

IVF dilemma 21 sajandil

Aleksander Trošin
AS ITK Viljatusravikeskus

IVF dilemma 21 sajandil

- Istanbul, 1 July 2012: The number of babies born as a result of assisted reproduction technologies (ART) has reached an estimated total of *5 million* since the world's first, Louise Brown, was born in July 1978.
- around *1.5 million* ART cycles are now performed globally each year, producing around *350,000* babies. This number continues to rise.
- Tänaseks on meditsiin ja tehnoloogiad teinud suuri edusamme IVF- ga seonduvates valdkondades, aga ...

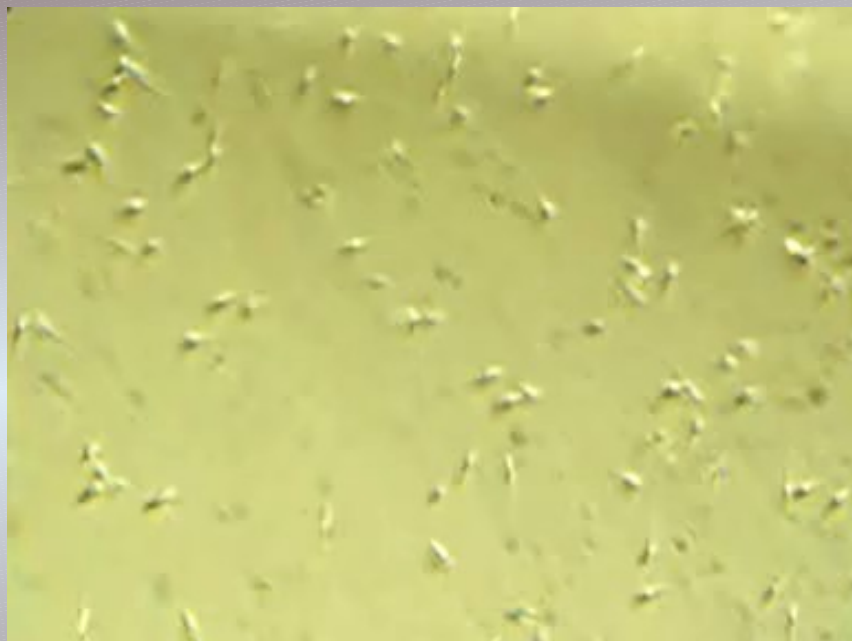
IVF dilemma 21 sajandil

- **DILEMMAKS** jääb küsimus, miks siiani ART efektiivsus ei tõuse nii kiiresti.
- Suures osas on paljud ART-ga seotud teemad juba teatud määral leidnud lahendust, kuid paljud on siiani ebaselged.
- Vaatamata sellele, et valdkond on komplitseeritud paljudes komponentides, seame ise lisaks piiranguid, mis vähendavad õnnestumist (nt. siirdavate embrüote arv, surogaatlus jt)
- Uute tehnoloogiate kiire juurutamine praktikas loob liiga suuri ootusi.

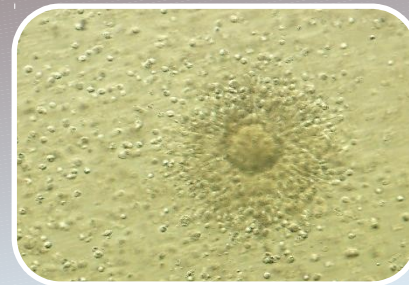
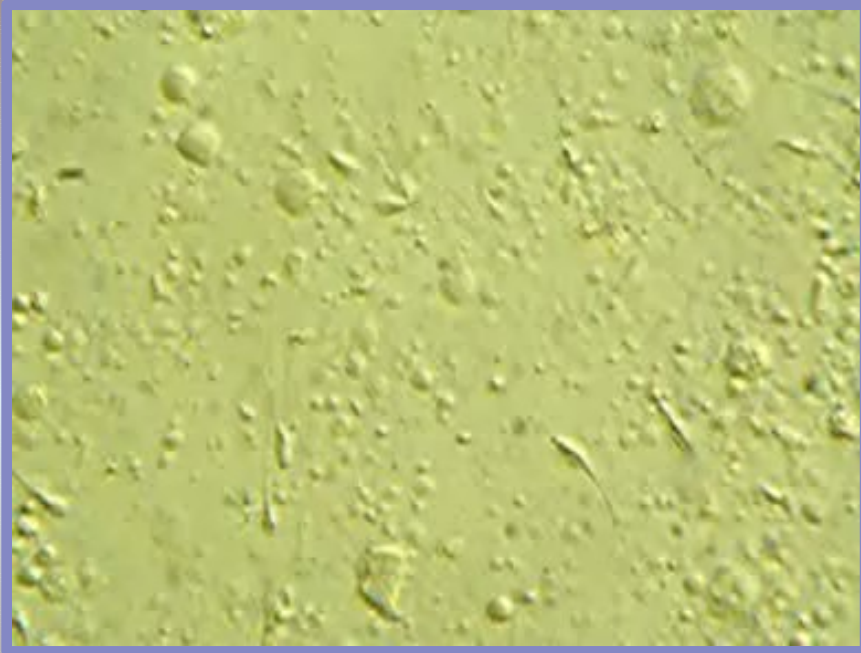
IVF dilemma 21 sajandil.

- IVF vs ICSI
- Mitu embrüot siirdamiseks?
- Day 2/3 vs blastocyst (day5-6) for transfer?
- Embrüote selekteerimine. *Time-lapse microscopy*
- Külmutamine. Slow freezing, vitrification
- IMSI, intracytoplasmic morphologically selected sperm injection
- *Tagging* (sildistamine). Jälgitavus

IVF vs ICSI



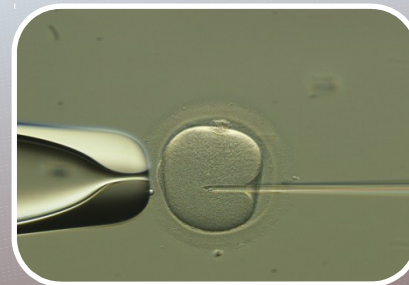
IVF vs ICSI



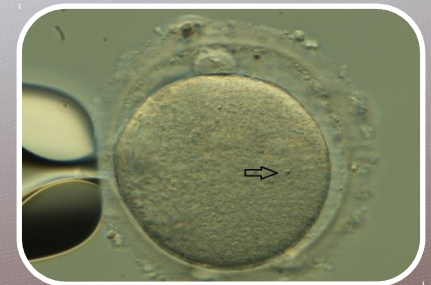
Oocyte-cumulus complex



Denuded oocyte



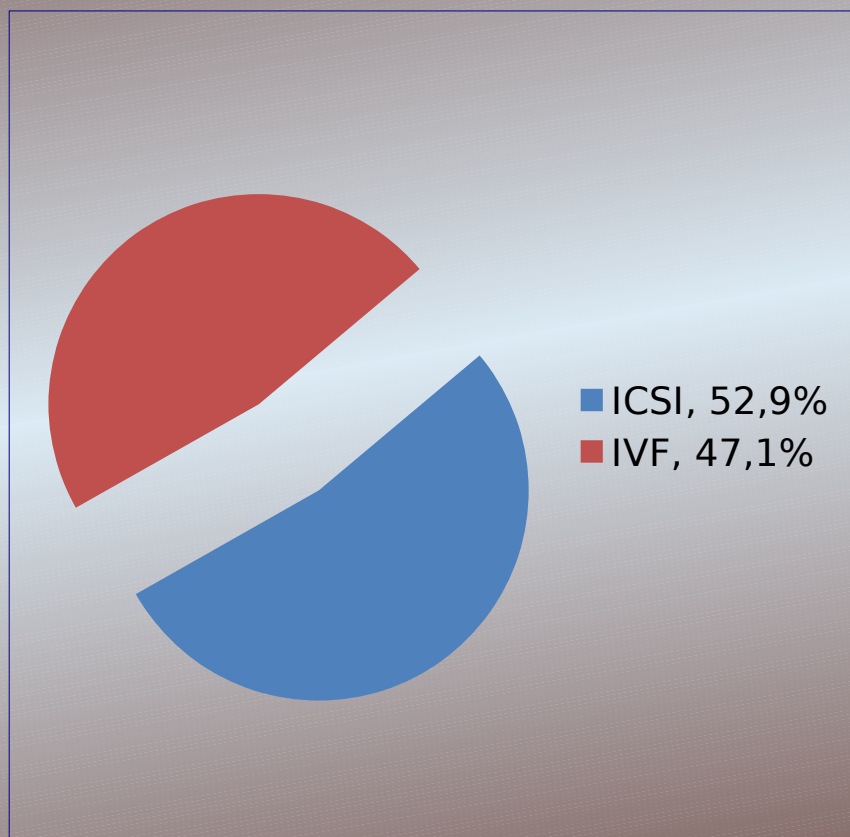
Injection



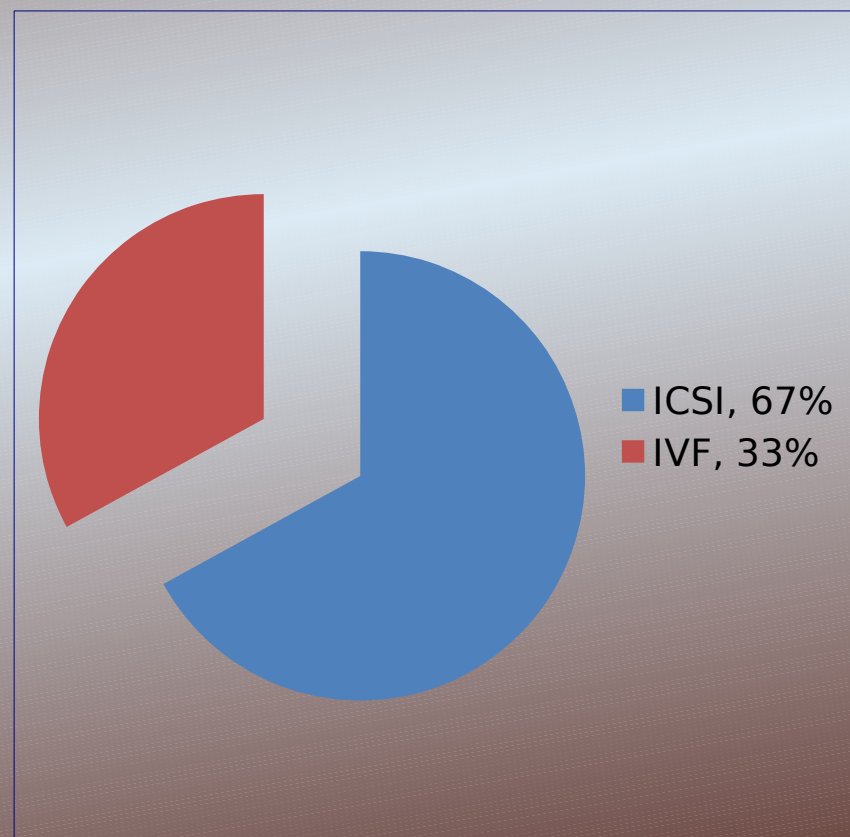
Injected oocyte

IVF vs ICSI

UK, 2011



USA, 2012



IVF vs ICSI

ICSI spermapatoloogia puhul

- Kerge kromosomaliste patoloogiate suurenemine (nt. deletsioonid)
- Raseduse katkemiste esinemissageduse kerge tõus.
- Sünnidefektide esinemissageduse kerge tõus
- Kõrgenenud risk isapoolse viljatuse edasikandumisele meessoost lapsele.

IVF vs ICSI

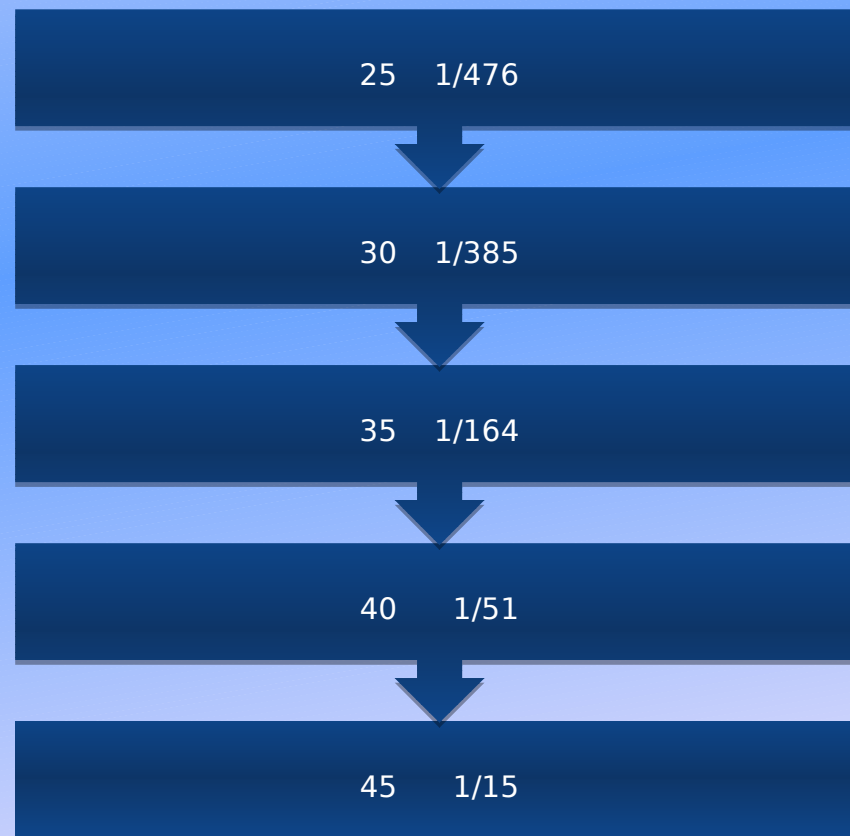
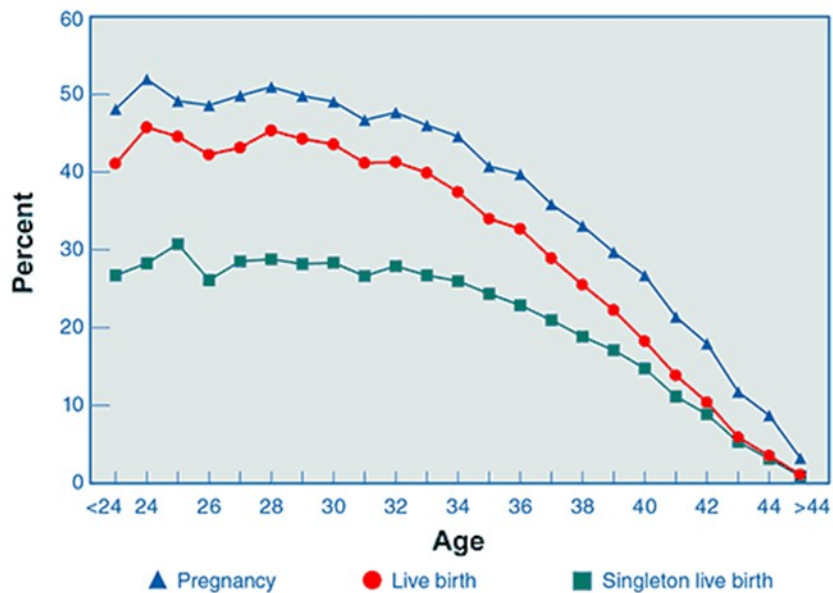
Pole vaja karta kasutada ICSI meetodit isegi kõikidel IVF patsientidel, sest

- See on igal juhul ravimeetodiks meesviljatuse puhul. See ei tõsta viljatuse riski IVF poistel hilisemas elus
- ICSI protseduur ise ei tekita tüsistusi, vaid komplikatsioonid on tingitud põhihaigusest

Mitu embrüot siirdamiseks?

Risk of a live birth with any chromosomal abnormality

Percentages of ART Cycles Using Fresh Nondonor Eggs or Embryos That Resulted in Pregnancies, Live Births, and Singleton Live Births, by Age of Woman,* 2010



Mitu embrüot siirdamiseks?

- Mitmikraseduse puhul on tihti tegemist enneaegsete sünnitustega ja väiksemate sünnikaaludega.
- *Effectiveness and costs of in vitro fertilization (IVF) in Estonia*
- Costs on deliveries are **5985 euros** per term child and **893 euros** per pre-term child
- Cost per child was **893 euros** per term twins and **4239 euros** per pre-term twins
- Twins were born in 33% of IVF deliveries in 2005; 18% in 2011



Eesti Teadusagentuur
Estonian Research Council

TerVE



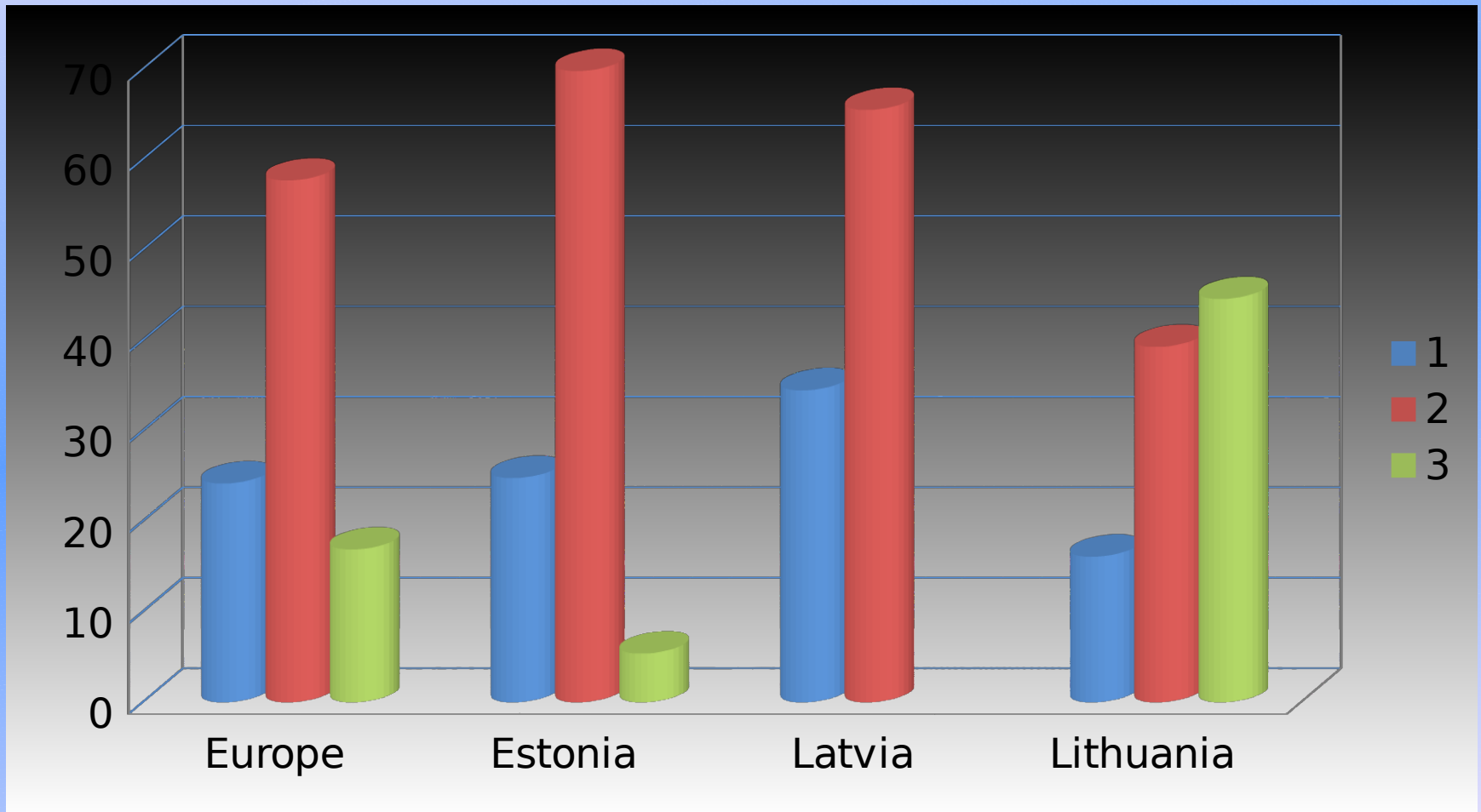
Euroopa Liit
Euroopa
Regionaalarengu Fond



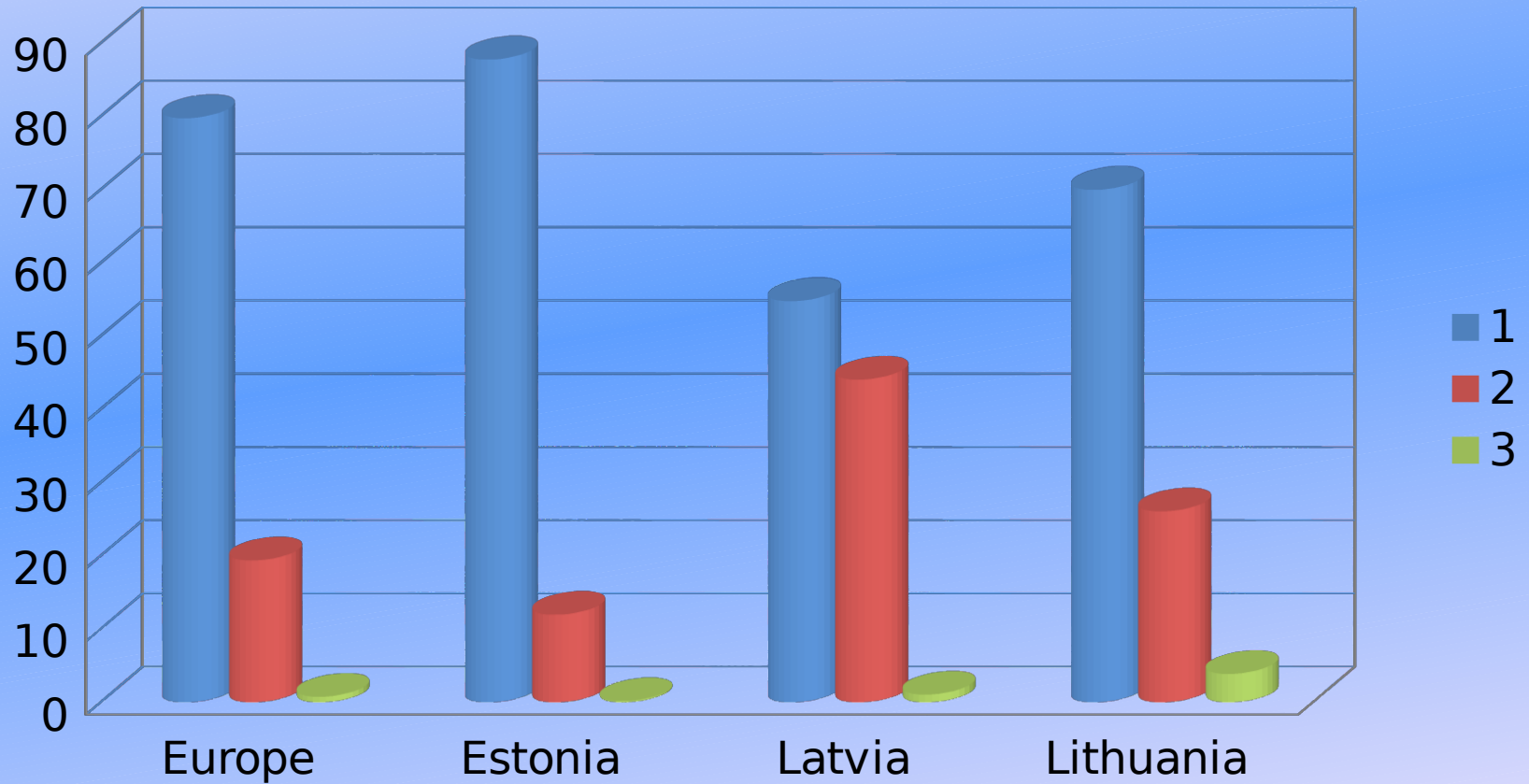
Eesti tuleviku heaks

Number of transferred embryos

Baltic IVF : updated results in collaboration of 8 partners. BFS annual meeting, 28.09.2013, Parnu



Pregnancies (singletons,tweens, triplets), % from all pregnancies Baltic IVF : updated results in collaboration of 8 partners. BFS annual meeting, 28.09.2013, Pärnu



Embrüo selekteerimine

Number, appearance and symmetry, % of fragmentation, multinucleation

Day 2



Day 3



3.04.2014

A.Trošin, IVF dilemma 21

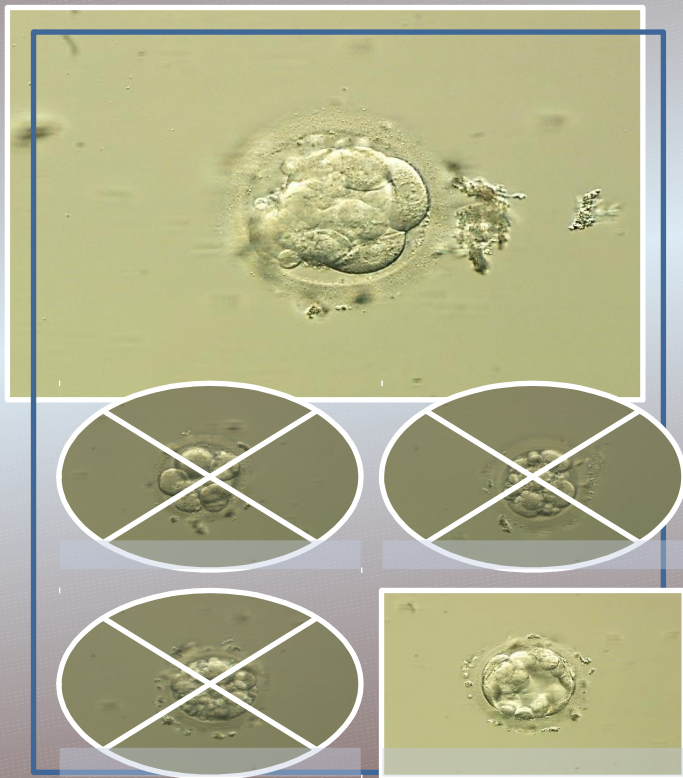
sajandil

14

Embrüo selekteerimine

blastocyst development, trophectoderm (TE), inner cell mass (ICM)

Day 5



Day 6



3.04.2014

A.Trošin, IVF dilemma 21

sajandil

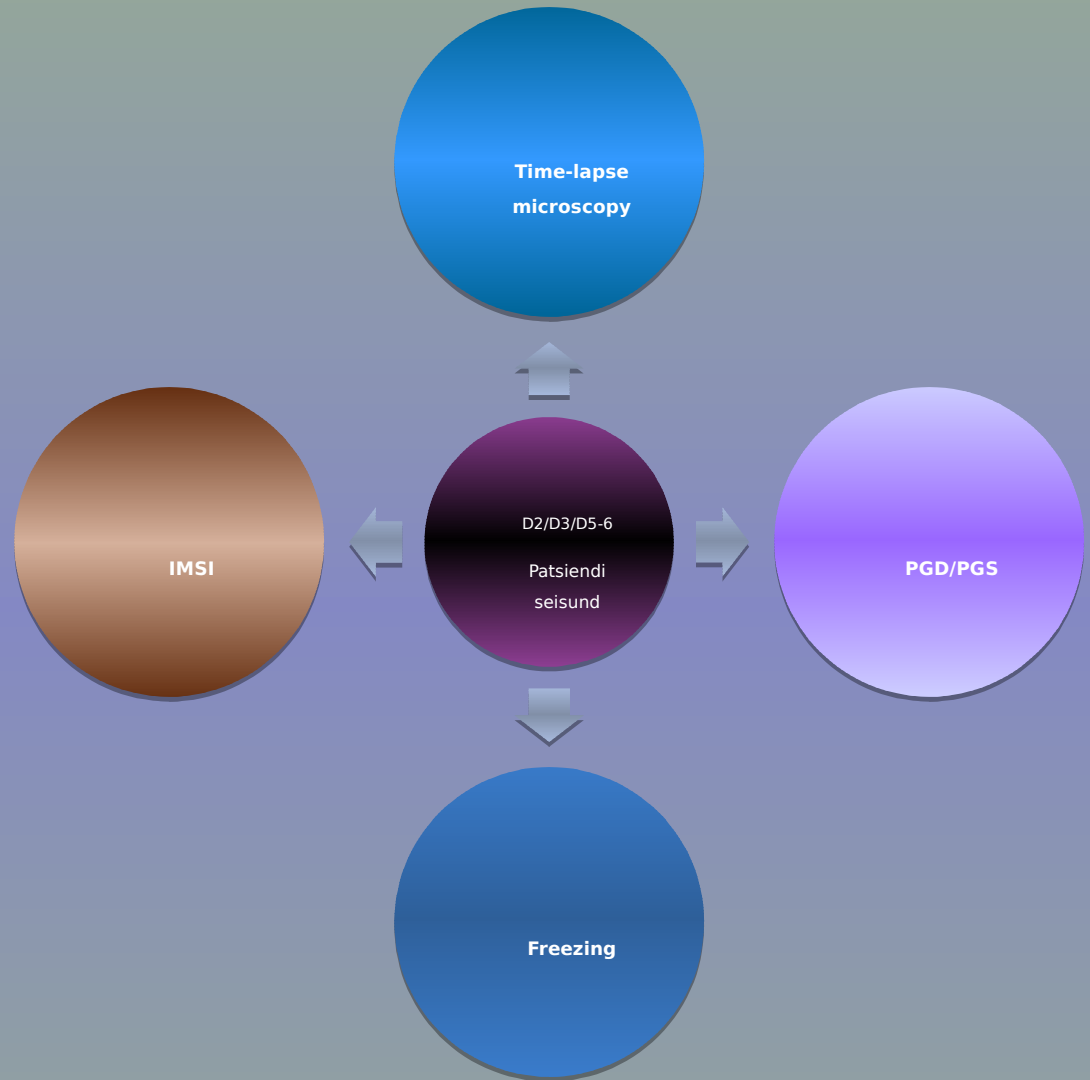
15

Embrüote selekteerimine

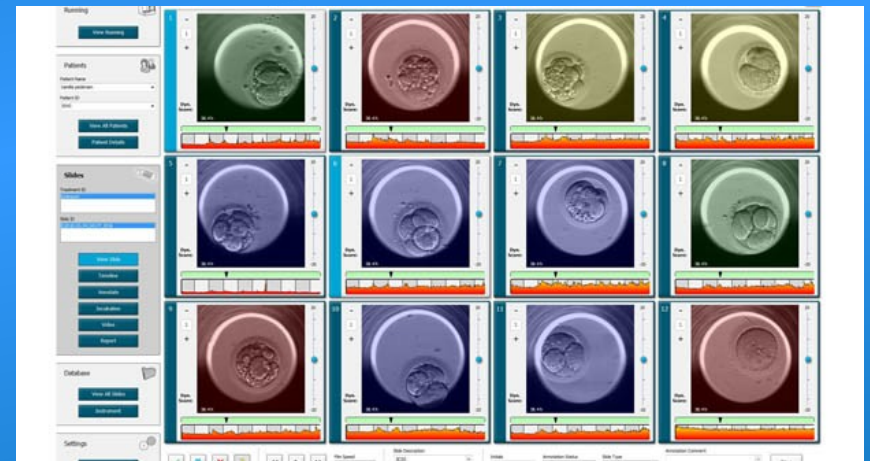
IMSI, Intracytoplasmic morphologically selected sperm injection

PGD, preimplantation genetic diagnosis

PGS, preimplantation genetic screening



Time-lapse microscopy



PGD, preimplantation genetic diagnosis

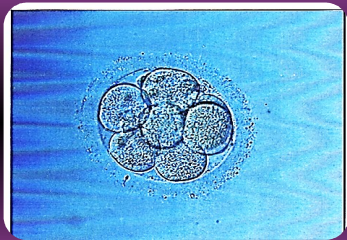
- ***PGD, preimplantation genetic diagnosis***, involves removing a cell from an IVF embryo to test it for a **specific genetic condition** (cystic fibrosis, for example) before transferring the embryo to the uterus.
- ***PGS, preimplantation genetic screening***, is the proper term for testing for overall chromosomal normalcy in embryos. PGS is not looking for a specific disease diagnosis - it is **screening the embryo for normal chromosome numbers**.
- *Array Comparative Genomic Hybridization (aCGH)*
- *Single nucleotide polymorphism microarrays (SNP)*
- *Quantitative real time polymerase chain reaction(qPCR)*

PGD/PGS



Polar body biopsy

- Invasive, damaging
- 1 or both



Biopsy at the cleavage stage (day 3)

- Invasive, damaging
- Mosaicism, self-repair (self-correction)



Trophectoderm biopsy (blastocyst stage)

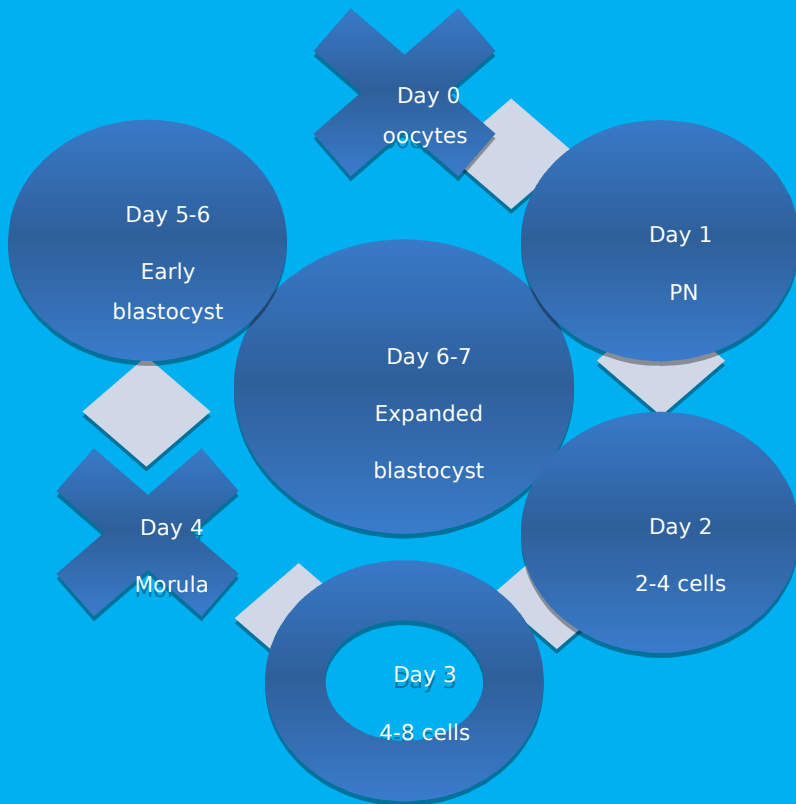
- invasive
- promising

PGD for aneuploidy screening

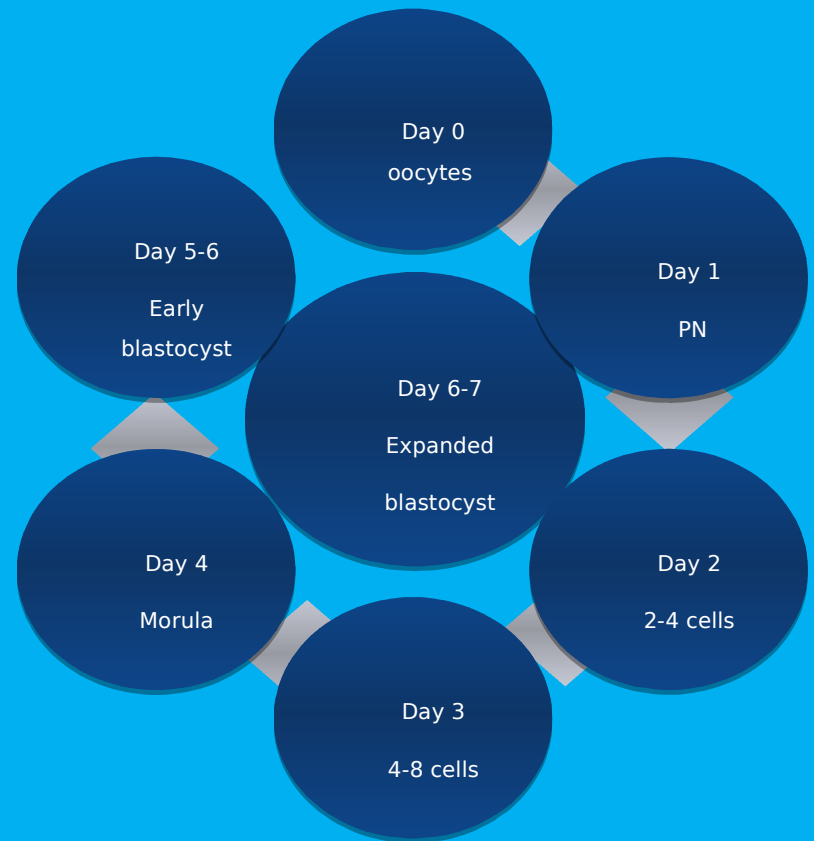
- Miscarriage rates are lower after PGS in most studies
- The data on improvement in pregnancy and live birth rates are inconsistent
- The data from older prospective randomized trials using day 3 biopsies and the older FISH technology (less reliable) shows lower live birth rates with PGS
- Data from recent studies using trophoctoderm biopsies combined with chromosomal analysis using advanced genetics technologies assessing all 23 chromosomes show very high IVF success rates.

Freezing. Slow vs vitrification

Slow freezing



Vitrification



Nakkused (1)

- Naistel, kellel anamneesis PID või liited on tüsistuste risk kõrgem (kroonilise adneksiidi ägestumisest).
- Tüsistusteks on ovariaalsed, tuboovariaalsed abstsessid, peritoniit, sepsis, raseduse katkemine
- Rasedus võib normaalselt kulgeda isegi nakkuse foonil, isegi peale kirurgilist sekkumist.
- Kroonilise prostatiidiga meestelt saadud spermarakudega IVF-i tulemused kehvemad

Nakkused (2)

- Antibiootikumide kasutamine profülaktilisel eesmärgil on vastuoluline.

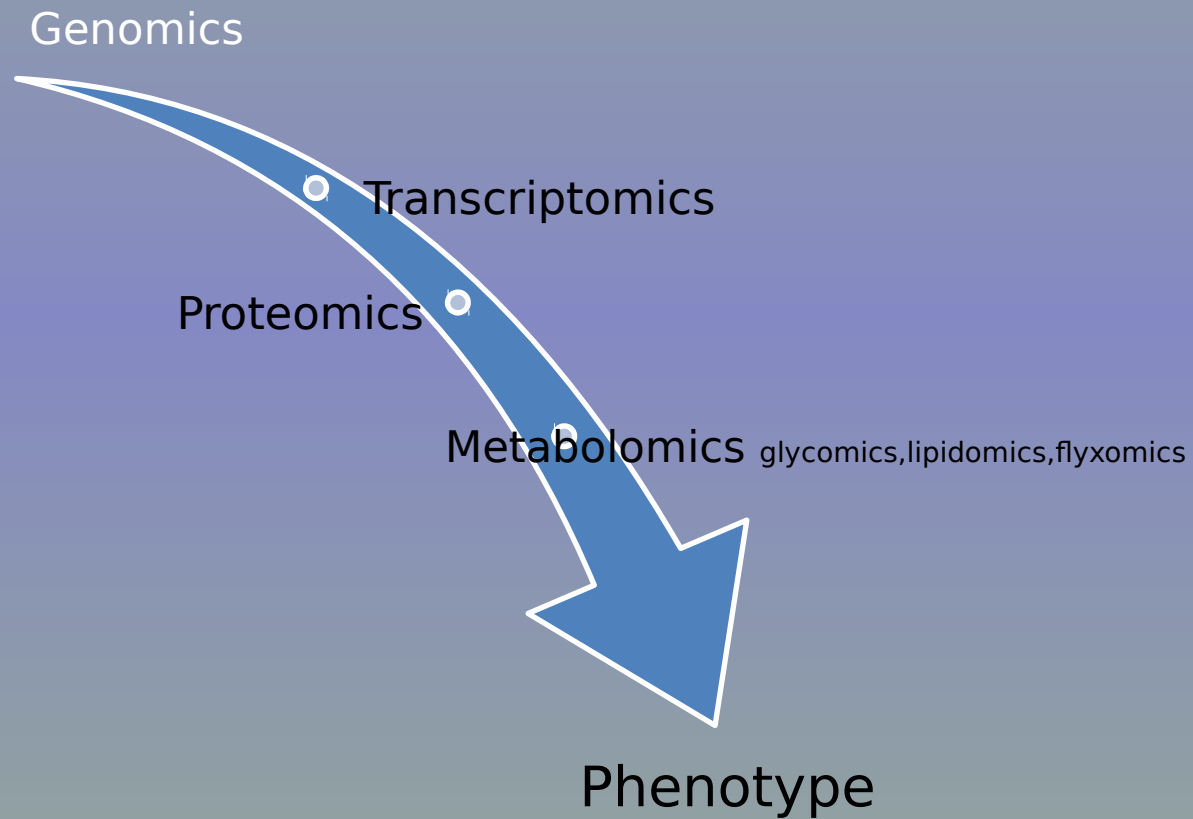
metronidazole, i/v co-amoxiclav p/o doxycycline.

- Mõned kliinikud annavad AB enne , mõned protseduuri ajal ja mõned peale punktsiooni.
- Osad ei tee profülaktikat seoses antibiootikumide võimalikku embrüotoksilisuse tõttu

The **OMICS**

- The omic technologies propose global characterization of specific classes of target biomolecules of cellular systems as a strategy to achieve comprehensive understanding of biological functions
- for embryo in vitro production studies, MS can bring key contributions by monitoring the highly dynamic metabolic changes during cell replication and differentiation, response to temperature, or oxidative stress.
- The development of ESI-MS and MALDI-MS has been awarded the Nobel Prize for Chemistry in 2002, rocketing the application of MS in the omic sciences.

The **OMICS** Cascade



Mitteinvasiivsed meetodid, bio-markerid/testid

- **G-test** - for embryo selection. based on expression level of genes in cumulus cells for predicting embryos and pregnancies outcome. It also reduces the risk of multiple pregnancy, and economize IVF treatment
- **WIN test** - based on the expression level of genes in endometrial cells in natural cycle. It determines the expression level of 13 reliable bio markers of the endometrial receptivity. It's for patients with several implantation failure.
- **ENDO test** - based on expression level of gene in endometrial cells in stimulated cycles. Used on biopsy or egg collection day.
- **EMBRYO test** - used to detect genetic diseases linked to chromosome X
- **SERA test** - perfect for patients not responding to hormone stimulation, in order to check if COS treatment can be started.

Surrogaatrasedus (1)

Aseema ehk *surrogaatema* on naine, kes kellegi teise või teiste jaoks kannab loodet ja sünnitab lapse ning kokkuleppe alusel annab lapse kas sünnitamisel või varsti pärast seda (*British Medical Association Report*)

1. A woman who bears a child for another person, often for pay, either through artificial insemination or by carrying until birth another woman's surgically implanted fertilized egg.
2. One that acts as, serves as, or is a mother substitute.

The American Heritage® Dictionary of the English Language, Fourth Edition copyright ©2000 by Houghton Mifflin Company. Updated in 2009.

Surrogaatrasedus (2)

Aseema võib olla:

- naine, kes tahab rasestuda ja sünnitada materiaalse kompensatsiooni eest
- vabatahtlik, kes tahab jääda paarile anonüümseks
- sugulane (vahest sunniviisil)
- sõbranna (vahest sunniviisil)

Surrogaatrasedus (3)

Motivatsioon:

- materiaalne kompensatsioon
- soov kinkida teisele naisele last
- parandada süütunnet kunagisest abordist
- nauding rasedusest
- muud või mitu faktorit korraga

Surrogaatrasedus. Näidustused (1)

Uteriinsed faktorid

- kaasasündinud emaka patoloogia
- tõsised Mülleri juha malformatsioonid
- raske Ashermani sündroom
- naised reproduktiivses eas peale hüsterektoomiat
- emaka leiomüoom jt.

Surrogaatrasedus. Näidustused (2)

Meditiinilised seisundid, mis teevad raseduse ja sünnituse ohtlikuks

- rasked kardiovaskulaarsed haigused
- neerude puudulikkus
- raske hüpertoonia
- kollageenhaigused
- raske diabeet

Surrogaatrasedus. Näidustused (3)

Embrüopaatiline emakakeskkond

- emapoolsed antikehad
- ravimid, mida ema antud ajal kasutab
- ebaadekvaatne toitumine

Mittemeditsiinilised situatsioonid

- naised ei soovi rasedust sotsiaalsete, ametialaste või vaimsete ebamugavuste parast.

Argumendid SR vastu (1)

- Kasutatakse aseemana ära naise madalast sotsiaalsest klassist, arengumaadest. See annab neile teatud materiaalse eelise või see muudab suguvõsa genealoogiat
- Vabastatakse naise vastutustundest
- Alandatakse naise au ja väärikust
- Samastatakse prostitutsiooniga – on ka naise füsioloogiline solvamine (naise emaka kasutamine/laenutamine)
- Esinevad meditsiinilised, füsioloogilised ja vaimsed ohud aseemale
- Eksisteerivad kommertslikud aspektid

Argumendid SR vastu (2)

- Võivad tekkida probleemid asjast huvitatud osapoolte huvide ristumisel
- Käsitletakse last kui produkti ja tema huvid võivad jääda tahaplaanile
- *Eetilised probleemid:*
- kas füüsiliselt terve raseduseks valmis naine on võimeline kasvatama last, kui ta kasutab aseema vaid hirmust raseduse ees või mugavuse ja edevusega seotud eesmärkidel
- kas on eetiline tahta aseemal läbi elada raseduse võimalikud riskid, juhul kui geneetilisel emal ei ole mingit meditsiinilist põhjust aseema kasutada

Argumendid SR poolt

- On inimõigus teha mis heaks arvab, seni kui ta ei ohusta teisi inimesi
- Lapse sünnitamine on iga naise õigus, SR teeb inimesed õnnelikumaks
- Ei tohiks keelata, kuna eksisteerib ka ilma seaduslike läbirääkimisteta (uuringute järgi USA-s on enamus kokkuleppeid lahendatud konfliktideta)
- Mõnedele paaridele on see ainus võimalus saada geneetilist last
- Aseema kasutamine annab lapsele võimaluse eksisteerida
- Kuna last on väga soovitud, sünnib ta keskkonda, mis on talle igati hea

Surrogaatrasedus . Juriidilised aspektid (1)

- Aseema võib keelduda last ära andmast
- Geneetilised vanemad võivad keelduda last adopteerimast tema füüsiliste või vaimsete defektide puhul
- Kas geneetilistel vanematel on õigus nõuda, et aseema teeks amniotsenteesi?
- Kas geneetilistel vanematel on õigus nõuda, et aseema teeks aborti, kui loode on mingi patoloogiaga?

Surrogaatrasedus. Juriidilised aspektid (2)

- Kas aseemal on õigus teha abort, kui ta muudab meelt?
- Kas geneetilistel vanematel on õigus kontrollida aseema eluviisi raseduse ajal (toitumine, alkoholi pruukimine, seksuaalelu, narkootikumide kasutamine)?
- Kas ootava pere ja aseema vahel sõlmitud leping on juriidiliselt kindel?
- Kes on seaduslik ema?

SR reguleerimine (1)

- Nõudlus ja pakkumine reguleerivad SR-ga tegelevaid keskusi, nende seadusi tehakse praktika järgi, juhtnöörid määratakse kindlaks keskuste ja asjasse puutuvate organisatsioonide poolt
- SR-ga tegelemine on seadusevastane
- Riik võtab osa SR-ga tegelemises ohutuma teenindamise tagamiseks
- Seadused on kommertskokkulepetele vastu

IVF pärast surma.

- Kunstliku viljastamise ja embrüokaitse seadus

Vastu võetud 11.06.1997 [RT I 1997, 51, 824](#), jõustumine 17.07.1997

§ 20. Naise kunstlik viljastamine pärast mehe surma

Naise kunstlik viljastamine hiljem kui üks kuu pärast abikaasa või käesoleva seaduse §-s 21 nimetatud mehe surma, kellelt pärinevad seemnerakud, on keelatud.

Tānan!

