



Kehaväline viljastamine ja lapse tervis

Kai Haldre MD PhD

Reproduktiivmeditsiini keskus

Lääne-Tallinna Keskhaigla naistekliinik

03.04.2014

Kehavälise viljastamise (IVF) tulemusena sündinud laste arv Eestis

- Eesti Meditsiinilise Sünniregistri (EMSR) andmetel sündis 2001.-2009. aastal Eestis 1891 "IVF-last"

(Allvee, 2012)

- EMSR ja Eesti Haigekassa (EHK) andmete sidumisel sündis 2006.-2011. aastal 2446 IVF-last
- EMSR-is on kajastatud 79-89% EHK rahastatud protseduuridest sündinud IVF-lastest (2006-2011)

(Tonsiver jt, 2013)

- alates 2004. aastast EHK osaline kompensatsioon
- alates 2008. aastast piiramatult arv viljatusravi tsükleid kuni 40-aastastele naistele (k.a.)

Seni tehtud analüüsid:

Allvee K. IVF-lapsed Eestis: kohordi kirjeldus ja esimese eluaasta suremus. Magistritöö rahvatervishoius. Tartu: Tartu Ülikooli tervishoiu instituut; 2012.

Tonsiver T, Ehrenberg A, Ringmets I, Saare K, Lepik K, Kiivet R-A. Kehavälise viljastamise efektiivsus ja kulud Eestis. Tartu: Tartu Ülikooli tervishoiu instituut; 2013.

Kehavälise viljastamise mõju laste tervisele

- lapsea ja hiljem täiskasvanuea tervist mõjutavad erinevad tegurid:
 - siiratud embrüote arv - mitmikrasedused -enneaegsus; siirdamise ajastus
 - viljatuse enda põhjus(ed) naisel ja mehel, eluviis
 - munasarjade hüpestimulatsiooniga kaasnev seisund/keskkond
 - *in vitro* viljastamine
 - *in vitro* kasvulahus
 - rakkude külmutamine ja sulatamine

mitmike osakaal *versus* viljatusravi edukus

Eestis IVF rasedustest mitmikuid 24–25%
(2006–2011, ≤35 eluaasta)

(Tonsiver jt, 2013)

kui palju IVF mitmikrasedusi võiks olla aktsepteeritud? 5% 10% 15%

Lancet 2012; 379: 521–27

Effect of age on decisions about the numbers of embryos to transfer in assisted conception: a prospective study

Debbie A Lawlor, Scott M Nelson

Human Reproduction Vol.21, No.2 pp. 338–343, 2006

In unselected patients, elective single embryo transfer prevents all multiples, but results in significantly lower pregnancy rates compared with double embryo transfer: a randomized controlled trial

Aafke P.A.van Montfoort^{1,4}, Audrey A.A.Fiddelaers², J.Marij Janssen¹, Josien G.Derhaag¹, Carmen D.Dirksen², Gerard A.J.Dunselman¹, Jolande A.Land¹, Joep P.M.Geraedts³, Johannes L.H.Evers¹ and John C.M.Dumoulin¹

- David Barker (1989):

Developmental Origins of Health and Disease (DoHAD), *concept of fetal programming*

Spermide DNA kahjustused

võivad olla seotud järgnevaga:

- implantatsiooni probleem
 - halb embrüote kvaliteet
 - raseduse katkemise riski tõus
 - haigused lapseas,
- sh pahaloomulised kasvaja

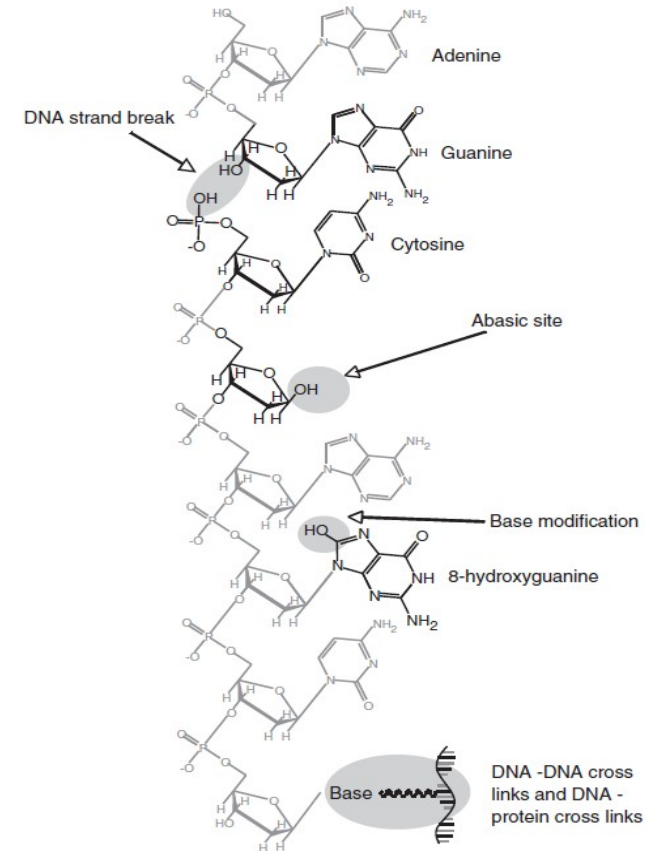


Figure 1 Types of DNA damage that might be encountered in human spermatozoa.

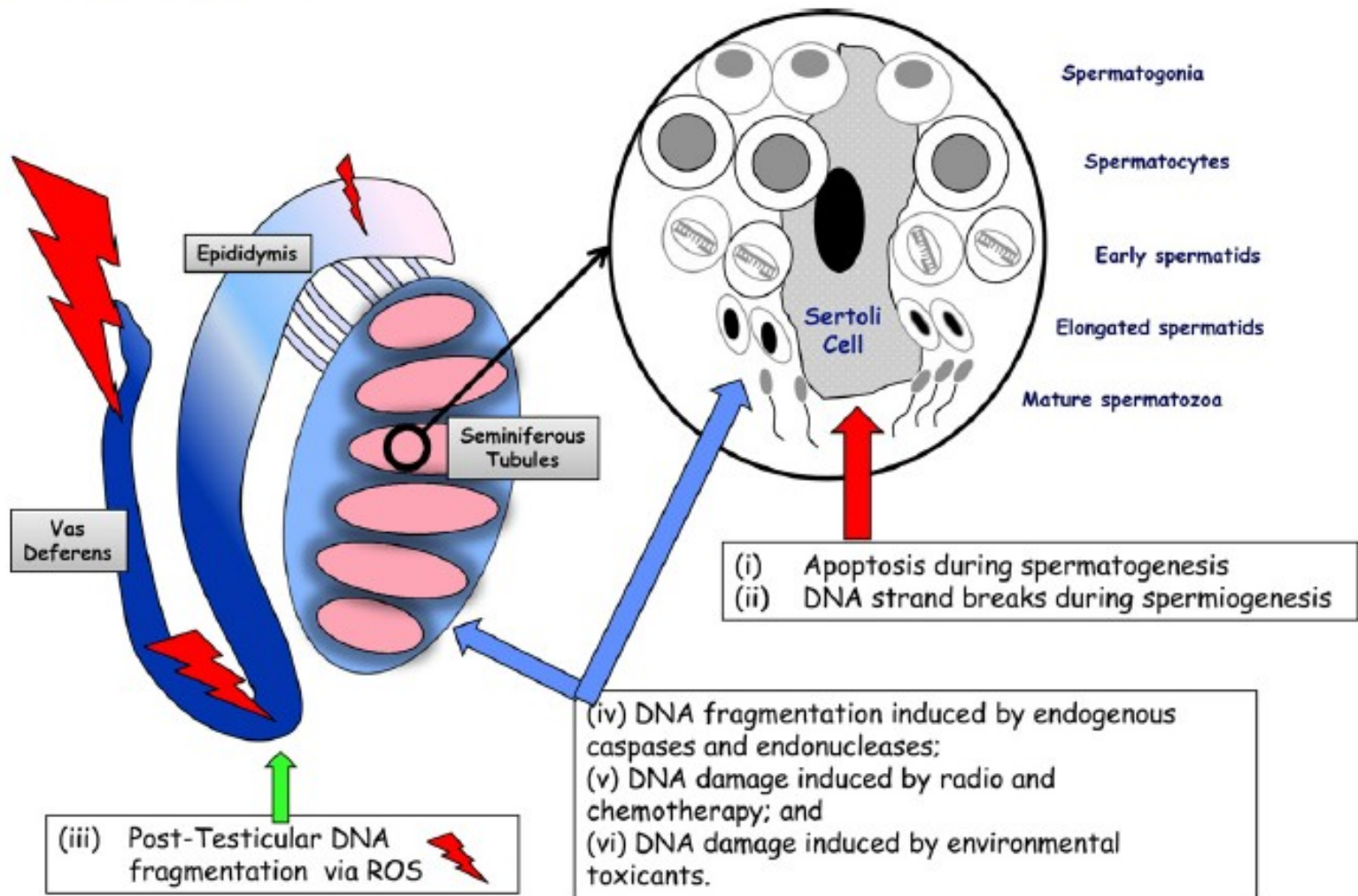
Biological and clinical significance of DNA damage in the male germ line

R. John Aitken,* Geoffry N. De Iuliis* and Robert I. McLachlan†

2008 European Academy of Andrology • *International Journal of Andrology* 32, 46-56

FIGURE 1

Major mechanisms of inducing DNA damage in spermatozoa during either the production or the transport of sperm cells: (i) apoptosis during the process of spermatogenesis; (ii) DNA strand breaks produced during the remodelling of sperm chromatin during the process of spermiogenesis; (iii) post-testicular DNA fragmentation induced, mainly by oxygen radicals, during sperm transport through the seminiferous tubules and the epididymis (increasing DNA damage is indicated by size of red flashes and gradient darkening in tract); (iv) DNA fragmentation induced by endogenous caspases and endonucleases; (v) DNA damage induced by radiotherapy and chemotherapy; and (vi) DNA damage induced by environmental toxicants.



Erinevatel keskkonnateguritel epigeneetiline mõju

epigeneetiline - fenotüübi muutused, mis tulenevad geenide aktiivsuse ajalise ja ruumilise kontrolli geneetilistest ja **eksogeneetilistest** teguritest ja mehhanismidest

Heinaru, 2012

Kasvulahuste mõju

- epigeneetilised efektid?
- mõju fenotübile võib olla nii "hea" kui "halb"
- standardiseerimise probleem nii kasvulahustel kui laboris kasutatavatel toodetel

kasvulahuste mõju sünnikaalule

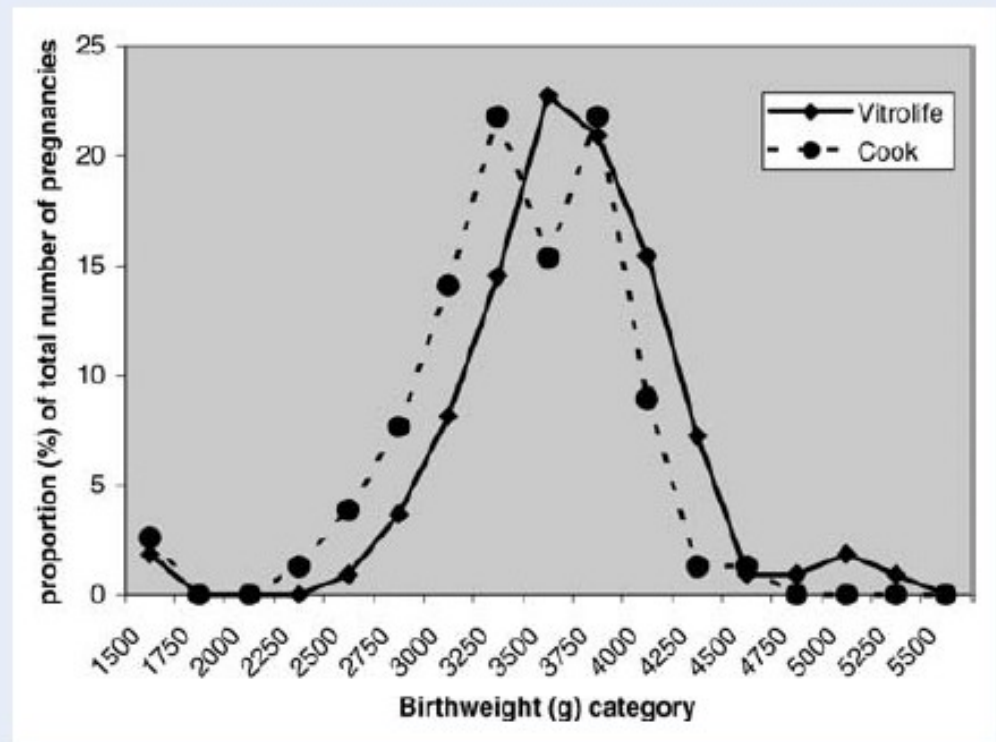


Figure 1 Birthweight distributions of live born singletons resulting from embryo culture in either Vitrolife or Cook sequential media. The graph depicts the percentage of newborns per birthweight category.

Human Reproduction, Vol.25, No.3 pp. 605–612, 2010

Effect of *in vitro* culture of human embryos on birthweight of newborns

John C. Dumoulin^{1,2,6}, Jolande A. Land³, Aafke P. Van Montfoort^{1,2},
Ewka C. Nelissen^{1,2}, Edith Coonen^{1,2}, Josien G. Derhaag^{1,2},
Inge L. Schreurs¹, Gerard A. Dunselman^{1,2}, Arnold D. Kester⁴,
Joep P. Geraedts^{2,5}, and Johannes L. Evers^{1,2}

Epigenetics and the placenta

Ewka C.M. Nelissen*, Aafke P.A. van Montfoort, John C.M. Dumoulin, and Johannes L.H. Evers

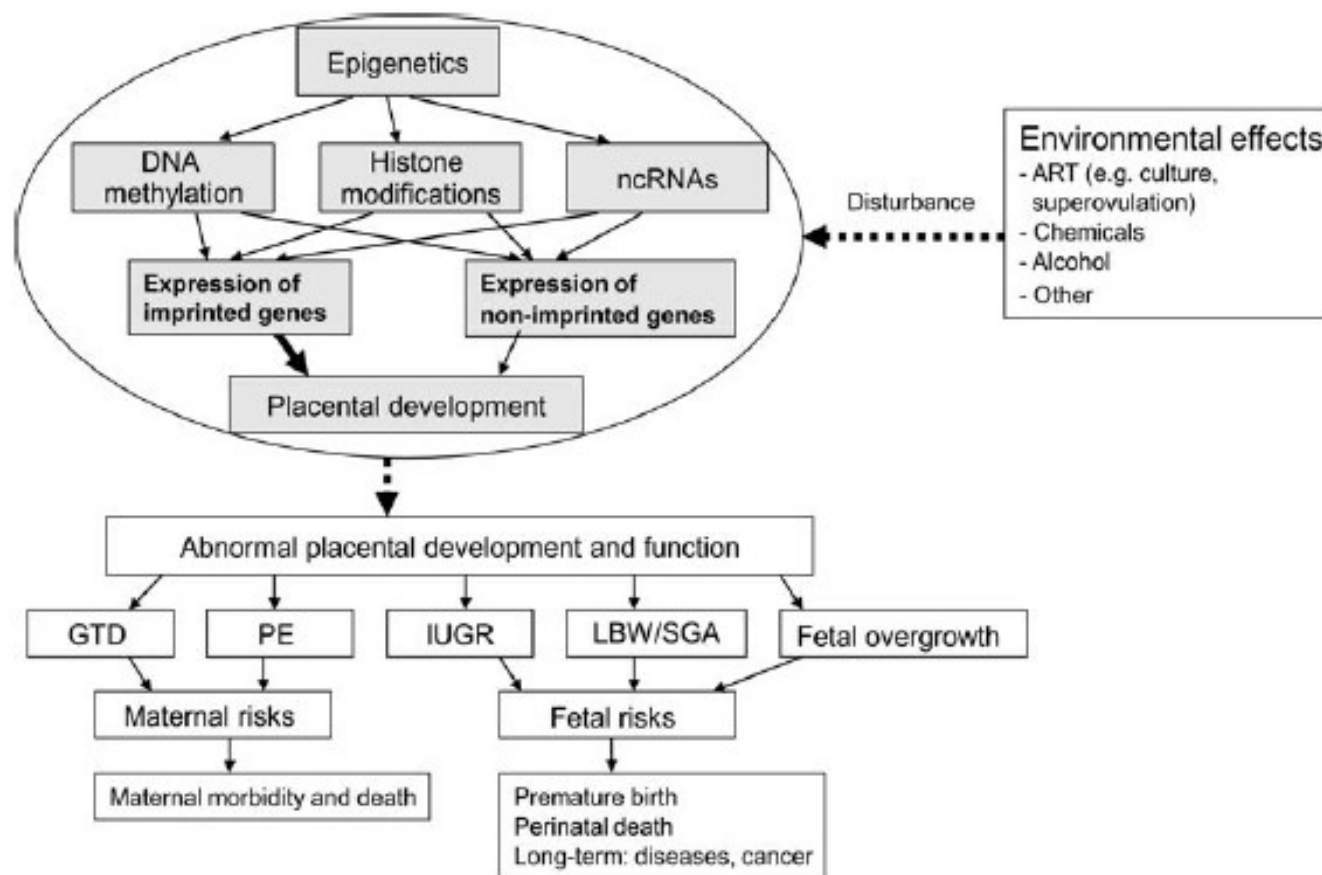


Figure 1 The role of epigenetics in placental development and the possible consequences of its disturbance which can be caused by environmental effects. Arrows indicate relationships between the different steps. Bold arrow indicates the importance of imprinted genes for placental development. Dashed arrows indicate the effect of environment on placental disturbance. ncRNAs, non-coding RNAs; ART, assisted reproduction technologies; GTD, gestational trophoblastic disease; PE, pre-eclampsia; IUGR, intrauterine growth restriction; LBW, low birthweight; SGA, small for gestational age.

Oocyte cryopreservation for age-related fertility loss[†]

ESHRE Task Force on Ethics and Law, including, W. Dondorp^{1,*},
G. de Wert¹, G. Pennings², F. Shenfield³, P. Devroey⁴, B. Tarlatzis⁵,
P. Barri⁶, and K. Diedrich⁷

Munarakkude külmutamine

- ≤ 35 eluaastani
- elussündide osakaal: 4-5% ühe külmutatud munaraku kohta = üks elussünd 20-25 külmutatud munaraku kohta (alla 36-aastastel)
- pole enam eksperimentaalne meetod, vaid aktsepteeritud ja ohutu (vitriifitseerimine)

- 200 last vitrifitreetud/sulatatud munarakkudest
- enneaegsuse ja väärarendite risk võrreldav spontaanse viljastumisega

Vol 16. No 5. 2008 608-610 Reproductive BioMedicine Online

Obstetric and perinatal outcome in 200 infants conceived from vitrified oocytes

Ri-Cheng Chian^{1,4}, Jack YJ Huang¹, Seang Lin Tan¹, Elkin Lucena², Angela Saa², Alejandro Rojas², Luis Arturo Ruvalcaba Castellón³, Martha Isolina García Amador³, Jorge Eduardo Montoya Sarmiento³

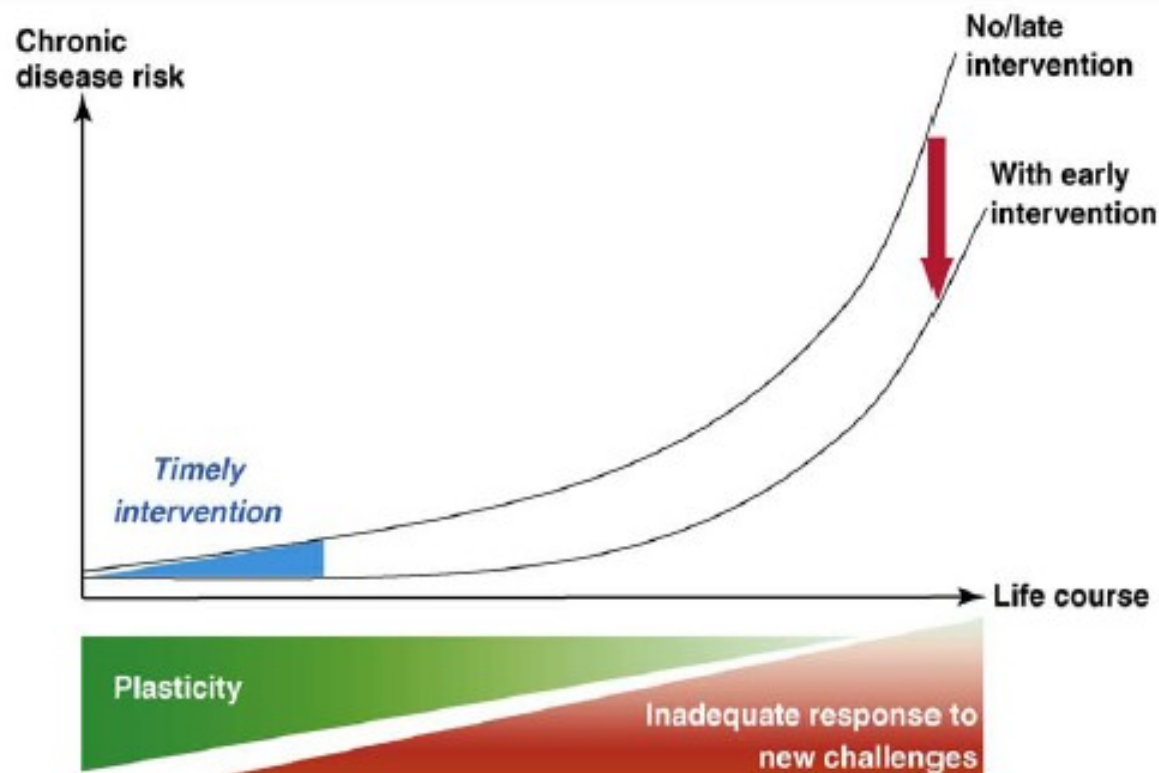
Developmental origins of metabolic disease: life course and intergenerational perspectives

Keith M. Godfrey^{1,2,3}, Peter D. Gluckman^{4,5} and Mark A. Hanson^{1,2}

Biophysics and Molecular Biology 106 (2011) 272–280

Developmental plasticity and developmental origins of non-communicable disease: Theoretical considerations and epigenetic mechanisms

Mark Hanson^{a,*}, Keith M. Godfrey^a, Karen A. Lillycrop^a, Graham C. Burdge^a, Peter D. Gluckman^b



Kokkuvõte

- valdav enamus IVF-lapsi on terved
- kehavälise viljastamise puhul on suurenenud enneaegse (sh väga enneaegse) sünni risk, madala sünnikaalu, väärarendite, kromosoomide arvu muutusega seotud seisundite risk
- ei ole suurenenud lapseea pahaloomuliste kasvajate risk
- paaride nõustamine peab olema tasakaalustatud ja hõlmama muuhulgas ka teavet erinevatest riskidest
- rasedusaegne jälgimine?





tänan