike surrogaat)

In hierdie geval word semen van die manlike lid van die wensouers gebruik om die surrogaat skenkmoeder kunsmatig te bevrug. Die skenkmoeder voorsien dus die uterus sowel as die vroulike gameet.

Die belangrikste indikasie vir surrogasie is vroulike steriliteit, byvoorbeeld waar die vrou haar uterus en/of ovaria verloor het. In die laasgenoemde geval kan daar ook van donorembrio's gebruik gemaak word indien die ontvangermoeder se ovariële siklus kunsmatig in stand gehou word.

Surrogasie is 'n uiters komplekse probleem aangesien daar minstens 5 individue betrokke is en selfs heelwat meer indien die surrogaatmoeder self eie kinders het. Aangesien daar so 'n groot aantal individue betrokke is, bestaan daar geen absoluut betroubare metode om die presiese omvang van die probleem asook die reaksie van elke individu op die probleem te bepaal nie. Verskeie kommerwekkende aspekte is al geopper, waaronder die volgende:

- Depersonalisering van reproduksie
- Stres in die wensouers se verhouding

- Stres vir die surrogaatmoeder
- Moontlike misbruik van genetiese ingenieurswese
- Psigiese skade aan die natuurlike moeder met die afgee van die baba
- Verwarring oor verantwoordelikhede tydens swangerskap
- Surrogasie om ydele redes
- Finansiële aspekte vir alle betrokkenes
- Uitbuiting van vroue as surrogaatdraers of skenkermoeders

Die Suid-Afrikaanse Wet het tot in 1987 nie surrogasie direk aangespreek nie; dit is wel gedeeltelik deur drie bestaande wette gemaak:

Wet op Kindersorg Nr 74 van 1983.

Wet op Menslike Weefsel Nr 65 van 1983.

Wet op Registrasie van Huwelike, Geboortes en Sterfgevälle Nr 81 van 1963
 Sedert die koms van die Wet op Status van Kinders Nr 82 van 1987, is voorsiening egter in die Suid-Afrikaanse wetgewing gemaak. Hierdie wet bepaal as volg: "Wanneer die gameet of gamete van 'n ander persoon as 'n getroude vrou of haar eggenoot met sowel daardie vrou as haar eggenoot se toestemming vir die kunsmatige bevrugting van daardie vrou gebruik is, word 'n kind gebore uit daardie vrou as gevolg van sodanige kunsmatige bevrugting vir alle doeleindes geag die wettige kind van daardie vrou en haar eggenoot te wees asof die gameet of gamete van daardie vrou of haar eggenoot vir sodanige kunsmatige bevrugting gebruik is." Volgens hierdie betrokke wet word die surrogaatbabas as die binne-egtelike kinders van die surrogaatmoeder en haar eggenoot beskou en moet as sulks geregistreer word. Die biologiese vader, as skenker van die manlike gamete, se ouerlike regte ten opsigte van die kind, word opgeskort.⁶⁴ Hiervolgens word die posisie van die surrogaatbabas dus benadeel. In die geval van 'n Surrogaatdraer is die kind die genetiese kind van die wensouers en die surrogaatmoeder is slegs 'n draer daarvan.

Volgens die opinie van die outeur is Surrogasie in alle vorme nie aan te beveel nie, aangesien dit 'n uiters komplekse situasie is waarvan die omvang van die effekte op geen manier prospektief akkuraat vasgestel kan word nie. Tê veel mense is betrokke en die uiteindelijke skade wat aan een of meer berokken kan word, is onmeetbaar. Die wensouers ontwikkel 'n verbondenheid met die kind maar nie so sterk soos die surrogaatmoeder nie. Die surrogaat raak gewoonlik emosioneel aan die kind verbonde. Vaderskapstoetse asook die moontlikheid van 'n abnormale baba bring 'n groot mate van stres vir die surrogaatmoeder mee. Die kind kan fisiese skade ly indien die surrogaatmoeder 'n onverantwoordelike persoon is wat siektes kan opdoen.

22. ETIESE ASPEKTE:

Navorsing op mensembrio's is 'n uiters kontroversiële onderwerp. 'n Spesifieke etiese beswaar daarteen is dat dit embrionavorsing 'n groot aantal embrio's vereis, in 'n poging om die spesie-spesifieke eienskappe, nodig vir vervolmaking van die betrokke prosedure te identifiseer. Hierdie vorm van eksperimentering betrek 'n individu (embrio) sonder dat hy self daarvoor toestemming kon gee of weier. *In vitro*-bevrugting en naverwante prosedures word in die meeste eenhede nie meer as 'n navorsingsprosedure gesien nie en derhalwe sonder enige moreel-etiese beswaar toegepas.

'n Wesenlike probleem in die bepaling van etiese beginsels is die tempo waarteen ontwikkeling in die veld van die Reproductiewe Biologie ontwikkel. Dit het tot gevolg dat 'n nuwe dilemma te voorskyn tree teen die tyd dat die vorige deur etici en ander betrokke partye begryp en verwerk is. Verder is die insig van sommige etici en godsdienstige leiers op die gebied van Reproductiewe Biologie uiters beperk, wat die neerlegging van etiese reëls en riglyne bemoeilik. Die feit dat die geneesheer met die pasiënt as mens in sy diepste menslike nood en behoeftes en begeertes te doen het, plaas soms uitermatige druk op hom. Die geneesheer se eerste prioriteit behoort die verligting van sy pasiënt se "pyn" te wees. Dit mag hom in 'n konflik laat beland aangesien die onvoorwaardelike pogings daartoe dikwels etiese vraagstukke tot gevolg kan hê. Die ideale situasie is dus 'n balans tussen 'n geneesheer met 'n gebalanseerde verantwoordelikeheidsin ten opsigte van sy pasiënt se nood, asook 'n diepgaande insig van die moreel-etiese beginsels gepaard met 'n kennis van die reg.

23. SAMEVATTING VAN DEMOGRAFIESE DATA EN TEENSTRYDIGHEDE:

Pogings behoort aangewend te word om 'n eenvormige beleid rakende reproductiewe tegnologie daar te stel. Op die huidige oomblik bestaan so 'n beleid nie en dit het aanleiding gegee tot die vestiging van talle praktyke sonder die nodige opleiding, kundigheid en fasiliteite. Die mees redelike benadering sal wees om deurdag op te tree in 'n poging om nuwe reproductiewe tegnologie met wetgewing te beheer. Eerstens behoort die reg van die individu om infertiliteit te oorkom, of om die risiko tot genetiese siekte in hul nageslag te beperk, beskerm word. Tweedens is dit van die uiterste belang om toekomstige kinders teen die misbruike wat uit die nuwe tegnologie kan ontstaan, te beskerm.

23.1 Bevolkingsontploffing:

Dit het die mens 600 000 jaar geneem om tot 1 000 000 000 in die jaar 1800 nC aan te was; daarna het dit slegs 130 jaar geneem om 'n verdere 1000 000 000 teen 1930 by te voeg. In die daaropvolgende 50 jaar (teen 1980) het die wêreldbevolking tot ±4500 000 000 aangegroei. Indien die bevolkingsgroeikoers onveranderd bly, kan die wêreldbevolking elke 30-35 jaar verdubbel en kan dit teen 2010 ±8000 000 000 wees. Die bevolkingsprobleem word vererger deurdat die aanwas van die bevolking in die onderontwikkelde en ontwikkelende wêrelddele veel hoër as in die ontwikkelde dele is. In Wes-Europa sal dit na verwagting ongeveer 100 jaar neem alvorens die bevolking verdubbel, in Afrika ±28jaar en in Latyns-Amerika ±24jaar. Dit is paradoksaal om daaraan te dink dat voortplanting noodsaaklik is vir die voortbestaan van enige spesie maar dat onbeheersde voortplanting slegs tot verarming en algemene agteruitgang van die menseras kan lei. Wanneer die natuurlike hulpbronne uitgeput raak, kan dit selfs die voortbestaan van die mens bedreig. Wanneer die geboortesifer van 'n bevolking sodanig daal dat 'n kindergetal van 2,1 per gesin bereik word, is dit die vervangingspeil om die bevolkingsgetal in stand te hou.

Tabel 1:

Jaartal	Wêreldbevolking SA bevolking	
0001	450 x 10 ⁶	
1830	1000 x 10 ⁶	
1950	2000 x 10 ⁶	13 x 10 ⁶
1975	4000 x 10 ⁶	24 x 10 ⁶
2000	8000 x 10 ⁶	45 x 10 ⁶

Tabel 2:

Vitale gebeure (1982):

	Per minuut	Per uur	Per dag	Per jaar
Geboortes	243	14600	350 000	128 x 10 ⁶
Sterftes	88	5250	126 000	46 x 10 ⁶
Toename	155	9350	224 000	82 x 10 ⁶

Tabel 3:**Infertiliteitsbehandeling se bydrae tot bevolkingsgroei:**

15% egpare infertiel

4% steriel

≤2 kinders per gesin

Negatiewe tot geen bydrae tot bevolkingsgroeiakoers

24. KOSTE VERBONDE AAN GESOFISTIKEERDE INFERTILITEITSBEHANDELING IN SUID-AFRIKA:

24.1 AKADEMIES:	TOTAAL
Bloemfontein	1750-00
Grootte Schuur	2000-00
Pretoria	3000-00
Johannesburg	3000-00
Tygerberg	3200-00
Gemiddeld vir Akademiese Eenhede:	2590-00
Reikwydte:	1750-00 tot 3200-00

24.2 PRIVAAT:	TOTAAL
Witwatersrand 1:	5000-00
Witwatersrand 2:	6000-00
Witwatersrand 3:	7000-00
Pretoria 1:	3500-00
Pretoria 2:	4000-00
Kaapstad 1:	5000-00
Kaapstad 2:	6000-00
Durban 1:	6000-00
Durban 2:	7000-00
Port Elizabeth	4000-00
Gemiddeld vir Privaat Eenhede:	5350-00
Reikwydte:	3500-00 tot 7000-00

GIFT gewoonlik ± R500-1000 per siklus goedkoper.
 EIFT gewoonlik ± R500-1000 per siklus duurder.

25. GEVOLGTREKKING:

Indien die bogenoemde in sy geheel in ag geneem word, kan tot die volgende gevolgtrekking geraak word:

- Realiteit

Dit is van die uiterste belang dat alle persone in die gesondheidsplan wat by die hantering van menslike reprodktiewe sorg betrokke is, totaal realisties moet bly ten opsigte van die beskikbare tegnieke, die pasiënt se behoefte en die invloed daarvan op die individu asook die gemeenskap.

- Eerlikheid

Die gesondheidswerker behoort volkome eerlik te wees aangaande die moontlike opies asook die voor- sowel as die nadele van elk. Dit is ook so dat die pasiënt dikwels hoogs ontvanklik is vir die opinie van die geneesheer. Met hierdie feit voor oë behoort die geneesheer homself te alle tye van ondeurdagte uitsprake.

- Konsekwentheid

Die geneesheer behoort konsekwent te wees in sy beskouing rakende reprodktiewe sorg. Hy behoort sy pasiënt se beswil te alle tye te soek maar moet hom nie deur sy emosies laat lei nie.

- Hoë etiese beginsels

Afhangend van die platform vanwaar die geneesheer funksioneer, behoort hy sy moreel-etiese beginsels te alle tye voor oë te hou en nie skroom om dit as sulks aan die pasiënt oor te dra nie. In die geval van 'n eenheid met Christelike karakter, behoort dit ook in die besluitnemingsproses asook die neerlegging van beleid voorop te staan.

- Navorsing

Om te alle tye die beste aan die pasiënt te kan bied, is volgehoue navorsing van die uiterste belang. Hieronder kan die Godgegewe opdrag van Genesis 1:28¹ nie ten volle ten uitvoer gebring word nie. Navorsing is egter die mees kontensjieuse onderwerp in soverre dit menslike reprodktiewe sorg aangaan. Om hierdie rede behoort dit met groot verantwoordelikheid en doelgerig aangepak te word.

- Menslike reprodktiewe sorg vorm 'n integrale deel van primêre gesondheidsorg. Dit betrek die mens in sy volle wese, naamlik fisiek, psigies, sosiaal en godsdienstig. Reprodktiewe sorg behels die hulp met die beplanning, verwekking, beperking en handhawing van 'n gesin. Dit behels fertiliteitsbeheer in die breë; nie slegs infertiliteitsbehandeling òf kontrasepsie nie.

Met hierdie doel voor oë en met 'n volle begrip van die realiteite behoort menslike reproduktiewe sorg in Suid-Afrika aan die einde van die twintigste eeu benader te word.

26. VERWYSINGS:

1. Die Bybel in Afrikaans. Nuwe vertaling. Kaapstad: Bybelgenootskap van Suid-Afrika, 1983.
2. Silver LM. New reproductive technologies in the treatment of human infertility and genetic disease. *Theor Med* 1990; 11:103-10.
3. Edwards RG, Craft I. Development of assisted conception. *Br Med Bull* 1990; 46:565-79.
4. Boyers SP, Jones EE, Lightman A. Ovulation Induction. In: De Cherney AH, Polan ML, Lee RD, Boyers SP, eds. *Decision Making in Infertility*. Toronto: BC Decker, 1988: 28-34.
5. Wu CH. A rational and practical approach to clomiphene therapy. *Clin Obstet Gynecol* 1984; 27:953-65.
6. Corenblum B, Taylor PJ. Clomiphene Citrate: A diagnostic and therapeutic agent. *Curr Probl Obstet Gynecol Fertil* 1987; 10:291-326
7. Gemzell CA, Diczfalusy E, Tillinger C. Clinica 7. Gemzell CA, Dicz follicle stimulating hormone (FSH). *J Clin Endocrinol* 1958; 18:1333.
8. Storrington P, Dixon H, Bangham DR. The first international standard for human urinary FSH and for human urinary LH (ICSH), for bioassay. *Acta Endocrin* 1976; 83:700.
9. Navot D, Rosenwaks Z. The use of follicle-stimulating hormone for controlled ovarian hyperstimulation in *in vitro* fertilization. *J In Vitro Fert Embryo Transfer* 1988; 5:3-13.
10. Couzinet B, Lestrat N, Brailly S, Forest M, Schaison G. Stimulation of ovarian follicular maturation with pure follicle-stimulating hormone in women with gonadotropin deficiency. *J Clin Endocrin Metabol* 1988; 66:552-6.
11. Schriock ED, Jaffe RB. Induction of ovulation with gonadotropin-releasing hormone. *Obstet Gynecol Surv* 1986; 41:414-23.
12. Hackelöer BJ, Fleming R, Robinson HP, Adams AJ, Coutts JR. Correlation of ultrasonic and endocrinologic assessment of human follicular development. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 135:122-8
13. Steer C. Value of ultrasound during the menstrual cycle and early pregnancy. *Br Med Bull* 1990; 46:733-52.
14. Goswamy RK, Steptoe PC. Doppler ultrasound studies on the uterine artery in spontaneous ovarian cycles. *Hum Reprod* 1988; 3:721-6.
15. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after reimplantation of a human embryo. *Lancet* 1978; 2:366.
16. Lopata A, Johnston IWH, Hoult IJ, Speirs AI. Pregnancy following intrauterine implantation of an embryo obtained by *in vitro* fertilization of a preovulatory egg. *Fertil Steril* 1980; 33:118.

17. Chang MC. Fertilization of rabbit ova *in vitro*. *Nature* 1969; 221:632.
18. Edwards RG, Bavister BD, Steptoe PC. Early stages of fertilization of human oocytes matured *in vitro*. *Nature* 1969; 221:632.
19. Steptoe PC, Edwards RG, Purdy JM. Clinical aspects of pregnancies established with cleaving embryos grown *in vitro*. *Br J Obstet Gynaecol* 1980; 87:757.
20. Trounson AO, Leeton JF, Wood C, Webb J. Pregnancies in humans by fertilization *in vitro* and embryo transfer in controlled ovulatory cycle. *Science* 1981; 212:681.
21. Johnston I, Lopata A, Speirs A, Hoult I, Kellow G, Du Plessis Y. *In vitro* fertilization: The challenge of the eighties. *Fertil Steril* 1981; 36:699.
22. Cohen J, Simons RF, Edwards RG, Fehilly CB, Fishel SB. Pregnancies following the frozen storage of expanding human blastocysts. *J IVF ET* 1985; 2:59
23. Henriksen T, Abyholm T, Tanbo T, Magnus O. Pregnancy after translaparoscopic embryo intrafallopian transfer (EIFT). *Acta Obstet Gynecol Scand* 1987; 66:745-6.
24. Asch RH, Ellsworth LR, Balmaceda JP, Wong PC. Pregnancy after translaparoscopic gamete intrafallopian transfer. *Lancet* 1984; 3:1034-35.
25. Wessels PH, Franken DR, Pretorius E, Cronjé H, Burchell HJ. Gamete intrafallopian transfer: A treatment for long-standing infertility. *J In Vitro Fert Embryo Transfer* 1987; 4:256-9.
26. Imoedemhe DAG, Shaw RW, Bernard A, Inglis M. Outcome of *in vitro* fertilization and embryo transfer after different regimens of ovarian stimulation. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94:889-94.
27. Lewin A, Maragaliath EJ, Rabinowitz R, Schenker JG. Comparative study of ultrasonically guided percutaneous aspiration with local anesthesia and laparoscopic aspiration of follicles in an *in vitro* fertilization program. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151:621.
28. Kruger TF, Cronjé HS, Stander FSH, Menkveld R, Conradie E. The effect of surgical glove powder on cleavage of two cell mouse embryos in an *in vitro* fertilization programme. *S Afr Med J* 1985; 67:241-2.
29. Asch RH, Balmaceda JP, Ellsworth LR, Worg PC. Preliminary experiences with gamete intrafallopian transfer (GIFT). *Fertil Steril* 1986; 45:366-71.
30. Croxatto HB, Ortiz ME, Diaz S, Hess R, Balmaceda J Croxatto H-D. Studies on the duration of egg transport by the human oviduct: II. Ovum location at various intervals following hormone peak. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 132:629.
31. Drake TS, O'Brien WF, Ramwell PW, Metz SA. Peritoneal fluid thromboxane B₂ and 6-keto-progstaglandin F_{1α} in endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140:401.

32. Werlin LB, DiZerga GS, Hodgen GD. Endometriosis: Effect on ovulation, ovum pickup, and transport in monkeys: An interim report (Abstr). *Fertil Steril* 1981; 35:263S.
33. The American Fertility Society. Minimal standards for gamete intrafallopian transfer (GIFT). *Fertil Steril* 1988; 50:20.
34. Tsuiki A, Bruce IR, Hung TT. Steroid profiles of follicular fluids from a patient with the empty follicle syndrome. *Fertil Steril* 1988; 49:104-7.
35. Stanger JD, Yovich JL. Failure of human oocyte release at ovulation. *Fertil Steril* 1984; 41:827-32.
36. Windt M-L, Menkveld R, Kruger TF, Van der Merwe JP, Van Zyl JA. Effect of sperm washing and swim-up on antibodies bound to sperm membrane: use of immunobead/sperm cervical mucus contact tests. *Arch Androl* 1989; 22:55-9.
37. Craft I, McLeod F, Green S, Djahanbakhch O, Bernard A, Twigg H. Human pregnancy following oocyte and sperm transfer to the uterus. *Lancet* 1982; 1:1031-33.
38. Devroey P, Braeckmans P, Smitz J et al. Pregnancy after translaparoscopic zygote intrafallopian transfer in a patient with sperm antibodies. *Lancet* 1986; 1:1329.
39. Sharma V, Mason B, Pinker G, Riddle A, Pampiglione J, Ford N, Campbell S. Ultrasound-guided peritoneal oocyte and sperm transfer. *J In Vitro Fert Embryo Transfer* 1987; 4:89-92.
40. Molloy D, Speirs AL, du Plessis Y, Gellet S, Mc Bain J, Johnston I. A laparoscopic approach to a program of gamete intrafallopian transfer. *Fertil Steril* 1987; 47:289-94.
41. Guastella G, Comparetto G, Palermo R, Cefalu E, Ciriminna R, Cittadini E. Gamete intrafallopian transfer in the treatment of infertility: The first series at the University of Palermo. *Fertil Steril* 1986; 46:417-23.
42. Buster JE, Bustillo M, Thorneycroft I, Simon JA, Boyers SP, Marshall JR, Seed RG, Louw JA. Non-surgical transfer of an *in vitro* fertilized donated ovum to an infertility patient. *Lancet* 1983; 1:816.
43. Quigley MM, Sokoloski BS, Withers DM, Richard SI, Reis JM. Simultaneous *in vitro* fertilization and gamete intrafallopian transfer (GIFT). *Fertil Steril* 1987; 47:797-801.
44. Jansen RPS, Anderson JC. Catheterisation of the fallopian tubes from the vagina. *Lancet* 1987; 1:309-10.
45. Jansen R, Shearman RP. Assisted conception. *Mod Med Aust* 1987; 6:36-43.
46. Jansen RPS, Anderson JC, Radonic I, Smit SRN, Sutherland PD. Pregnancies after ultrasound-guided fallopian insemination with cryostored donor semen. *Fertil Steril* 1988; 49:920-2.

47. Seppala M. The world collaborative report on *in vitro* fertilization and embryo replacement: Current state of the art in January 1984. *Ann NY Acad Sci* 1985; 442:558.
48. Jones HW. The Impact of *In vitro* fertilization on the practice of gynecology and obstetrics. *Int J Fertil* 1986; 31:99-111.
49. Winston RML. Reversal of sterilization. *Clin Obstet Gynecol* 1980; 23:1261.
50. GomeI V. *Microsurgery in Female Infertility*. Boston: Little Brown and Co, 1983.
51. Nel JT, Wessels PH. Mikrochirurgie, in vitro-bevrugting en gameetoordrag in vroulike infertiliteit. *S Afr Med J* 1988; 74:147-8.
52. Donnez J. *Lasersurgery by Laparoscopy and Hysteroscopy*. UCL Bruxelles, 1989.
53. Nezhat CR, Nezhat FR, Metzger DA, Luciano AA. Adhesion reformation after reproductive surgery by videolaparoscopy. *Fertil Steril* 1990; 53:1008-11.
54. Vancaille T, Schmidt EH. Therapeutic laparoscopy: An update on the instrumentation. *J Reprod Med* 1987; 32:891-4.
55. Nezhat C, Crowgey S, Nezhat F. Videolaparoscopy for the treatment of endometriosis associated with infertility. *Fertil Steril* 1989; 51:237-40.
56. Lassalle B, Testart J, Renard J-P. Human embryo features that influence the success of cryopreservation with the use of 1,2-propanediol. *Fertil Steril* 1985; 44:645
57. Trounson AO, Mohr L. Human pregnancy following cryopreservation, thawing and transfer of an eight-cell embryo. *Nature* 1983;305:707
58. Ng S-C, Bongso A, Sathananthan H, Ratnam SS. Micromanipulation: its relevance to human *in vitro* fertilization. *Fertil Steril* 1990; 53:203-19
59. Cohen J, Malter H, Fehilly C, Wright G, Elsner C, Kort H, Massey J. Implantation of embryos after partial opening of oocyte zona pellucida to facilitate sperm penetration. *Lancet* 1988; 2:162
60. Gordon JW, Grunfeld L, Garrisi GJ, Tanansky BE, Richards C, Laufer N. Fertilization of human oocytes by sperm from infertile males after zona pellucida drilling. *Fertil Steril* 1988; 50:68-75
61. Zarutskie P, Muller CH, Magone M, Soules MR. The clinical relevance of sex selection procedures. *Fertil Steril* 1989; 52:891-905.
62. Wessels PH, Trümpelmann MD, Oosthuizen AP. Geslagseleksie soos gedoen in die Infertiliteitsklinik, Universitas Hospitaal, Bloemfontein. *S Afr Med J* 1990; 77:196-8.
63. Wet op Menslike Weefsel; Wet nr 65 van 1983; Artikel 37. Republiek van Suid-Afrika.
64. JD Nortje, HS Cronjé, T Verschoor. Surrogaatmoederskap. *SA Tydskr VMO* 1991; 1:81-8.