

INTERNATIONAL CONFERENCE AND WORKSHOP 2023

GEORGIAN-GERMAN REPRODUCTIVE CENTER

TBILISI, GEORGIA

WORKSHOP



GEORGIAN-GERMAN REPRODUCTIVE CENTER
GGRC



16-17 SEPTEMBER 2023
Sheraton Grand Tbilisi Metechi Palace



ivfconferenceggc



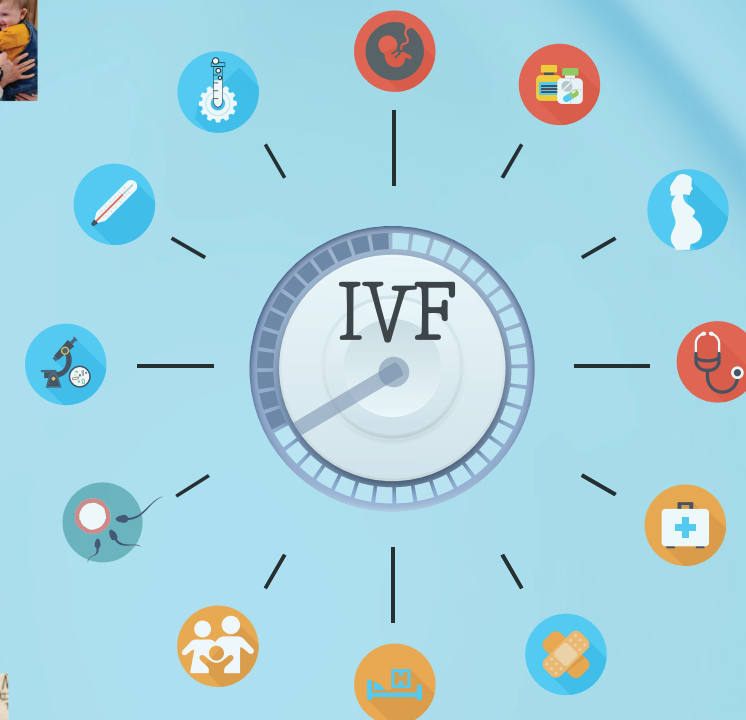
Georgia's leading
medical magazine

TBILISI, GEORGIA MEDICAL TIMES

16-17 September 2023 - Special Edition

MAGAZINE №2

4th International Conference and Workshop "Intertility 35+"



"Artificial Collapose Accrlerates Frozen – Thawed Blastocyst Re-expansion Rate and Improves Cycle Outcome as Reflected By Morphokinetic Analysis"

Adva Aizer

Head of the IVF Laboratory Department of Obstetrics and Gynecology, The Sheba Medical Center

"Biochemical Pregnancies and their Management"

Howard J.A. Carp

IMB BS, FRCOG, Clinical Professor, Obstetrics and Gynecology, Sheba Medical Center

"Gonadotoxicity of Oncological Treatment and Gonadotoxic Protection"

Michael Halaska

Charles University in Prague | CUNI · Dept. of Obstetrics and Gynaecology

Archil Khomasuridze MD, PhD, Professor
President of the Georgian Association of Reproductology, Conference Chairman

THYROID DISORDERS AND REPRODUCTION

Prof.Andrzej Milewicz MD.PhD

Department of Endocrinology, Daibetology, Isotope Therapy University of Medicine. Wrocław. Poland

www.ivfggc.com/conference



*Corporate Social Responsibility of
Georgian-German Reproductive Center Foundation*

<For You>

to support childless families

667 children were born with the help of the
foundation in the last four years

contact us: 544448343

ADVA AIZER^{1,2}, NOACH-HIRSH MEIRAV¹,
 DRATVIMAN-STOROBINSKY OLGA¹, SHIMON CHEN¹,
 HOSHEN RONI², HAAS JIGAL^{1,2}, ORVIETO RAOUL^{1,2,3}

1. Infertility and IVF Institute, Department of Obstetrics and Gynecology, Chaim Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Ramat Gan, Israel
2. Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel
3. The Tarnesby-Tarnowski Chair for Family Planning and Fertility Regulation, Sackler Faculty of Medicine, Tel-Aviv University, Tel Aviv, Israel

ARTIFICIAL COLLAPSE ACCELERATES FROZEN-THAWED BLASTOCYST RE-EXPANSION RATE AND IMPROVES CYCLE OUTCOME AS REFLECTED BY MORPHOKINETIC ANALYSIS

Background: Re-expansion of frozen-thawed blastocyst is considered as a significant indicator of its viability and implantation potential. Moreover, pre-vitrification artificial shrinkage/collapse was suggested to be associated with blastocyst post-warming performance and implantation potential. The combination of a time-lapse system recording in multiple time points and the development of an accurate method for calculating two-dimensional embryo areas, allows us to define re-expansion magnitude and speed. Herewith, we aimed to compare the blastocyst re-expansion speed with or without artificial collapse (AC) in order to assess its practical benefit. Moreover, we assessed the correlation between thawed blastocyst morphokinetic and pre-vitrified manipulation to blastocyst implantation potential.

Methods

Quantitative measurements determining re-expansion magnitude and kinetics were performed using combination of digital geometry tool and time-lapse system. Vitri-fied-warmed blastocyst transfer cycles were divided into two groups according to pre-vitrified manipulations; i.e. Control and Post-AC. Blastocysts were monitored for at least 2 hours post thawing. Re-expansion magnitude was calculated by accurate measurement of the collapsed blastocyst area divided by the area of the inner border of the zona pellucida, while the speed was calculated by the mean difference in the area measured in a 17 mins interval.

Results

Of the 58 blastocysts studied, the average magnitude of blastocyst re-expansion immediately after thawing was non-significantly lower in the AC group compared to the control groups (70.12% vs 77.1% respectively $P=0.12$). Two hours later, the AC group demonstrated the largest re-expansion progression yielding an average expansion rate of 93.6%, compared to 87.1%, respectively ($P=0.07$). Moreover, the average re-expansion speed was significantly faster for the AC group compared to the control (4.59% vs 2.89% $P=0.034$). Finally, AC group achieved significantly higher pregnancy rate (68.4% and 50% respectively, $P=0.03$). ROC analysis determined 3.39% as the optimal cutoff value for average re-expansion speed. Blastocysts transfer with a average re-expansion speed rate higher than 3.39% resulted in a non-significantly higher ongoing pregnancy rate.

Conclusions

Our study demonstrates the benefits of AC prior to freezing of thawed blastocyst expansion and implantation potential.

მორფოკინეტიკური ანალიზით დადასტურებული ინ ვიტრო ციკლების გამოსავლის გაუმჯობესება ბლასტოციტის მყისიერი გაყინვა-გამოღობის მეთოდის გამოყენებისას

გაყინულ-გამოღობილი ბლასტოციტის მოცულობის აღდგენა წარმოადგენს მისი სიცოცხლისუნარიანობისა და იმპლანტაციური პოტენციალის მნიშვნელოვან ინდიკატორს. უფრო მეტიც, არსებობს ვარაუდი, რომ ვიტრიფიკაციის წინ სწრაფი შეკუმშვა/კოლაფსი (Artificial collapse AC) ასოცირებულია გაღობის შემდგომ ბლასტოციტის ხარისხთან და იმპლანტაციურ პოტენციალთან. „თაიმ-ლაპს“ სისტემა ემბრიონის მოცულობის შეფასებასთან ერთად საშუალებას იძლევა, განისაზღვროს ბლასტოციტის მოცულობის აღდგენის სისწრაფე.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ბლასტოციტის მოცულობის აღდგენის სისწრაფის შეფასება სწრაფი შეკუმშვის/კოლაფსის (AC) მეთოდის გამოყენებით და მის გარეშე. გარდა ამისა, შესწავლილ იქნა კორელაცია გამოღობილი ბლასტოციტის მორფოკინეტიკასა და მის იმპლანტაციურ პოტენციალს შორის ვიტრიფიკაციამდე. ჩვენი კვლევა აჩვენებს გაყინვამდე ჩატარებული AC-ის სარგებელს გამღვავი ბლასტოციტის გაფართოებისა და იმპლანტაციური პოტენციალის შენარჩუნების თვალსაზრისით.



ALAIN RICO

Senior Global Market Development Manager
Clinical Sequencing Solutions

PREMIUM PREIMPLANTATION GENETIC TESTING SOLUTIONS FOR CONFIDENT ANALYSIS OF EMBRYO ANEUPLOIDY AND BEYOND

Infertility is a global issue, and genomics can help to resolve it. In 2023, according to World Health Organization, 1 in 6 people experience infertility, and complications increase with maternal age, leading to 5 million babies born via assisted reproduction. In this presentation, we will discuss the reproductive health solutions for genetic analysis available to help understanding the root cause of infertility and the risk of transmitting genetic disorders or cancer. Aneuploidies and other chromosomal aberrations in blastocyst embryos are common, even in young women, with only a very small percentage of aneuploid embryos surviving to birth. In women of advanced maternal age, the percentage of embryos with abnormal chromosomal status increases up to circa 80% at age 47. And the percentage of failed cycles follows the same trend, mostly due to failed implantation or miscarriage. Screening for abnormal chromosomal events is therefore key to help couples be fertile. In addition, current reproductive health solutions based on next-generation sequencing allow for combining preimplantation genetic analysis of aneuploidies with the analysis of monogenic disorders carriers and their impact on offspring. The same methodology can be applied to the analysis of cancer predisposition genes and fertility preservation in a context of cancer.

მაღალი ხარისხის პრეიმპლანტაციური გენეტიკური ტესტირების შედეგების სანდოობის ანალიზი ემბრიონის ანეუპლოიდიის და სხვა დარღვევებისთვის

უნაყოფობა წარმოადგენს გლობალურ პრობლემას, მისი მიზეზების დადგენაში შესაძლებელია გენების და ქრომოსომების გენეტიკური ტესტირების კვლევამ დიდი როლი შეასრულოს. ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის მონაცემების თანახმად, 2023 წელს 6-დან 1 ადამიანს აღენიშნებოდა უნაყოფობა, რომლის რაოდენობაც მატულობს დედის ასაკთან ერთად, რამაც თავის მხრივ განაპირობა, რომ დაახლოებით 5 მილიონი ახალშობილი დაიბადა რეპროდუქციის დამხმარე მეთოდების გამოყენებით. წინამდებარე პრეზენტაციაში განხილულია რეპროდუქციული ჯანმრთელობის სფეროში გენეტიკური ტესტირების მნიშვნელობა უნაყოფობის, ასევე გენეტიკური დარღვევების ან კიბოს გადაცემის რისკის ძირითადი მიზეზების დადგენაში. ანეუპლოიდია და სხვა ქრომოსომული აბერაციები ხშირია ემბრიონის ბლასტოციტის სტადიაზე, მათ შორის ახალგაზრდა ქალებშიც, თუმცა ანეუპლოიდიის მქონე ემბრიონების მხოლოდ მცირე ნაწილი სრულდება ცოცხლადშობადობით. მაღალი რეპროდუქციული ასაკის ქალებში, 47 წლისათვის პათოლოგიური ქრომოსომული სტატუსის მქონე ემბრიონის განვითარების პროცენტული წილი იზრდება და დაახლოებით 80%-ს აღწევს. იგივე ტენდენცია აღინიშნება წარუმატებელი ინ ვიტრო ციკლების დროსაც, რაც განაპირობებს წარუმატებელ იმპლანტაციას ან სრულდება აბორტით მცირე ვადაზე. შესაბამისად, პრეიმპლანტაციური ქრომოსომული სკრინინგი წარმოადგენს მნიშვნელოვან ტესტს წყვილების ფერტილობის ტესტირებისთვის. გარდა ამისა, რეპროდუქციული ჯანმრთელობის სფეროში არსებული საშუალებები, რომლებიც ეფუძნება ახალი თაობის სექვენირებას, იძლევა პრეიმპლანტაციური გენეტიკური ანალიზისა და მონოგენური დარღვევების მტარებლობისა და შთამომავლობაზე მისი გავლენის ანალიზის კომბინირების საშუალებას. იგივე მეთოდოლოგიის გამოყენება შესაძლებელია კიბოს წინასწარგანწყობის გენების ანალიზისა და კიბოს დროს ფერტილურობის შენარჩუნებისათვის.

ALEKSANDER KHELAIA MD

Associated Professor of European University, Tbilisi (GE)

Board member EAU Section of Urologists in Office (ESUO)

National Center of Urology Tbilisi, Georgia, GGRC senior andrologist

FERTILITY PRESERVATION IN MALE CANCER PATIENTS

The incidence of a cancer diagnosis in children and young adolescents is increasing. With better treatments, the number of young cancer survivors living through reproductive age is increasing. Fertility preservation of these men and women has become essential and needs to be discussed prior to the start of cancer treatment. 76% of men with cancer desired children in the future, including 77% of men who were childless when their cancer was diagnosed. Many cancer patients have articulated that their cancer experience would actually make them better parents!!!![1]. Advances in diagnostic techniques and treatment modalities with overall cure rates now approaching 90% [2]. Approximately 15% of men with newly diagnosed cancer are younger than 55 year, about 26% of them younger than 20 year [3]. Around 24,000 new cases of testicular cancer are diagnosed every year in Europe. It is the most common cancer in men younger than 45 year, accounting for 17% of all cancers occurring in men below that age [4]. Every year in USA cancer is diagnosed in over 9000 males between 15 and 35 years of age and in over 4000 children under the age of 15 [5]. Before starting any cancer therapy oligozoospermia is more often seen than in healthy men – patients with testicular cancer in 28%, in 25% with Hodgkin's lymphoma, in 57% with leukemia and 33% with gastrointestinal malignancies [6]. With Hodgkin's disease semen abnormalities were detected in 47-67% of patients. There were no correlation between semen abnormalities and disease stage or systemic symptoms [7]. It is universally accepted that all cancer treatment options can negatively impact fertility. Normal spermatogenesis and sex hormone production may be disrupted by radiotherapy, chemotherapy, stem cell transplantation, and surgery. While each of these treatment options has different risks and benefits, patients

should receive careful explanations of the impact, they may have on future fertility [8]. Radiation therapy has been utilized in the treatment of many cancers including prostate, bladder, penile, testicular, and rectal cancer. Radiotherapy is one of the oldest forms of cancer treatment and its delivery has changed drastically from its inception by decreasing its associated morbidity. For example, radiation delivery has improved drastically in the treatment of prostate cancer. Initial modalities included conventional external beam radiotherapy and have since improved to lessen scatter radiation with 3-dimensional conformal radiotherapy and most recently, intensity-modulated radiotherapy. Despite these advances, radiation therapy can still have irreversible effects on testicular function and fertility primarily. Similarly, even with a dose fractionation schedule, semen parameters may be affected. Despite smaller single doses of radiation administered in multiple treatments, some authors have even reported worse semen parameters with fractionated radiation [9]. The testis is one of the most sensitive organs in the body to radiation because of the rapidly dividing germinal epithelium. Immature spermatogonia are most sensitive to radiation injury, while Leydig cells are more resilient to doses as high as 20 Gy. When Leydig cell damage occurs, testosterone production decreases resulting in a concomitant increase in LH levels. Radiation-induced testicular dysfunction occurs in a dose-dependent fashion. Small doses as low as 0.1 Gy can affect the histological shape and number of spermatogonia, while exposure to 2-3 Gy leads to a significantly altered number of spermatids. Similarly, a dose-dependent relationship is seen with regards to sperm concentration within the ejaculate. Radiation doses less than 0.8 Gy could lead to oligospermia, 0.8-2 Gy could lead to transient azoospermia and doses greater than 2 Gy could lead to irreversible azoospermia. Damage to spermatogenesis could result either from direct radiation to the testis or scatter radiation used in the treatment of cancers below the diaphragm. The testes may receive as much as 18.7% of the administered radiation in pelvic cancers, with rectal cancer being amongst the highest scatter doses to the testes. On average, return to pre-radiation semen parameters can be seen within 10-24 months; however, a prolonged recovery is seen with larger doses of radiation [10]. Chemotherapeutic agents have deleterious effects on spermatogenesis. Similar to radiation therapy, Leydig cells may incur damage following chemotherapy resulting in subsequent hypogonadism. However, with advances in chemotherapy delivery, side effects have been minimized using synergistic agents at lower toxic doses but a risk of infertility is still present. The extent of gonadal damage is largely dependent on the type, the age of the patient, and the extent of the chemotherapeutic agent administered. For certain cancers, combination chemotherapies are the mainstay of treatment; for instance, common regimens include MOPP (mechlorethamine, oncovin/vincristine, procarbazine and prednisone) for Hodgkin's disease, MVAC (methotrexate, vinblastine, adriamycin and cisplatin) for bladder cancer, and R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone) for non-Hodgkin's lymphoma. MOPP causes azoospermia in 90% of men up to 4 years after their treatment regimen as well as increased rates of aneuploidy. The combination of bleomycin, etoposide, and cisplatin (BEP) commonly used in testicular cancer was found to have increased sperm chromosomal anomalies and sperm aneuploidy was seen with NOVP (novantrone/mitoxantrone, oncovin/vincristine, vinblastine and prednisone) chemotherapy. The combination of chemotherapy while working synergistically on cancer cells also has a detrimental impact on the rapidly dividing germinal epithelium of the testis and patients must be counseled on the risks of permanent

azoospermia following treatment. The only established method to secure fertility in male cancer patients before gonadotoxic therapy is semen cryopreservation, which in time can be used for assisted reproduction techniques (ART). Lack of information about fertility preservation – only 26 % oncologists and 38% of haematologists systematically documented discussions about sperm banking with male cancer patients[11]!!! Seattle Children’s hospital experience – the rates of sperm banking were compared before and after implementation of this method, with eightfold increase (from 8% to 68%) in the proportion of adolescents and young adults males who banked sperm in the 12 month period after implementation [12]. Sperm Cryopreservation and it’s Subsequent utilization for the treatment of infertility – Pacey et al. reported the utilization rates of banked sperm as very low (< 10%) and the majority of samples were kept for many years without being used [13]. “Safety time” for sperm DNA before attempt pregnancy – “safety time” only grade C recommendation, based on level IV evidence. The only available guidelines on this matter have been put by the European Society for Medical Oncology (ESMO), which recommends deferring childbearing for at least 12 months in all male and female patients after cancer therapy [14]. No evidence to suggest that the off-spring of post-cancer treatment patients are at increased risk of congenital anomalies or malignancies.

Conclusion: Male factor infertility is a known side effect of cancer therapies. While the precise impact of cancer therapy on fertility is dependent largely on the therapeutic regimen, most cancer treatment modalities will undeniably have a detrimental effect on male reproductive potential. Because men are living longer following a cancer diagnosis due to improved cancer diagnostics and therapeutics, the option for fertility preservation must be discussed at the time of diagnosis. All patients should be thoroughly educated about the impact of treatment on their reproductive capacity and provided with ample resources regarding preserving their future fertility potential. Interested patients should be directed to a specialist in fertility preservation.

When patient’s fertility potential was secured, helped them in the emotional battle against cancer [15].

References

1. Schover L.R., Lipshultz L.I. et al. Knowledge and experience regarding cancer, infertility and sperm banking in younger male survivors. *J Clin Oncol* 2002;20:1880 – 89.
2. Schrader M. et al. The impact of chemotherapy on male fertility: a survey of the biologic basis and clinical aspects. *Reprod Toxicol* 2001;15:611-17
3. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Kaatsch P, Berrino F, Coebergh JW, ACCIS Scientific Committee. Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCIS project): an epidemiological study. *Lancet* 2004;364:2097-105.
4. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.
5. Schrader M. et al. The impact of chemotherapy on male fertility: a survey of the biologic basis and clinical aspects. *Reprod Toxicol* 2001;15:611-17
6. Chung K, Irani J, Efymow B, Blasco L, Patrizio P. Sperm cryopreservation for male patients with cancer: an epidemiological analysis at the University of Pennsylvania. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;113 (Suppl 1):S7-11.

7. Agarwal A, Allamaneni SS. Disruption of spermatogenesis by the cancer disease process. J Natl Cancer Inst Monogr 2005;34:9-12
8. Holoch P, Wald M. Current options for preservation of fertility in the male. Fertil Steril. 2011;96:286-90.
9. Bekelman JE, Mitra N, Efstathiou J, Liao K, Sunderland R, Yeboa DN, et al. Outcomes after intensity-modulated versus conformal radiotherapy in older men with nonmetastatic prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011;81:e325-34.
10. Hermann RM, Henkel K, Christiansen H, Vorwerk H, Hille A, Hess CF, et al. Testicular dose and hormonal changes after radiotherapy of rectal cancer. Radiother Oncol. 2005;75:83-8.
11. Gilbert E, Adams A, Mehanna H, Harrison B, Hartshorne GM. Who should be offered sperm banking for fertility preservation? A survey of UK oncologists and haematologists. Ann Oncol 2010
12. Shnorhavorian M., et al. Creating a standardized process to offer the standard of care: continuous process improvement methodology is associated with increased rates of sperm cryopreservation among adolescent and young adult males with cancer. J Pediatr Hematol Oncol 2012; 34:e315-19
13. Pacey Monitoring fertility (semen analysis) by cancer survivors who banked sperm prior to cancer treatment, Human Reproduction, vol. 27, no. 11, pp. 3132-3139, 2012
14. Pentheroudakis G, Orecchia R, Hoekstra HJ, Pavlidis N. ESMO Guidelines Working Group. Cancer, fertility and pregnancy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010; 21 (suppl 5): pp. 266 – 73.
15. K. Saito, K. Suzuki, A. Iwasaki, Y. Yumura, and Y. Kubota, "Sperm cryopreservation before cancer chemotherapy helps in the emotional battle against cancer," 2005. Cancer, vol. 104, no. 3, pp. 521-524

შვილოსნობის შენარჩუნება ონკოლოგიური დიაგნოზის მქონე მამაკაცებში

შვილოსნობის უნარის შენარჩუნება რეპროდუქციული მედიცინის ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი მიმართულებაა. იგი ბოლო წლებში განსაკუთრებით განვითარდა და მოთხოვნადი გახდა, ამავდროულად მკვეთრად გაიზარდა ონკოლოგიური დაავადებების პრევალენტობა ბავშვებსა და ახალგაზრდებში. მამაკაცების 76%-ს ვისაც დაუდგინდა ონკოლოგიური დაავადება, სურს ყავდეს შვილი. ასევე მრავალი პაციენტი აღნიშნავს, რომ ონკოლოგიასთან ბრძოლის გამოცდილება მათ უკეთეს მშობლად აქცევს! ონკოლოგიური დაავადებების ადრეული დიაგნოსტიკის და მკურნალობის მიღწევები განაპირო-

ბებს საერთო გადარჩენის დაახლოებით 90%-ს. მამაკაცების 15%, ვისაც უდასტურდება ონკოლოგია 55 წელზე ახალგაზრდაა, ხოლო მათგან 26% 20 წლისაც კი არ არის. ონკოლოგიური დაავადებების დროს, ჯერ კიდევ სპეციალური მკურნალობის დაწყებამდე სპერმატოგენეზის დარღვევა ფიქსირდება 28% სათესლე ჯირკვლის კიბოს დროს, 57% ლეიკემიის დროს და ა.შ. არ იკვეთება პირდაპირი კორელაცია სპერმატოგენეზის დარღვევის ხარისხს და ნოზოლოგიის სახის ან სტადიას შორის. საყოველთაოდ მიღებული აზრია, რომ ონკოლოგიური დაავადებების მკურნალობა უარყოფით გავლენას სპერმატოგენეზის პროცესზე. ერთადერთი გამოსავალი შვილოსნობის შესანარჩუნებლად არის სპერმის კრიოპრეზერვაცია, რაც შემდგომში საჭიროების შემთხვევაში შესაძლებელია გამოყენებულ იქნას დამხმარე რეპროდუქციული ტექნოლოგიების დროს. სამწუხაროდ, მწირი ინფორმაცია ამ ტექნოლოგიებზე განაპირობებს იმ ფაქტს რომ ონკოლოგების მხოლოდ 26% და ჰემატოლოგების 38% პაციენტებს სისტემატურად ურჩევს სპერმის კრიოპრეზერვაციას. მსგავსი მიდგომის დანერგვამ, მხოლოდ ერთი კლინიკის მაგალითზე 8-ჯერ გაზარდა მოთხოვნილება სპერმის კრიოპრეზერვაციაზე. შესაბამისად, ყველა პაციენტი სრულად უნდა იქნას ინფორმირებული და დროულად მოხდეს სპერმის კრიოპრეზერვაცია. შვილოსნობის პოტენციალის შენარჩუნება პაციენტს ეხმარება ონკოლოგიურ დაავადებასთან ემოციურ ბრძოლაში.

Prof. Dr hab. n. med. ANDRZEJ MILEWICZ

University of Medicine, Wrocław, Poland

THYROID FUNCTION AND REPRODUCTION

The thyroid hormones affect the female reproductive organ, in combination with FSH, triiodothyronine enhances granulosa cell proliferation and inhibits granulosa cell apoptosis by the protein kinase B pathway. Thyroid hormones receptor are expressed in endometrium and proved that thyroid hormones influence endometrial function. Transcripts required for thyroid hormone synthesis and metabolism such thyroid peroxidase, thyroglobulin, 5 deiodinase type 2 were identified in human endometrium suggesting possible thyroid hormones production. TSH significantly upregulates leukemia inhibitory factor expression in endometrial cell cultures, what suggesting a potential role of TSH in the implantation process. For that reason we can expect reproduction disturbances in case of thyroid disorders. In hypothyroidism we can expect decrease of serum estradiol, SHBG, increase of prolactin and androstenedione as well as impaired GnRH secretion what cause of menstrual irregularities and anovulation. The L-thyroxine is the first choice therapy and very successful. Study on the prevalence of subfertility in women with hyperthyroidism are limited most are uncontrolled, retrospective and small size. The prevalence of primary or secondary infertility associated with hyperthyroidism has been described to be 0,9-5,8%. In hyperthyroidism in first trimester of pregnancy PTU and I second trimester MMI therapy is recommended. It is not contraindication to breast feeding in women treated with hypo – and hyperthyroidism.

THYROID FUNCTION AND FERTILITY IN WOMEN

Abstract

Thyroid hormones, by affecting prolactin and sex hormone-binding globulin levels, as well as oocyte maturation, significantly affect reproductive function in women. Subclinical or overt hypothyroidism is most common, and hyperthyroidism is less common. Approximately 10% of women show immunological thyroid disorders with increased antibody levels. There is no conclusive data that hyperthyroidism is accompanied by fertility disorders. Hypothyroidism in pregnancy is a factor in its risk, as therapy in the first trimester is proposed propylthiouracil, while thiamazole is recommended in the second and third trimesters due to its hepatotoxic effects. Breastfeeding should take place immediately after taking the drugs and 3 hours before the next feeding. Hypothyroidism is accompanied by abnormalities in monthly bleeding and ovulation and is the most common cause of fertility and pregnancy disorders, especially when accompanied by elevated levels of anti-TPO antibodies. Medications used to treat hypothyroidism are not contraindicated for breastfeeding during pregnancy, and screening tests in the form of TSH, FT4 and anti-TPO determination are recommended for women planning pregnancy and who are pregnant.

Key words: thyroid, fertility, pregnancy, hyperthyroidism, hypothyroidism

Introduction

Thyroid hormones are essentials for proper development and differentiation of all cells of the human body also effect the female reproductive organ. Directly affecting the ovary and endometrium during the luteal phase as well as the trophoblast and placenta via the TH receptors (TRs): TRa1, TRa2, and TRb1. (1, 2, 3)

In combination with FSH, triiodothyronine enhances granulosa cell proliferation and inhibits granulosa cell apoptosis by the protein kinase B pathway. Leukemia inhibitory factor (LIF) is involved in the embryo implantation process and expressed in the mid-secretory endometrium. TSH significantly upregulates LIF expression in endometrial cell cultures, suggesting a potential role of TSH in the implantation process. (1, 2, 3)

Thyroid hormones also by regulating the secretion of prolactin and probably kisspeptin, which, in turn, affect pulsatile gonadotropin-releasing hormone secretion and hypothalamic-pituitary-gonadal axis function.

Also it was shown that thyroid hormones stimulating the synthesis of SHBG what have influence on free sex hormones levels (1, 2, 3)

For that reason we can expect that in women of reproductive age thyroid dysfunction and/or autoimmunity have independently been associated with adverse fertility and pregnancy outcomes, in the case of spontaneous conception or after assisted reproductive technology (ART). (1, 2, 3)

How pregnancy affects thyroid function, estrogen stimulates the synthesis of thyroxine-binding globulin (TBG), which causes a decrease in free thyroxine (FT4) and free triiodothyronine (FT3). In response, TSH secretion increases and FT4 and FT3 synthesis physiologically increases, and the size of the thyroid gland increases. At the same time, it is important to remember

the thyrotropic effect of β hCG. The concentration of hCG increases in the first trimester and peaks around the 10th week of pregnancy. It can cause TSH suppression, which is sometimes misinterpreted as hyperthyroidism. The thyrotropic effect of β hCG leads to pregnancy-related transient thyrotoxicosis in only about 2% of patients. At the same time, the peripheral metabolism of thyroid hormones is altered to maintain homeostasis and ensure the proper supply of maternal thyroid hormones to the fetus. When the availability of thyroxine decreases, the activity of 5'-deiodinase type 2 in the placenta increases in order to maintain a sufficiently high concentration of triiodothyronine in the placenta. In turn, 5'-deiodinase type 3, which converts thyroxine to the inactive reverse of triiodothyronine and inactivates triiodothyronine, protects against excess thyroxine. (1, 2, 3)

Hyperthyroidism and Fertility Disorders and Pregnancy

In hyperthyroidism, serum concentrations of sex hormone binding globulin (SHBG) and estradiol increase compared to pregnant women with normal thyroid function. This is associated with increased conversion of androgens to estradiol and estrone and increased secretion of LH. This is accompanied by an increased risk of miscarriage. It has been shown that lowered TSH in pregnant women is more often accompanied by elevated antibody levels compared to women with lowered TSH who are not pregnant. (6) Menstrual cycle abnormalities in women with hyperthyroidism occur in 65% compared to 17% of the healthy population. (7) Hypomenorrhea, polymenorrhea, oligomenorrhea and hypermenorrhea are the most common menstrual abnormalities. Endometrial biopsy results indicate that most women with hyperthyroidism maintain ovulatory cycles. (8) In women with hyperthyroidism in pregnancy, we can expect a number of complications like Preeclampsia: OR 1. 78, Preterm birth: OR 1. 81 and Intensive care unit admission OR 2. 08 Superimposed preeclampsia OR 3. 64 (1, 2, 3)

How to diagnose hyperthyroidism in pregnancy? Taking into account the previously described changes in TSH under the influence of HCG in the first trimester, the diagnosis of hyperthyroidism should include the determination of FT4 and FT3 levels, because only elevated levels of these hormones with low TSH are the basis for initiating therapy for hyperthyroidism. Due to the passage of antithyroid drugs through the placenta, subclinical hyperthyroidism is not an indication for pharmacotherapy in pregnancy, as the risks of antithyroid drugs outweigh the benefits. To determine the etiology of hyperthyroidism, it is recommended to measure the level of antibodies to the receptor for TSH (TRAb). Determination of antibody levels is also recommended in cases of fetal tachycardia or the presence of goiter. The finding of more than fivefold elevation of TRAb levels is associated with the risk of fetal or neonatal hyperthyroidism (1, 2).

The most common cause of hyperthyroidism in pregnancy is Graves-Basedow disease. The differential diagnosis should include gestational thyrotoxicosis, gestational trophoblastic disease, subacute thyroiditis and excess exogenous thyroid hormones. Rare causes include ovarian goiter and secondary hyperthyroidism due to a pituitary tumor.

Treatment of hyperthyroidism in pregnancy is based solely on pharmacotherapy excluding the "block and replace" method. Radioiodine treatment is absolutely contraindicated. In the first trimester, propylthiouracil (PTU) is used. Due to the hepatotoxic effects of PTU, treatment in the second and third trimesters is continued with thiamazole. The therapeutic goal is to maintain FT4

and FT3 levels in the upper range of reference values. Initially, it is recommended to monitor therapy every 2 weeks, and after reaching euthyroidism every 2-4 weeks. During PTU treatment, liver enzymes and white blood cell counts should be monitored. Iodine prophylaxis is not contraindicated in hyperthyroidism in pregnant women. At a dose of methimazole ≤ 20 mg/day and PTU ≤ 300 mg/day, breastfeeding is not contraindicated. The drugs should be administered immediately after feeding, with an interval of 3 hours before the next feeding. (1, 2)

Hypothyroidism and Fertility Disorders and Pregnancy

Hypothyroidism is accompanied by an increased risk of fertility disorders and complications during pregnancy (1, 2, 9). These are a consequence of hormonal changes in the form of a decrease in metabolic clearance of androstenedione and estrone and changes in SHBG levels leading to a decrease in testosterone and estradiol, with an increase in the free fraction of these hormones. The stimulatory effect of LH on TRH secretion and an increase in prolactin levels have also been shown in hypothyroidism. Elevated prolactin levels lead to ovulation disorders, corpus luteum insufficiency with low progesterone secretion in the luteal phase of the cycle. (1, 2, 3). Menstrual cycle disorders occur in 25-60% of women with hypothyroidism in relation to 10% of the healthy population, the most common is oligomenorrhea. There is no clear opinion on subclinical hypothyroidism vs. fertility disorders, which is partly related to the different TSH cutoff values and the lack of prospective studies. A retrospective study in Denmark involving 11, 254 women showed an increase in fertility disorders in subclinical hypothyroidism diagnosed at TSH levels below 3.7 mIU/ml (10).

Analyzing the results of many papers, it is suggested that a TSH value below 4.0 mIU/l may be a risk factor for fertility disorders. (1, 2) A very important factor that disrupts fertility is autoimmune thyroid disorders which occur in about 10% of women. Many studies have shown that the presence of antibodies in euthyroid women was associated with fertility disorders. (1, 2) Elevated levels of anti-TPO antibodies are considered the most sensitive test for evaluating autoimmune disorders, it should be mentioned the presence of autoimmune thyroid disorders is a risk factor for miscarriages and premature births as well as in pregnancies achieved by ART. (1, 2). Overt hypothyroidism in pregnancy is diagnosed with TSH values above 2.5 mIU/ml and decreased FT4 or TSH above 10.0 mIU/ml regardless of FT4 values. In contrast, subclinical hypothyroidism is diagnosed with TSH values of 2.5 – 10.0 mIU/ml and normal FT4 levels. For women planning pregnancy, it is suggested to obtain TSH values below 2.5 mIU/ml, preferably around 1.0 mIU/ml. In order to achieve a TSH level of 2.0-2.5 mIU/ml, it is advisable to administer L-thyroxine, especially if an elevated titer of anti-TPO antibodies is found. Once pregnancy is achieved, the dose of L-thyroxine should be increased by 30-50%. TSH level at this time should be checked every 4 weeks. After delivery return to the starting dose and check TSH every 4-6 weeks. The use of L-thyroxine is not a contraindication to breastfeeding. (1, 2)

In summary, in a woman who is planning pregnancy or is pregnant to assess thyroid function, TSH, FT4 and FT3 determination should be performed, if hypothyroidism is shown, anti TPO antibody level should be determined, and in case of hyperthyroidism TRAb. In case of hyperthyroidism and pregnancy, you can use drugs according to the recommendations discussed above, in case of hypothyroidism there is no contraindication to the use of drugs during pregnancy.

Bibliography

1. Mata MAS et al Thyroid hormone resistance: Multicentric Case Series Study. Best Practice&Research Clinical Endocrinology&Metabolism 2020, vol. 34 (4)101378
2. Hubalewska-Dydejczyk A et al. Thyroid disorders in pregnancy guidelines of Polish Society of Endocrinology Endokrynologia Polska 2021, 72 (5):425
3. Hubalewska-Dydejczyk et al. Thyroid disease and fertility disorders Endokrynologia Polska 2022, 73 (4):645
4. L. K. Millar et al. Low birth weight and preeclampsia, in pregnancies complicated by hyperthyroidism Obstet Gynecol, 84 (1994), pp. 946-949
5. G. E. Krassas, K. et al. Thyroid function and human reproductive health Endocr Rev, 31 (2010), pp. 702-755
6. K. Poppe et al. Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women Thyroid, 12 (2002), pp. 997-1001
7. G. E. Krassas et al. Menstrual disturbances in thyrotoxicosis Clin Endocrinol, 40 (1994), pp. 641-644
8. S. H. Sturgis et al. The menstrual pattern in thyroid disease. J Clin Endocrinol Metab, 12 (1952), pp. 846-855
9. E. Van den Boogaard et al. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. Hum Reprod Update, 17 (2011), pp. 605-619
10. A. D. Feldthusen et al. Impaired fertility associated with subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity: the Danish General Suburban Population Study. J. Pregnancy (2015), p. 132718

ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქცია და ფერტილობა

ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონები გავლენას ახდენს ქალის რეპროდუქციულ ორგანოებზე. FSH-თან ერთად ტრიიოდთირონინი ზრდის საკვერცხეებში გრანულოზური უჯრედების პროლიფერაციას და თრგუნავს მათ აპოპტოზს ფერმენტ B პროტეინგინაზას საშუალებით. ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონებისადმი მგრძნობიარე რეცეპტორები ასევე წარმოდგენილია ენდომეტრიუმშიც და დადასტურებულია, რომ ისინი გავლენას ახდენენ ენდომეტრიუმის ფუნქციაზე. ტრანსკრიპტაზული ფერმენტები, როგორებიცაა თირეოპეროქსიდაზა, თირეოგლობულინი, 5 დეიოდინაზა ტიპი 2, რომლებიც აუცილებელია ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონების სინთეზისა და მეტაბოლიზმისთვის, იდენტიფიცირებულია ადამიანის ენდომეტრიუმში, რაც მიუთითებს ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონების შესაძლო პროდუქციაზე სამვილოსნოს ლორწოვან გარსში. TSH მნიშვნელოვნად ზრდის

ლეიკემიის მაინჰიბირებელი ფაქტორის ექსპრესიას ენდომეტრიუმის უჯრედებში, რაც მიუთითებს იმპლანტაციის პროცესში TSH-ის შესაძლო როლზე. აქედან გამომდინარე, ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციის დარღვევისას შესაძლოა ველოდოთ დარღვევებს ფერტილობის მხრივაც. ჰიპოთირეოზის დროს მოსალოდნელია შრატში ესტარდიოლისა და სექს ჰორმონ შემაკავშირებელი გლობულინის (SHBG)-ის დონის დაქვეითება, პროლაქტინისა და ანდროსტენედიონის დონის მომატება, ასევე გონადოტროპინ რილიზინგ ჰორმონის (GnRH-ის) სეკრეციის დარღვევა, რაც იწვევს არარეგულარულ მენსტრუალურ ციკლსა და ანოვულაციას.

L-თიროქსინი წარმოადგენს პირველი რიგის და გავრცელებულ სამკურნალო საშუალებას. ჰიპოთირეოზის მქონე ქალებში კვლევები, რომლებიც მიუთითებენ ფარისებრი ჯირკვლის როლზე უნაყოფო ქალებში, მცირეა, მათი უმეტესობა არაკონტორილირებადი, რეტროსპექტრული კვლევების სახითაა წარმოდგენილი. ჰიპოთირეოზთან ასოცირებული პირველადი ან მეორადი უნაყოფოების სიხშირე შეადგენს 0,9-5,8%-ს.

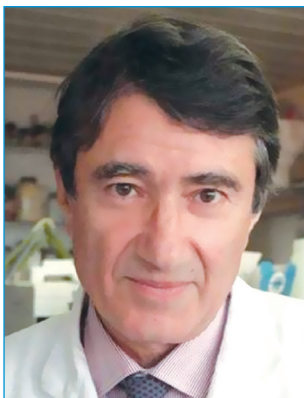
ჰიპეოთირეოზის დროს ორსულობის პირველ ტრიმესტრში რეკომენდებულია პროპილ-თიოურაცილით მკურნალობა, აღნიშნული პრეპარატი ასევე არ წარმოადგენს ძუძუთი კვების უკუჩვენებას.

ARCHIL KHOMASURIDZE

Professor

Department of Reproductology and Obstetrics-Gynecology, Head of the Department

MIFEPRISTONE: THE GEORGIAN EXPERIENCE



Etienne-Emile Baulieu

In October, 1981 when the consulting endocrinologist of the pharmaceutical company Roussel-Uclaf Dr Etienne-Emile Baulieu, together with the gynecologist from Geneva Dr Walter Herman carried out the first clinical trials of the compound N 38486 or RU-486, synthesized in the same company by chemist Georges Teutsch and indicated for medical abortion, of course he did realized the level of his breakthrough, but as the matter, of fact the new possibilities of the medicine were revealed during the next years.

But before recognition of those possibilities, from the first days of creation of the preparation, it has an unequal combat for many years, which continues until now and an active participants of which, on the mifepristone's side, are the Zhordania Institute and myself.

Despite the fact, that more, than 10 000 French women had used mifepristone together with prostaglandin for pregnancy termination by 1987 and the preparation officially was registered in France on 23, September, 1988, on background of antiabortion protest, by decision of the owner of 54, 5 % of shares of Russel-Uclaf, the Hoechst company, mifepristone or the "Abortion pill", as it was undeservedly called by that period of time, the compound was withdrawn from distribution. But the French government, and especially the Minister of Health Cloude Evin had forced the company to return the medicine to French women. Their verdict was the following:

“I could not permit the abortion debate to deprive women of a product that represents medical progress. From the moment Government’s approval for the drug was granted, RU-486 become moral property of women, not just the property of a drug company”. Following use by 34 000 women in France from April, 1988 to February, 1990, of mifepristone distributed free of charge, Roussel-Uclaf began selling Mifegyne (mifepristone) to hospitals in France in February, 1990, at a price (negotiated with the French government) of \$ 48 per 600 mg dose.

Mifegyne was subsequently approved in Great Britain on July 1, 1991, and in Sweden in September, 1992, but until his retirement in late April, 1994, Hoechst AG chairman Wolfgang Hilger, a devout Roman Catholic, blocked any further expansion in availability. On May 16, 1994, Roussel-Uclaf announced, that it was donating without remuneration all rights for medical uses of mifepristone in the U. S. to the Population Council, which subsequently licensed mifepristone to Danco Laboratories, a new single product company immune to antiabortion boycotts, which won FDA approval as Mifeprex on September 28, 2000.

On April 8, 1997, after buying the remaining 43, 5% of Russel-Uclaf stock in early 1997, Hoechst AG (\$ 30 million annual revenue) announced the end of its manufacture and sale of Mifegyne (\$ 3. 44 million annual revenue) and the transfer of all rights for medical uses of mifepristone outside of the U. S. to Exelgyn S. A. a new single product company immune to antiabortion boycotts, which’s CEO, was former Roussel-Uclaf CEO Edouard Sakis. In 1999, Exelgyn won approval of Mifegyne in 11 additional countries and in 28 more countries over the following decade.

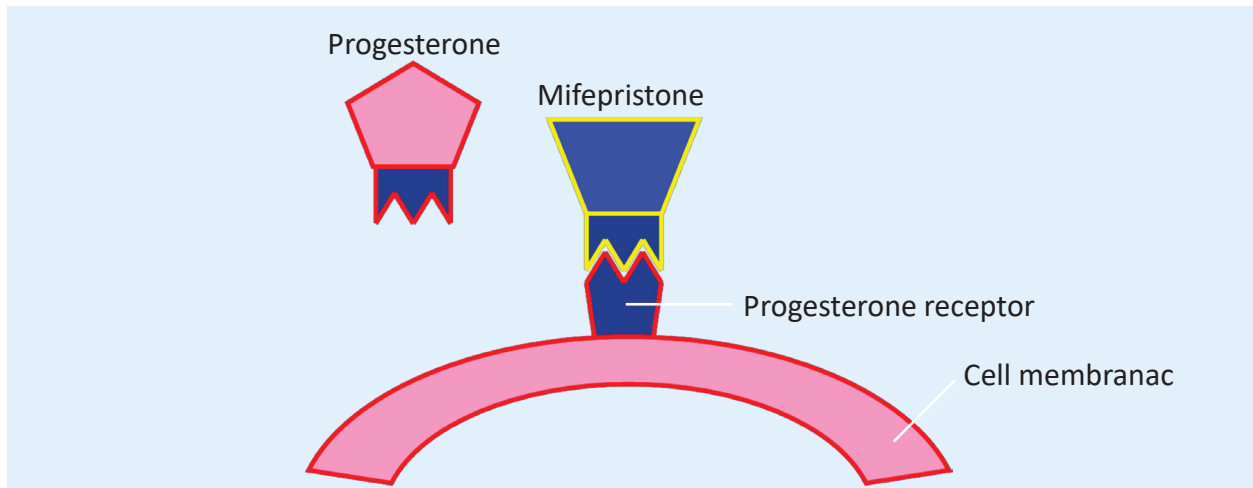


Mifepristone Approval

1988 China France	1999 Austria Belgium Denmark	2000 Norway Russia Taiwan	2002 Azerbaijan Belarus Georgia	2003 Estonia
1991 UK	Finland Germany Greece	Tunisia Ukraine us	India Latvia Uzbekistan Vietnam	2004 Guyana Moldova
1992 Sweden	Israel Luxembourg Netherlands Spain Switzerland	2001 New Zealand South Africa		2005 Albania Hungary Mongolia

Unrighteous nicknaming of mifepristone as “Abortion pill”, was proved by following years, when it was found out, that the compound can not only terminate pregnancy, but it is able to do anything not needing progesterone or when it’s regulated decrease is needed. Mifepristone exercises this unique way – by temporary “occupying” of progesterone receptors and it do not influence the hormone’s secretion.

Mechanism of Mifepristone’s action



The last 30 years have demonstrated, that mifepristone can be successfully used for oral contraception, as well as for treatment of myomas, endometriosis, depression, glaucomas, meningiomas, breast, ovarian and prostate cancers and Cushing Syndrome.

The effectiveness of mifepristone in HIV treatment complex was found out not long ago.

HIV and Mifepristone



Alongside with everything said, we’ve revealed the mifepristone’s efficacy not only for II and III trimester pregnancy termination (by medical indication), but for painkilling before and during physiologic labor by it’s fantastic ability of cervical maturation.

I’ve been involved in the struggle for “rights” of mifepristone and it’s introduction into practice since 1982, when I used to live in Soviet Capital Moscow. It was period of inquisition for repro-



ductology and contraception. Despite of it, I've managed to carry out the first in Soviet history vacuum aspiration procedure for abortion in 1981 and used smuggled mifepristone for the first medical abortion in 1984.

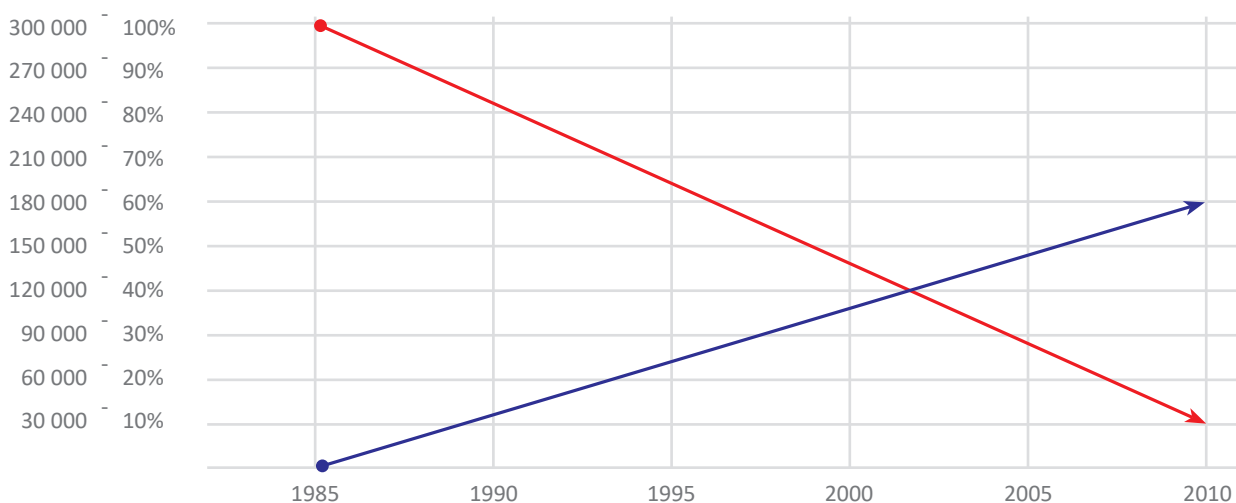
I've done the same for Georgia in 1985, when I was transferred to live and work there as a General Director of Zhordania Institute of Human Reproduction, the oldest establishment of this type in the World.

It was very difficult and even dangerous period for the person of my profession, since it was to time of rage of powerful mafia of "abortion makers", the combat against which can be compared with struggle against Latin American drug makers.

As you see, I've survived, as well as the Zhordania Institute. Anyway, in Georgia (with population 5 million), where 300 000 abortions (on 100 000 labors) were carried out annually and the contraception index was 0%, now we've only 15 000 registered abortions and the prevalence modern contraception exceeded 60% (the biggest and quickest "jump" in the history of contraception).

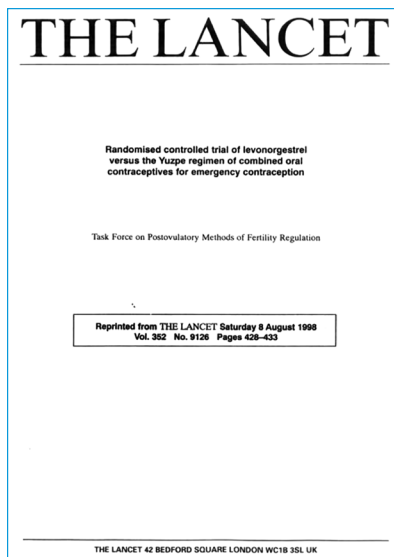
Of Course mifepristone has occupied it's deserved position in the process above and it is de-facto used in Georgia since 1988. The official registration was carried out in 2002.

Abortion and Contraception in Georgia

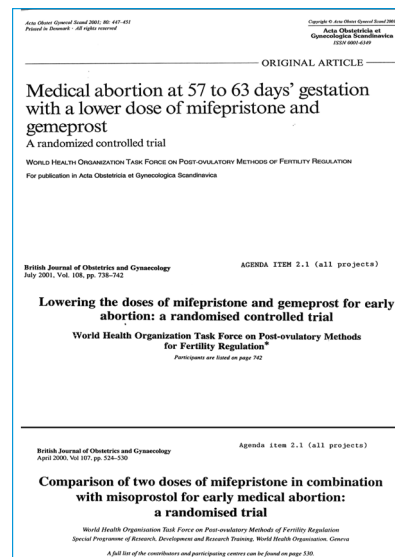




Registration of Mifepristone in Georgia



Some publication on Mifepristone



For the period up to now mifepristone has been used by more than 80 000 patients for different purposes. This figure is colossal for the small country like Georgia. It is worth to note, that Georgia belongs to the very small number of countries, where the compound is officially recommended not only for I trimester abortion, but for II and III trimester pregnancy termination (for medical indications), as well as for monitoring of physiological labor (cervical maturation), intrauterine surgery, contraception, treatment of myomas and endometriosis.

Needless to say, that I do not intend and also it's beyond my abilities to surprise anybody from this audience by the results of basic science investigations on mifepristone, in spite of the fact, that we, as the acting WHO Collaborating Centre, have carried out 10 multicenter, randomized, double-blind studies under the WHO auspices and the results – were published in the impact-factor journals like Lancet, BJOG, Acta Medica Scandinavica etc.

The reason of my communication is: 1) To exchange our experience on mifepristone; 2) To prove, that mifepristone is the new era in turbulently developing reproductology.

I'll not disturb you by details of our investigations and I'll demonstrate the practical conclusions only.

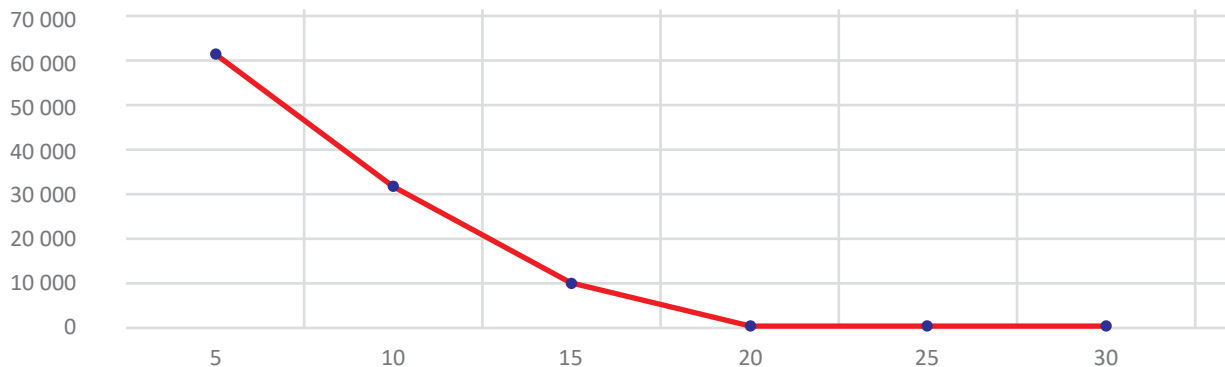
Mifepristone for I Trimester Abortion

1) 600 mg of mifepristone is not needed for the termination of pregnancy up to 12 weeks. It is absolutely enough 200-400 mg of mifepristone + 800 mg misoprostol (better, vaginally). The preparation dose increases by pregnancy duration;

2) The efficacy of mifepristone + misoprostol procedure for I trimester pregnancy termination is almost 98% (higher than traditional abortion and vacuum – aspiration procedure);

3) The β -chorionic gonadotropin concentration comes back to non-pregnant norm not later, than 28 days after medical abortion. This test should be routine to avoid “trophoblastic” nuisances and the necessity of diagnostic biopsy.

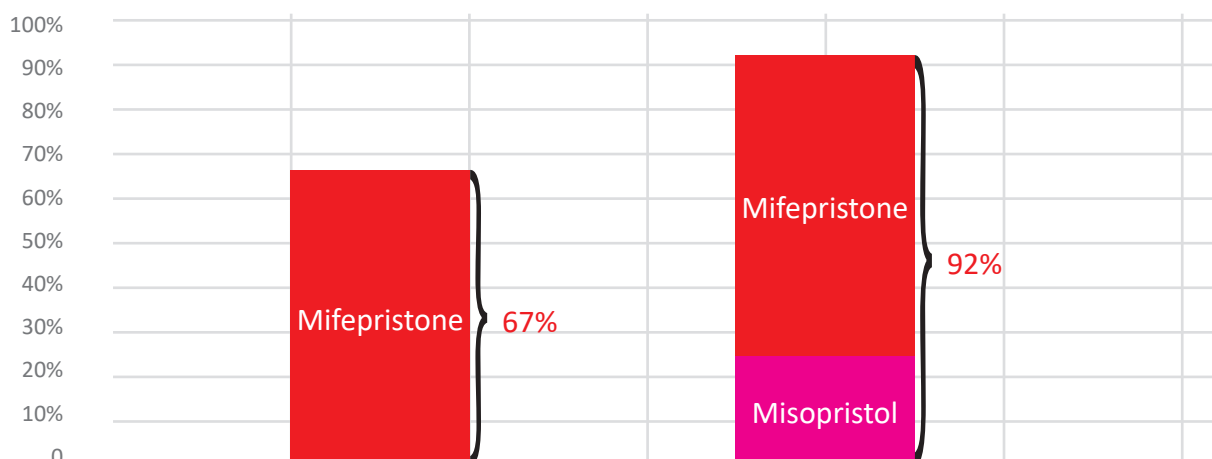
Secretion of β -Choriogonine after First Trimester Medical Abortion



Mifepristone for II Trimester Abortion

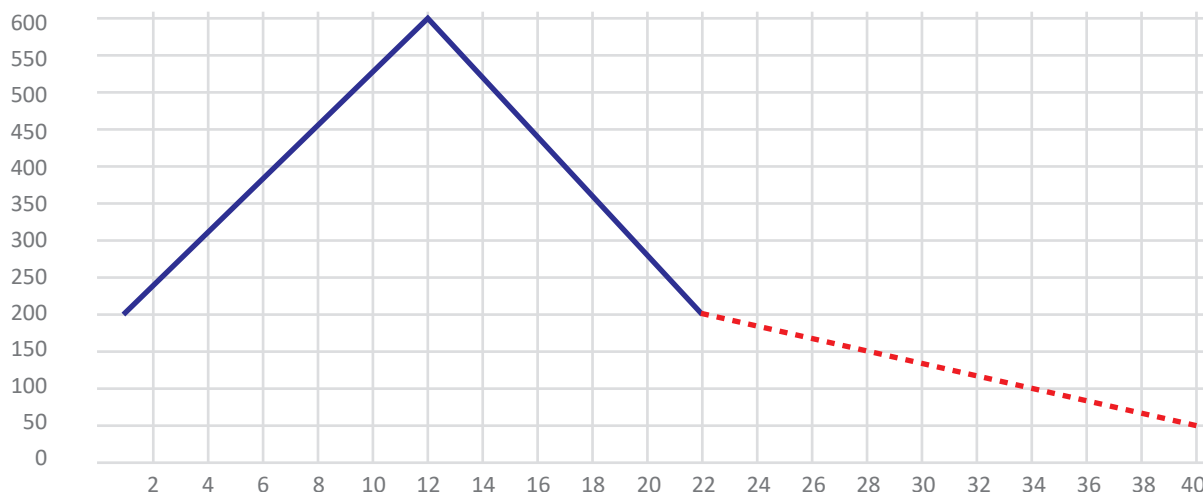
1) The efficacy of mifepristone for II trimester pregnancy termination for medical reasons in combination with misoprostol reaches 92%. This figure is considerably higher, than many other already existing medical methods. The frequency of complications and side effects is minimal;

The Role of Mifepristone in Medical Abortion



2) The mifepristone dose up to 400 mg + 800 mg misoprostol (vaginal) is absolutely enough for up to 20-22 week pregnancy termination and the compounds effectiveness increases (the dose-decreases) parallel to the duration of pregnancy.

The Sensitiveness to Mifepristone by Duration of Pregnancy



Mifepristone for III Trimester Abortion

Mifepristone is optimal for III trimester pregnancy termination for medical indications (prolonged pregnancy, fetus deformity, miscarriage), because the procedure is minimally invasive. In overwhelming majority of cases 1 tablet (200 mg) of the compound is needed (no prostaglandin is needed).

Mifepristone for Physiological Labour

1) Since mifepristone seems to be the best for cervical maturation, both in pregnant and non-pregnant women, the preparation is indicated for prophylaxis of cervical damage and effective painkilling during physiologic labor. The mifepristone minimal dose (200 mg) is enough for painkilling not only in multiparous, but primiparous as well;

2) Mifepristone is good not only for pregnant, but also for non-pregnant cervical maturation before intrauterine surgical operations.

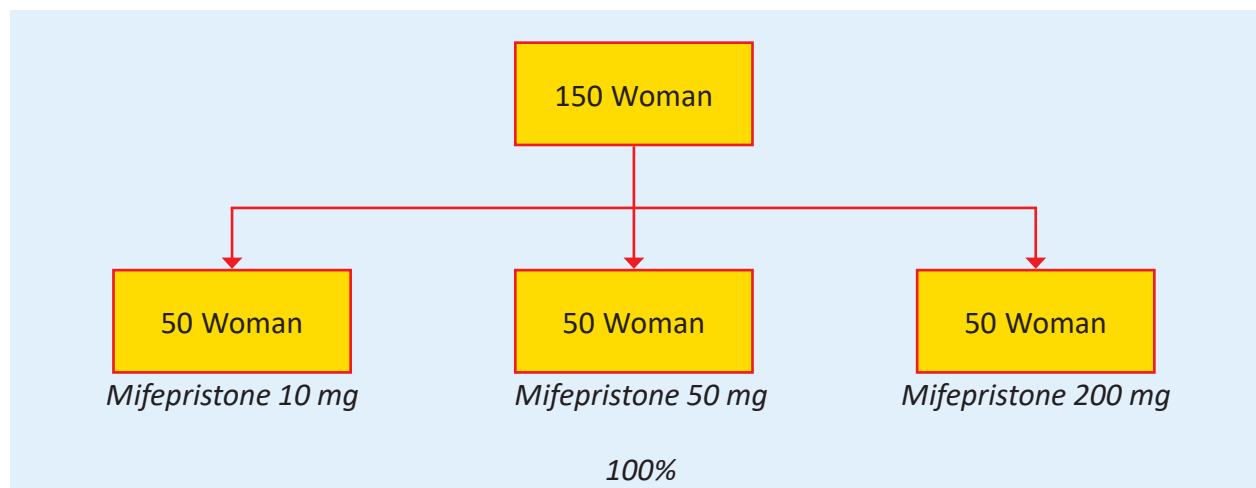


Labour without Pain

Mifepristone for Contraception

1) Both independent Zhordania Institute and WHO studies demonstrated mifepristone's excellent efficacy for postcoital contraception, which reaches 100 %. 10 mg of the compound is enough for mentioned contraceptive efficacy during 150 hours after the intercourse;

Mifepristone for Emergency Contraception



2) Due to the mechanism of action of mifepristone, it is certain, the compound's very small doses (0.5-1 mg) can be good for creation of the new monophasic and multiphasic contraception.

Mifepristone for treatment of myomas

Since mifepristone is antiprogestosterone, the interpretation of the mechanism of its action for treatment of myomas is the subject practical and theoretical debates. Our clinical randomizations demonstrated, that mifepristone is effective for treatment of progesterone-dependent leiomyomas.

მიფეპრისტონი: საქართველოს გამოცდილება

აღბათ, მსოფლიოში არ მოინახება სხვა ქვეყანა, რომელსაც მიფეპრისტონის გამოყენებაში იმდენი გამოცდილება დაუგროვდა, რამდენიც საქართველოს: ჯერ კიდევ გასული საუკუნის 80-იანი წლებიდან, როდესაც ფრანგი მკვლევრის ეტიენ-ემილ ბოლიოს პირმოს – მიფეპრისტონს მყარად დაუმკვიდრდა აბორტის აბის სახელი, ჩვენ მივიღეთ გადაწყვეტილება, გაგვეფართოებინა ამ უნიკალური შენაერთის გამოყენების სფერო.

ჩაფიქრებული კვლევის საფუძველს წარმოადგენდა მიფეპრისტონის მოქმედების ძირითადი მექანიზმი, რომელიც იმაში მდგომარეობს, რომ იგი ახდენს ქალის ორგანიზმის პროგესტერონის რეცეპტორების ბლოკირებას. კვლევაში ჩართულობის მთავარი პირობა გახდა ყველა კლინიკური სიტუაცია, როდესაც ქალს არ ესაჭიროება პროგესტერონი, ამასთან, შენაერთი არ ახდენს ზემოქმედებას უშუალოდ პროგესტერონის კონცენტრატზე.

კვლევა ჩატარდა 1990-2010 წლებში ი. ჟორდანიას სახ. რეპროდუქტოლოგიის ინსტიტუტსა (600 პაციენტი) და ბათუმის კლინიკა „მედინაში“ (400 პაციენტი). მიფეპრისტონი გამოყენებული იქნა პაციენტებში ორსულობის შესაწყვეტად II და III ტრიმესტრებში სამედიცინო ჩვენებებით, როგორიცაა თვითნებური აბორტი, ნაყოფის სიმახინჯეები, ვადგადაცილებული ორსულობა, ლეიომიომების სამკურნალოდ და პოსტკოიტალური კონტრაცეპციის მიზნით. განსაკუთრებული ინტერესი გამოიწვია კვლევამ კლინიკური განზოგადების დონეზე იმ პაციენტებში, რომლებშიც 200-400 მგ მიფეპრისტონი გამოყენებული იქნა, როგორც ტკივილგამაყუჩებელი ფიზიოლოგიური მშობიარობის დროს. ბოლოს ხსენებულ კონტინგენტში ჩატარებულმა დრმა კვლევამ დაადასტურა ის ჰიპოთეზა, რომ მიფეპრისტონის ტკივილგამაყუჩებელი ეფექტი ფიზიოლოგიურ მშობიარეობებში განპირობებულია შენაერთის ტროპულ ზემოქმედებასთან საშვილოსნოს ყელის მომწიფების მექანიზმით, რაც წარმოადგენს მისი სამშობიარო დაზიანებების პროფილაქტიკის უმნიშვნელოვანეს ფაქტორს. კვლევის ძირითადი დასკვნა კი გახლავთ უფრო გლობალური: მიფეპრისტონი წარმოადგენს უმნიშვნელოვანეს გენერიულ შენაერთს და საჭიროა მისი შესწავლა რეპროდუქტოლოგიაში ფართო გამოყენების მიზნით.

AVI TSAFRIR MD

IVF unit, Shaare Zedek Medical Center

Faculty of Medicine, Hebrew University, Jerusalem

PLANNED OOCYTE CRYOPRESERVATION: CLINICAL AND PSYCHOSOCIAL ASPECTS

With the introduction of the vitrification technique in IVF laboratories, oocyte cryopreservation has become an effective method for preserving oocytes for future use, particularly at advanced reproductive age. This procedure offers women the opportunity to enhance their chances of conception by utilizing their own oocytes when such an outcome would otherwise be rare or impossible. Despite the growing popularity of planned oocyte cryopreservation (POC), its utilization rates remain relatively low, resulting in limited data on outcomes. In this presentation, I will provide an updated summary of the available data on POC outcomes. This comprehensive analysis aims to improve the prediction of live-birth success rates associated with this procedure and enable more precise consultations for women considering POC by offering a better understanding of available alternatives.

ოოციტის გეგმიური კრიოკონსერვაცია: კლინიკური და ფსიქოლოგიური ასპექტები

IVF ლაბორატორიებში ვიტრიფიკაციის ტექნიკის დანერგვით კვერცხუჯრედის კრიოკონსერვაცია გახდა კვერცხუჯრედების კონსერვაციის ეფექტური მეთოდი მათი სამომავლო გამოყენებისთვის, განსაკუთრებით მოგვიანებით რეპროდუქციულ ასაკში. ეს პროცედურა შესაძლებლობას აძლევს ქალებს, გაზარდონ დაორსულების შანსები საკუთარი კვერცხუჯრედების გამოყენებით მაშინ, როდესაც სხვაგვარად ასეთი შედეგის მიღწევა იშვიათი ან შეუძლებელი იქნებოდა. ოოციტის გეგმიური კრიოკონსერვაციის (POC) მზარდი პოპულარობის მიუხედავად, მისი გამოყენების სიხშირე შედარებით დაბალია, რაც განაპირობებს შედეგების შეზღუდული რაოდენობით მონაცემებს. წინამდებარე პრეზენტაციაში მოგაწვდით POC-ის შედეგების შესახებ არსებული მონაცემების განახლებულ შეჯამებას. მოცემული კომპლექსური ანალიზის მიზანია, გააუმჯობესოს ამ პროცედურასთან დაკავშირებული ცოცხალი ნაყოფით მშობიარობის წარმატების მაჩვენებლების პროგნოზირება, ასევე მისი მიზანია, საშუალება მისცეს ქალებს, რომლებიც განიხილავენ POC-ს, გაიარონ უფრო ზუსტი კონსულტაცია ხელმისაწვდომი ალტერნატიული საშუალებების უკეთ გააზრების შეთავაზებით.

BIROL AYDIN

MD

ბიროლ აივინი

MD

OVARIAN TISSUE CRYOPRESERVATION FOR ONCO GYNAECOLOGICAL PATIENTS

Ovarian Tissue Freezing: Is that an Emerging Option for Fertility Preservation?

Ovarian tissue freezing (cryopreservation) has an important place among fertility preservation methods. In patients who need to start gonadotoxic treatments without delay, there is often no time required for ovulation induction, oocyte retrieval, oocyte or embryo freezing. Similarly, ovulation induction cannot be an alternative in prepubertal girls.

Additionally, ovarian tissue freezing is a good alternative to preserve fertility in blood diseases such as sickle cell anemia, thalassemia major, aplastic anemia requiring bone marrow transplantation, in immune system diseases such as SLE and rheumatoid arthritis that do not respond to immunosuppressive treatment, in premature ovarian failure cases such as Turner syndrome, and in benign ovarian diseases that require surgery such as endometriosis.

It is necessary to work in accordance with a special protocol in order for the ovarian tissue to be successfully frozen and to function with a successful transplantation after thawing. The reliability of the technique has increased, especially with the successful freezing of the ovarian tissue with the vitrification method. Transplantation of ovarian tissue in sufficiently large numbers are still not performed. The most important reason for this is that the procedure requires serious experience and clinical experience. In the results obtained from the ovarian tissues that were frozen and thawed since the beginning of the 2000s, it was observed that the vitality rate was very high and that it fulfilled its functions in the body after transplantation. In the first study conducted on humans, frozen and stored ovarian tissue particles were thawed under appropriate conditions and placed into the peritoneal pocket created in the fossa ovarian by laparoscopic

method. Follicle development, estrogen and subsequently progesterone increase were detected with gonadotropin stimulation about 15 weeks after the operation. Hormonal activity in this first case continued for about 10 months.

Any condition that threatens the ovarian reserve and reduces the chances of future fertility may be an indication for ovarian tissue freezing. In addition, it can be preferred over other fertility preservation methods due to its advantages such as not causing any delay in cancer treatments, being used in prepubertal cases, not requiring a partner, enabling the preservation of many primordial follicles without the need for ovarian stimulation, and restoring endocrine functions.

Vitrification is a method to minimize cell damage due to ice crystal formation by extremely rapid cooling using a high concentration of cryoprotectant. The survival rate obtained from ovarian tissues after thawing is over 90%, and more than 140 live births were specified after ovarian tissue transplantation in the reports mentioned since 2004. Compared with fresh ovarian tissue, vitrified ovarian tissue has a better effect on ovarian function and follicular development

In conclusion, ovarian tissue freezing has taken a very important place in preserving fertility, especially in oncological patients. Particularly during the removal of tissues, performing the procedure very carefully, taking the right tissues, thoroughly cleaning the tissue cortices to be frozen and cutting them in the right proportions and storing in special vials without any damage will increase the success of transplantation.

საკვერცხის ქსოვილის კრიოკონსერვაცია ონკოგინეკოლოგიური პაციენტებისთვის

საკვერცხის ქსოვილის გაყინვა: წარმოადგენს თუ არა ის შვილოსნობის უნარის შენარჩუნების ახალ საშუალებას?

საკვერცხის ქსოვილის გაყინვას (კრიოკონსერვაცია) მნიშვნელოვანი ადგილი უკავია შვილოსნობის უნარის შენარჩუნების მეთოდებს შორის. პაციენტებში, რომლებსაც ესაჭიროებათ გონადოტოქსიური მკურნალობის დაუყოვნებლივ დაწყება, ხშირად არ რჩება საჭირო დრო ოვულაციის ინდუქციისთვის, ოოციტის აღებისთვის, ოოციტის ან ემბრიონის გაყინვისთვის. ასევე, ოვულაციის სტიმულაცია არ წარმოადგენს ალტერნატივას პრეპუბერტალური ასაკის გოგონებში.

გარდა ამისა, საკვერცხის ქსოვილის გაყინვა წარმოადგენს კარგ საშუალებას შვილოსნობის უნარის შესანარჩუნებლად სისხლის დაავადებების დროს, როგორცაა ნამგლისებრუჯრედოვანი ანემია, თალასემია, აპლასტიკური ანემია, რომელიც საჭიროებს ძვლის ტვინის ტრანსპლანტაციას, იმუნური სისტემის დაავადებების დროს, როგორცაა სისტემური წითელი მგლურა (SLE) და რევმატოიდული ართრიტი, რომლებიც არ რეაგირებენ იმუნოსუპრესიულ მკურნალობაზე, საკვერცხის ნაადრევი უკმარისობის შემთხვევებში,

როგორიცაა ტერნერის სინდრომი და საკვერცხის კეთილთვისებიანი დაავადებები, მაგალითად, ენდომეტრიოზი, რომლებიც საჭიროებს ქირურგიულ ჩარევას.

იმისათვის, რომ საკვერცხის ქსოვილი წარმატებით გაიყინოს და გაღობის შემდეგ წარმატებული ტრანსპლანტაციისას ფუნქციონირებდეს, აუცილებელია მუშაობა სპეციალური პროტოკოლის მიხედვით. ტექნიკის სანდობა განსაკუთრებით გაიზარდა საკვერცხის ქსოვილის ვიტრიფიკაციის მეთოდით წარმატებული გაყინვის შემდეგ. ჯერ კიდევ არ ჩატარებულა საკვერცხის ქსოვილის საკმარისად დიდი რაოდენობით გადანერგვა. ამის ყველაზე მნიშვნელოვანი მიზეზია ის, რომ პროცედურა საჭიროებს სერიოზულ კლინიკურ გამოცდილებას.

2000-იანი წლების დასაწყისიდან გაყინული და გამლღვალი საკვერცხის ქსოვილებიდან მიღებულ შედეგებში დაფიქსირდა, რომ სიცოცხლისუნარიანობა იყო ძალიან მაღალი და ის ასრულებდა თავის ფუნქციებს ორგანიზმში ტრანსპლანტაციის შემდეგ.

საკვერცხის ქსოვილის გაყინვის ჩვენებას წარმოადგენს ნებისმიერი პათოლოგიური მდგომარეობა, რომელიც საფრთხეს უქმნის საკვერცხის რეზერვს და აქვეითებს სამომავლოდ შვილოსნობის უნარს. გარდა ამისა, მას შეიძლება მიენიჭოს უპირატესობა შვილოსნობის უნარის შენარჩუნების სხვა მეთოდებთან შედარებით მისი უპირატესობების გამო, მაგალითად, არ ფერხდება კიბოს მკურნალობა, გამოიყენება პრეპუბერტალურ შემთხვევებში, არ საჭიროებს პარტნიორის, მრავალი პირველადი ფოლიკულის შენარჩუნების შესაძლებლობას საკვერცხის სტიმულაციის გარეშე, და ენდოკრინული ფუნქციების აღდგენა.

ვიტრიფიკაცია წარმოადგენს მეთოდს, რომლის საშუალებითაც მინიმუმამდე მცირდება უკიდურესად სწრაფი გაცივების გამო წარმოქმნილი ყინულის კრისტალებით გამოწვეული უჯრედის დაზიანება, რომელიც იყენებს კრიოდამცავის მაღალ კონცენტრაციას. გაღობის შემდეგ საკვერცხის ქსოვილებიდან მიღებული გადარჩენის მაჩვენებელი 90%-ზე მეტია, ხოლო 2004 წლიდან გაკეთებული მოხსენებების მიხედვით, საკვერცხის ქსოვილის ტრანსპლანტაციის შემდეგ დაფიქსირდა 140-ზე მეტი მშობიარობა ცოცხალი ნაყოფით. საკვერცხის გაუყინავ ქსოვილთან შედარებით გაყინული ქსოვილი უკეთეს გავლენას ახდენს საკვერცხის ფუნქციასა და ფოლიკულის განვითარებაზე.

EKA KVIRKVELIA

Resident of Reproductology

Zhordania – Khomasuridze Institute of Reproductology

A REVIEW OF ESHRE AND ESMO PROTOCOLS FOR FERTILITY PRESERVATION IN ONCOLOGY PATIENTS

Introduction

Some treatments for malignancy, medical disorders, or gender affirmation can permanently impair reproductive function. Gonadotoxic treatments include chemotherapy, radiation, and surgical resection (for treatment of disease or gender affirmation surgery). However, with appropriate pretreatment planning and intervention, biological parenthood is possible [1].

ESHRE guideline female fertility Preservation

The field of fertility preservation (FP) has grown hugely in the last two decades, driven by the increasing recognition of the importance of potential loss of fertility as a very important effect of the treatment of cancer and other serious diseases, and the development of the enabling technologies of oocyte vitrification and ovarian tissue cryopreservation for subsequent autografting. This has led to the widespread, though uneven, provision of FP for many women and young girls. The very rapid development of this field in clinical practice, yet with limited data on outcomes, has led to the need for the evaluation of the underpinning evidence and the development of guidelines to assist practitioners in its safe and effective implementation.

The guideline focuses on FP options for four populations: (i) post pubertal women diagnosed with cancer undergoing gonadotoxic treatments; (ii) post pubertal women with benign diseases undergoing gonadotoxic treatments or with conditions associated with premature loss of fertil-

ity, e.g. Turner syndrome; (iii) transgender men (assigned female at birth); and (iv) women considering oocyte cryopreservation for age-related fertility loss. In all these four populations, the guideline also provides recommendations regarding patient selection to ensure safe and effective care, including during future pregnancy. While it is recognized that this does not comprehensively include all those requiring FP (notably men, prepubertal girls and boys and transgender women), it was decided to limit the scope to focus primarily on adult women [2].

Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines

This ESMO Clinical Practice Guideline provides recommendations for fertility preservation strategies in post-pubertal cancer patients, including those with hereditary cancer syndromes. It covers the management of post-treatment pregnancies in cancer survivors, including those with hereditary cancer syndromes. Management flowcharts for fertility preservation strategies are also provided. Recommendations were compiled by the authors based on available scientific data and the authors' collective expert opinion [3].

References

1. Fertility and reproductive hormone preservation: overview of care prior to gonadotoxic therapy or surgery
2. ESHRE guideline female fertility Preservation
3. Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines

ონკოლოგიური პაციენტების ფერტილობის შენარჩუნების ESHRE/ESMO გაიდლაინების განხილვა

შესავალი

რეპროდუქციული ფუნქცია შესაძლოა სამუდამოდ დაირღვეს სხვადასხვა დაავადების, გენდერის აფირმაციისა თუ კიბოს მკურნალობის ფონზე.

მონადოტოქსიური მკურნალობა მოიცავს ქიმიოთერაპიას, რადიაციულ თერაპიასა და ქირურგიულ რეზექციებს (დაავადებების მკურნალობის ან გენდერის აფირმაციისათვის). თუმცა, შესაბამისი წინასწარი მომზადების დაგეგმვითაა და ინტერვენციით, ბიოლოგიური მშობლობა შესაძლებელია [1].

ESHRE-ს გაიდლაინი – ქალის ფერტილობის პრეზერვაცია

ბოლო 2 დეკადის მანძილზე მნიშვნელოვნად გაიზარდა ფერტილობის პრეზერვაციის სფერო, რომელსაც უფრო აქტუალურს ხდის კიბოსა და სხვა დაავადებების მკურნალო-

ბით გამოწვეული ნაყოფიერების პოტენციური დაკარგვა და ასევე ოოციტების ვიტრიფიკაციის და ოვარიული ქსოვილის კრიოპრეზერვაციის ტექნოლოგიის განვითარება შემდგომი აუტოტრანსპლანტაციისთვის. ამან მრავალი ქალისა და გოგონასთვის გამოიწვია ფერტილობის პრეზერვაციის შესაძლებლობების ფართოდ, მაგრამ არათანაბრად გავრცელება. მიუხედავად მეთოდების გამოსავალზე ლიმიტირებული მონაცემებისა, კლინიკურ პრაქტიკაში ეს მიმართულება ძალიან სწრაფად განვითარდა, სწორედ ამან გამოიწვია გაიდლაინის განვითარებისთვის არსებული სანდო მტკიცებულებების შეფასება, რომელიც შეიქმნა კლინიკის ტიპის ასისტირებისა და უსაფრთხო და ეფექტური იმპლემენტაციისთვის.

გაიდლაინში ფერტილობის პრეზერვაციის საშუალებები ფოკუსირდება შემდგომ ოთხ პოპულაციაზე: (i) პოსტპუბერტული ასაკის ქალები კიბოს დიაგნოზით, რომლებიც გონადოტოქსიურ მკურნალობას გადიან; (ii) პოსტპუბერტული ქალები, კეთილთვისებიანი კიბოს დიაგნოზით, რომლებიც გონადოტოქსიური თერაპიით მკურნალობენ ან ფერტილობის ნაადრევ დაკარგვასთან ასოცირებული მდგომარეობებით არიან წარმოდგენილნი, მაგ.: ტერნერის სინდრომი; (iii) ტრანსგენდერი მამაკაცები (ბიოლოგიურად ქალები) და (iv) ქალები, რომლებიც ასაკთან დაკავშირებული ფერტილობის დაკარგვის გამო ოოციტების კრიოპრეზერვაციას განიხილავენ. ზემოთ ნახსენებ ოთხივე პოპულაციაში გაიდლაინი ასევე გვაწვდის რეკომენდაციებს პაციენტების შერჩევისათვის, უსაფრთხო და ეფექტური მოვლის უზრუნველსაყოფად, განსაკუთრებით მომავალი ორსულობის პერიოდში. ცნობილია, რომ ეს გაიდლაინი სრულყოფილად არ მოიცავს იმ პოპულაციის ნაწილს, ვისაც ასევე ესაჭიროება ფერტილობის პრეზერვაცია (განსაკუთრებით მამაკაცებს, პრეპუბერტატ გოგონებსა/ბიჭებს და ტრანსგენდერ ქალებს), რადგან მის ფარგლებში ფოკუსი დავიწროვდა და ძირითადად ზრდასრულ ქალებზე მოხდა კონცენტრირება[2].

ESMO-ს კლინიკური პრაქტიკის გაიდლაინი

ESMO-ს კლინიკური პრაქტიკის გაიდლაინი გვაწვდის რეკომენდაციებს ფერტილობის პრეზერვაციის სტრატეგიების შესახებ – პოსტპუბერტატ კიბოს მქონე პაციენტებში, რომელიც ასევე მოიცავს მემკვიდრეობით კიბოს სინდრომებს. ის ასევე ფარავს მკურნალობის შემდგომ მენეჯმენტს და კიბოსგან განკურნებულ პაციენტებში. ასევე მოწოდებულია ნაყოფიერების შენარჩუნების სტრატეგიების მართვის სქემა. რეკომენდაციები ავტორებმა შეადგინეს ხელმისაწვდომ მეცნიერულ მონაცემებსა და ავტორთა კოლექტიური ექსპერტიზის დასკვნის საფუძველზე [3].

ELENE MARIAMIDZE MD

Todua clinic Department of Oncology and hematology

FERTILITY PRESERVATION IN BREAST CANCER PATIENTS – ESMO GUIDLINE AND NEW FINDINGS – ONCOLOGIST’S PERSPECTIVE

In recent years breast cancer survivorship has been an emerging issue in medicine, with growing concerns for safety and feasibility of following up with patients’ pre-cancer-diagnosis family plan.

In premenopausal women, one of the most important aspects to be considered after treatments for breast cancer includes the possibility to complete family plans.

Although fertility preservation guidelines exist, from the global surveys we know that 40-50% of practicing oncologists from LMICs (Low and middle income country) do not consult fertility guidelines in their daily practice. This coupled with myths and stereotypes of cancer recurrence increase with fertility preservation strategy creates a huge burden for cancer patients.

ESMO Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients’ guideline provides recommendations for fertility preservation strategies in post-pubertal cancer patients, including those with hereditary cancer syndromes and high-risk groups.

The aim of current work will be to increase awareness and answer to hot topics from fertility preservation strategies – from oncologist’s perspective. Two last works of our teams and associates have been highlighted recently globally.

1. Positive trial – (A.Partridge et al) intermitting hormonal therapy in HR+ BC patients to achieve pregnancy and the safety of this approach; 2. a Meta-analysis presented at ESMO breast and ESH-

RE conference – “Safety of pregnancy after early breast cancer in young women with hormone receptor-positive disease: a systematic review and meta-analysis”.

Out of 7,796 unique records identified, after applying all the inclusion and exclusions criteria, 8 studies were eligible to be included in the final analysis. A total of 3,805 patients with hormone receptor-positive breast cancer were included in this analysis, of whom 1,285 had a pregnancy after treatments.

6 studies (n=3,504 patients) reported results of OS: patients with a pregnancy after hormone receptor-positive breast cancer had better OS than those without a pregnancy (HR 0.46, 95% CI 0.27 – 0.77, $p < 0.05$). Pregnancy after breast cancer is safe both for the mother and the fetus. In the 3 studies (n=987 patients) reporting results of DFS, no difference was observed between patients with or without a subsequent pregnancy (HR 0.96, 95% CI 0.75 – 1.24, $p = 0.781$).

Our results strengthen the evidence that having a pregnancy in women with prior history of hormone receptor-positive breast cancer is safe both in terms of DFS and OS. Having a pregnancy earlier after breast cancer treatments seems to be safer, while no differences between pregnant and non-pregnant cohort resulted if a pregnancy occurs later after breast cancer healing.

ფერტილობის შენარჩუნება ძუძუს კიბოს მქონე პაციენტებში – ESMO გაიდლაინი და ახალი მონაცემები – ონკოლოგიის ხედვა

ბოლო წლებში კიბოს მქონე პაციენტების გადარჩენადობასთან ერთად აქტუალური საკითხია სიცოცხლის ხარისხი და პაციენტებისთვის კიბოს დიაგნოზამდე დაგეგმილი ოჯახური ცხოვრების და შვილოსნობის აღდგენის პერსპექტივები.

პრემენოპაუზურ ქალებში, ძუძუს კიბოს მკურნალობის შემდეგ ერთ-ერთი ყველაზე მნიშვნელოვანი საკითხი შვილოსნობაა.

ფერტილობის შენარჩუნების გაიდლაინების არსებობის მიუხედავად, ჩვენმა გამოკითხვამ ცხადყო, რომ განვითარებადი ქვეყნების ონკოლოგების მხოლოდ 40-50 % იყენებს აქტიურად არსებულ ESMO (ევროპის სამედიცინო ონკოლოგიის საზოგადოება) გაიდლაინს ყოველდღიურ პრაქტიკაში. სტერეოტიპები დაავადების რეციდივირების რისკზე და გაიდლაინების უგულებელყოფა უარყოფითად აისახება პაციენტებსა და მათი სიცოცხლის ხარისხზე.

ESMO ფერტილობის შენარჩუნების და მკურნალობის შემდგომი ფუნქციონირების გაიდლაინი პოსტ-პუბერტული ასაკის ონკოლოგიურ პაციენტებში გვაძლევს რეკომენდაციებს ფერტილობის შენარჩუნების უსაფრთხო და ეფექტურ სტრატეგიებზე გენეტიკური პრედისპოზიციის და მაღალი რისკის პაციენტების შემთხვევაშიც.

ჩვენი მიზანია, უკეთ გავაცნოთ არსებული გაიდლაინი და ახალი კვლევები სამედიცინო საზოგადოებას და ავამაღლოთ ცნობადობა ფერტილობის შემანარჩუნებელ სტრატეგიებზე ძუძუს კიბოს მქონე პაციენტებში.

ბოლო დროის ორი გახმაურებული კვლევა რომელიც ასევე უსვამს ხაზს ფენმძიმობის უსაფრთხოებას – 1. Positive კვლევა – პარტრიჯი და კოლეგები – ჰორმონ დადებითი ძუძუს კიბოს ჰორმონოთერაპიით მკურნალობისას – თერაპიის შეწყვეტა შვილოსნობისთვის და შემდეგ ჰორმონოთერაპიის გაგრძელება უსაფრთხოა.

2. ESMO ძუძუს კიბოსა და ESHRE კონფერენციაზე წარმოდგენილი მეტაანალიზი – „ორსულობის უსაფრთხოება ძუძუს ადრეული კიბოს შემდეგ ახალგაზრდა ქალებში, რომლებსაც აქვთ ჰორმონ რეცეპტორ-დადებითი დაავადება: სისტემატური მიმოხილვა და მეტა-ანალიზი“.

გამოვლენილი 7796 შემთხვევიდან ყველა ჩართვისა და გამორიცხვის კრიტერიუმების გამოყენების შემდეგ, საბოლოო ანალიზში გამოვიყენეთ 8 კვლევა. ამ ანალიზში ჩართული იყო 3,805 პაციენტი, რომლებსაც აქვთ ჰორმონ რეცეპტორ-დადებითი ძუძუს კიბო, რომელთაგან 1,285-ს ჰქონდა ორსულობა მკურნალობის შემდეგ.

6-მა კვლევამ (n=3,504 პაციენტმა) მოიხსენია OS (საერთო გადარჩენადობა)-ის შედეგები: პაციენტებს, რომლებსაც აქვთ ორსულობა ჰორმონის რეცეპტორ-დადებითი სარძევე ჯირკვლის კიბოს შემდეგ, ჰქონდათ უკეთესი OS, ვიდრე ორსულობის გარეშე (HR 0.46, 95% CI 0.27 – 0.77, p<0.05).

ორსულობა ძუძუს კიბოს შემდეგ უსაფრთხოა როგორც დედისთვის, ასევე ნაყოფისთვის 3 კვლევაში (n=987 პაციენტი), რომლებშიც მოხსენებული იყო DFS (დაავადების განთავისუფალი პერიოდი)-ი, არ შეინიშნებოდა სხვაობა პაციენტებს შორის ორსულობის დროს ან მის გარეშე (HR 0.96, 95% CI 0.75 – 1.24, p= 0.781).

ჩვენი შედეგები აძლიერებს მტკიცებულებას, რომ ორსულობა ქალებში, რომლებსაც აქვთ ჰორმონ რეცეპტორ-დადებითი ძუძუს კიბოს დიაგნოზი, უსაფრთხოა როგორც DFS, ასევე OS-ის თვალსაზრისით. ძუძუს კიბოს მკურნალობის შემდეგ მალე დაორსულება უფრო უსაფრთხოა, ხოლო ორსულებსა და არაორსულებს შორის განსხვავება არ არის თუ ორსულობა მოგვიანებით მოხდა, ძუძუს კიბოს დიაგნოსტიკებიდან გარკვეული პერიოდის გავლის შემდეგ.

ELIEZER GIRSH PhD

Senior Clinical Embryologist IVF lab Director (Emeritus) Barzilai

Medical Center Cryobank Andro-lab Director ELNAT Reproduction – Founder & CEO RefaelCare
– Cofounder & Embryology Director DiaperClean – Founder & CTO

ISRAELI EXPERIENCE OF FERTILITY PRESERVATION IN CANCER PATIENTS OR IN VITRO OVARIAN ACTIVATION (IVA) IN LOW RESPONDERS

Optimal ovarian tissue cryopreservation

We can find out that essential part of the oncologic patients is at the reproductive age. Female fertility preservation could be performed before treatment using oocytes, zygotes, embryos, or ovarian tissue cryopreservation. Indications for fertility cryopreservation are divided into two major groups: cancer patients (before chemotherapy, pelvic irradiation, ovarian surgery, genetic-hereditary cancer gene mutation) and benign non-oncologic patients (ovarian surgery, severe endometriosis, genetic, age-related social preservation). Ovaries are most vulnerable organ than other organs in direct effect of radiotherapy and chemotherapy. Alkylating agent, such as cyclophosphamid, does induce apoptosis in follicles, rather activates the growth of this quiescent follicle population, resulting in loss of ovarian reserve. The ovarian stroma and vasculature are also target and woman after chemotherapy has reduced follicular reserve and undergo premature menopause. Ovarian damage includes mechanisms such as apoptotic loss of ovarian follicles, oocyte DNA damage, narrowing and obliteration of the vascular lumen, focal fibrosis of the ovarian cortex.

Female onco-patient's population includes pre-pubertal and post-pubertal woman. We must remember that we are not just trying to cure cancer, we are trying to realize our dreams, to have children. Preserving fertility potential is an important component in treatment. Various fertility protection and preservation strategies are available such as cryopreservation of mature oocytes,

embryos, primordial follicles in case of ovarian tissue. Advantage of ovarian tissue cryopreservation: large number primordial follicles survive freezing/thawing, well-adapted to children, prevent mutagenic effects of chemotherapy, can produce many cycles of mature oocytes after grafting. Since 2019 ovarian tissue preservation was declared as non-experimental.

There are two methods of ovarian tissue cryopreservation, slow freezing (Gosden's method) and vitrification (Kagawa protocol). Slow freezing and vitrification result in similar morphological integrity of follicles. However, transmission electron microscopy shows poorly preserved organelles, large vacuoles in the cytoplasm, detachment, and disintegration of the lipid bilayer of membranes, disorganized chromatin (necrosis), all this after vitrification protocol. Slow freezing for ovarian tissue cryopreservation is superior to vitrification in terms of follicle survival (primordial follicular count) and growth (proliferation and angiogenesis). There is no one delivery reported with vitrified ovarian tissue until now.

ისრაელის გამოცდილება შვილოსნობის უნარის შენარჩუნებისას კიბოს მქონე პაციენტებში და საკვერცხის გაყინული ქსოვილის ინ ვიტრო აქტივაცია ცუდ მოკასუხე პაციენტებში

საკვერცხის ქსოვილის ოპტიმალური კრიოკონსერვაცია

აღსანიშნავია, რომ ონკოლოგიური პაციენტების დიდი ნაწილი რეპროდუქციული ასაკისაა. ქალის შვილოსნობის უნარის შენარჩუნება შესაძლებელია მკურნალობის დაწყებამდე ოოციტის, ზიგოტის, ემბრიონის ან საკვერცხის ქსოვილის კრიოკონსერვაციით. კრიოკონსერვაციის ჩვენებები შესაძლოა დაიყოს ორ დიდ ჯგუფად: კიბოს მქონე პაციენტები (ქიმიოთერაპიამდე, მენჯის ღრუს დასხივებამდე, საკვერცხეებზე ქირურგიულ ჩარევამდე, კიბოს გენის გენეტიკური-მემკვიდრეობითი მუტაცია) და არაონკოლოგიური პაციენტები (ქირურგიული ჩარევა საკვერცხეებზე, მძიმე ენდომეტრიოზი, გენეტიკური, ასაკთან დაკავშირებული კრიოკონსერვაცია). სხვა ორგანოებთან შედარებით საკვერცხე წარმოადგენს ყველაზე მოწყვლად ორგანოს სხივური თერაპიის უშუალო ზემოქმედების და ქიმიოთერაპიის მიმართ. მაღალირიბეული სამუალება, როგორიცაა ციკლოფოზამიდი, აინდუცირებს აპოპტოზს ფოლიკულებში და ასტიმულირებს იმ არააქტიური ფოლიკულების პოპულაციის ზრდას, რაც განაპირობებს საკვერცხის მარაგის დაკარგვას. აღნიშნული მკურნალობის დროს სამიზნეს წარმოადგენს ასევე საკვერცხის სტრომა და სისხლძარღვები და ქიმიოთერაპიის შემდეგ ქალებს უმცირდებათ ფოლიკულების მარაგი და ეწყებათ ნაადრევი მენოპაუზა. საკვერცხის დაზიანება ხდება ისეთი მექანიზმებით,

როგორიცაა ფოლიკულების აპოპტოზური დაკარგვა, დნმ-ის დაზიანება ოოციტებში, სისხლძარღვების სანათურის დავიწროება და ობლიტერაცია, საკვერცხის ქერქში ადგილობრივი ფიბროზის განვითარება.

მდედრობითი სქესის ონკოპაციენტების პოპულაცია მოიცავს პრეპუბერტულ და პოსტპუბერტულ ქალებს. უნდა გვახსოვდეს, რომ ჩვენი მიზანია არა მხოლოდ კიბოსგან განკურნება, არამედ ვცდილობთ ოცნების რეალიზებას, როგორიცაა შვილების ყოლა. შვილოსნობის უნარის შენარჩუნება მკურნალობის მნიშვნელოვანი კომპონენტია. ამჟამად ხელმისაწვდომია ფერტილურობის დაცვისა და შენარჩუნების სხვადასხვა სახის სტრატეგია, როგორიცაა მომწიფებული ოოციტების, ემბრიონის, ხოლო საკვერცხის ქსოვილის შემთხვევაში პრიმორდიული ფოლიკულების კრიოკონსერვაცია. საკვერცხის ქსოვილის კრიოკონსერვაციის უპირატესობებია: გაყინვა/გაღვლით დიდი რაოდენობით პრიმორდიული ფოლიკულების გადარჩენა, კარგად ადაპტირებულია ბავშვებში გამოსაყენებლად, იცავს ქიმიოთერაპიის მუტაგენური ეფექტებისგან, შეუძლია მომწიფებული ოოციტების რამდენიმე ციკლის წარმოქმნა მათი იმპლანტაციის შემდეგ. 2019 წლიდან საკვერცხის ქსოვილის კონსერვაცია გამოცხადდა არაექსპერიმენტულად.

არსებობს საკვერცხის ქსოვილის კრიოკონსერვაციის ორი მეთოდი, ნელი გაყინვა (გოსდენის მეთოდი) და ვიტრიფიკაცია (კაგავას პროტოკოლი). ნელი გაყინვა და ვიტრიფიკაცია განაპირობებს ფოლიკულების ერთნაირ მორფოლოგიურ მთლიანობას. თუმცა ვიტრიფიკაციის პროტოკოლის გამოყენების შემდეგ სინათლის ელექტრონული მიკროსკოპიით ვლინდება ცუდად შენარჩუნებული ორგანოები, დიდი ზომის ვაკუოლები ციტოპლაზმაში, აშრევა, ასევე ორშრიანი ლიპიდური მემბრანის დეზინტეგრაცია, დეზორგანიზებული ქრომატინი (ნეკროზი). საკვერცხის ქსოვილის კრიოკონსერვაციისთვის ფოლიკულების გადარჩენისა (პრიმორდიული ფოლიკულების რაოდენობა) და ზრდის (პროლიფერაცია და ანგიოგენეზი) თვალსაზრისით უმჯობესია ნელი გაყინვა და არა ვიტრიფიკაცია. არ დაფიქსირებულა მშობიარობის არცერთი შემთხვევა საკვერცხის ვიტრიფიცირებული ქსოვილის გამოყენების შემდეგ.



HOWARD J. A. CARP, M.B., B.S., FRCOG.

Dept. Obstetrics & Gynecology, Sheba Medical Center, Tel Hashomer,
Israel & Tel Aviv University, Israel

BIOCHEMICAL PREGNANCIES AND THEIR MANAGEMENT

There is little information in the literature about biochemical pregnancies (BP). However, BP's (a pregnancy which regresses prior to imaging with ultrasound) are a major problem in IVF and recurrent miscarriage clinics. The incidence of between 13-22% of pregnancies, may be confounded as to-day's sensitive pregnancy tests may detect endometrial, pituitary or phantom hCG. Additionally, a false positive result may follow extraneous hCG administered in an ART cycle. Hence the author has suggested a rising hCG level at two consecutive tests as a definition, and that one raised hCG level should be known as a raised isolated hCG level. The etiology remains unclear. Embryonic aneuploidy, thinned endometrium, sperm defects and defective angiogenesis have been suggested. Additionally, a number of biochemical pregnancies are early ectopic pregnancies which fail to develop further.

We see a subsequent live birth rate of 53% in untreated patients with 2 or more biochemical pregnancies. However, our team treats recurrent BP's as recurrent pregnancy loss (RPL) as suggested by ESHRE. However, treatment to prevent further BP's is empiric with no evidence in the literature. The author uses hCG supplementation to enhance implantation. 61 of 87 patients (70%) with >2 biochemical pregnancies and 12 out of 14 patients (86%) with >4 biochemical pregnancies delivered with hCG supplementation. These figures compare favourably to the 53% live birth rate with no treatment, but power analysis shows that 228 patients would be required to show statistical significance. The author has used IVIg on 20 patients with >5 biochemical preg-

nancies 50% terminated as live births. However, the results may be confounded as the previous biochemical pregnancies may have been early ectopic pregnancies, and the subsequent pregnancy intra-uterine.

If a biochemical pregnancy becomes persistent, and hCG levels fail to fall, methotrexate may be required as in early ectopic pregnancies.

WHAT IS A BIOCHEMICAL PREGNANCY

The most common definition of a BP is a positive β hCG test with no pregnancy on ultrasound. The most recent nomenclature is that of the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), in 2015 ¹. The classification is based on a number of previous definitions. If there is a decreasing β hCG level and non-localization of the pregnancy on ultrasound, if performed, the pregnancy is known as a non-visualized pregnancy ². If no ultrasound has been performed, the pregnancy loss has been called a “biochemical pregnancy” ³. If the pregnancy resolves spontaneously after expectant management, the pregnancy is known as a resolved pregnancy of unknown location after expectant management ⁴.

However, when β hCG levels are closely monitored, as is common in in vitro fertilization (IVF) programs, low levels of β hCG may be diagnosed and interpreted as a biochemical pregnancy. Consequently, there have been other definitions in the past, including 10-1000 iu hCG and a rising level ^{5, 6}. We have suggested an alternative nomenclature, raised isolated hCG levels and Biochemical or non-visualized pregnancy if the hCG level rises, when no extraneous hCG is administered.

It is questionable whether BP's should be recognized as pregnancies, early miscarriages, or implantation failures. The American Society of Reproductive Medicine (ASRM) distinguishes BP's from clinical pregnancies, and do not recognize BP's as miscarriages, as raised isolated hCG levels may peak and rapidly fall, and there may be no delay in the onset of the next menstrual period. Additionally, as BP's cannot be localized, every biochemical pregnancy is a pregnancy of unknown location (PUL). PUL's may be early ectopic pregnancies. The European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), does recognize BP's as miscarriages, partly based on Kolte et al's ² work that each non-visualized pregnancy loss reduces the chance of a subsequent live birth by 10% (RR, 0.90, CI 0.83; 0.97), similar to the risk conferred by each additional clinical miscarriage. The author runs a dedicated clinic for women with recurrent pregnancy losses. In this clinic there are many women with BP's and recurrent BP's. Our experience is similar to Kolte's ² experience. Hence, the author does classify BP's as early miscarriages, if there is a rising hCG level.

Raised Isolated Hcg Levels

The mRNA for hCG has been detected in 8 cell embryos. hCG from 7 days after ovulation ⁷, and can be used clinically from 9 days after the LH surge. A positive hCG after 12 days usually taken as indicative of pregnancy. However, present tests are so sensitive that phantom, endometrial or pituitary hCG can be detected. A low positive hCG does not invariably mean that trophoblastic hCG

is present. Additionally, some tests use animal antibodies raised to hCG. If the patient harbours anti-animal antibodies after exposure to the same animal as used in the test, there may be a false positive result. If hCG used for ovulation induction, it may still be present after 12 days. Van Der Weier et al 8 showed low amounts of hCG as a contaminant in hMG and Kol 9 showed hCG to be present in Corifollitrophin α . Intra & interlaboratory variation may also lead to false positive results. These low levels of hCG are raised isolated hCG's, not biochemical pregnancies.

Incidence

The prevalence of biochemical pregnancies has been reported to vary between 13-22% in fertile patients 10-11. Isolated elevated hCG levels have been reported in 4% of Liu et al's series 12. In the infertile population the incidence has been reported to be 14% – 18%, which is not higher than in the fertile population 13, 14. A higher incidence has been reported in IVF patients (22-31%) when compared to the general infertile population 15, 16. However, the incidence remains stable across all age groups and does not increase with age 17

Causes of Biochemical Pregnancies

The cause of biochemical pregnancies may be dependent on the embryo or the mother.

Embryo Causes

hCG is essential for human implantation. The hCG produced at the start of pregnancy is mainly the hyperglycosylated form hCG-H 18, 19. hCG-H is autocrine in nature, produced by the cytotrophoblast, to drive invasion of the syncytiotrophoblast. According to Sasaki et al, 20. Only 8 of 36 biochemical pregnancies produced > 40% hCG-H on the day of implantation, compared to 100% of pregnancies terminating at term. Alternatively, if implantation is delayed, a slow rise in hCG may indicate abnormal embryonic development, which may have occurred after implantation due to chromosomal or other embryonic factors 21.

As recurrent implantation failures and recurrent miscarriage are often due to embryonic aneuploidy, it has been assumed that biochemical pregnancies may be due to a genetic aberration. Troncoso et al 22 reported on a case control study in which 62 patients underwent PGT and their BP rates were compared to 62 patients undergoing embryo transfer on day 3, or 62 patients on day 6 after ovum pick up. The incidence of BP's was approximately 25% in all three groups. Hence, embryonic chromosomal aberrations were not the cause of BP's in the majority of patients..

B Maternal Causes

Endometrial thickness has been reported to impact on biochemical pregnancies. In Dickey et al's report 23, BP's were found in 21. 9% (7 of 32) of pregnancies if the endometrial thickness was less than 9 mm, on the day of hCG administration in women undergoing ovulation induction, but none of 49 pregnancies when the endometrial lining was greater than 9 mm. Hence, a thin endometrium may not allow proper invasion by the trophoblast and inappropriate placentation. Additionally, hCG secretion by the invading trophoblast may be negatively modulated by endothelin-1 (ET-1), or PG F2 α found in the endometrium 24. Oxidative stress can also enhance hCG levels, while not allowing necrosis and apoptosis of the trophoblastic epithelium 25.

Implications of Biochemical Pregnancies

The occurrence of a biochemical pregnancy is psychologically distressful for both partners. There is joy in achieving a pregnancy after prolonged infertility, only to have that happiness dashed by pregnancy loss. Hence, the stress associated with biochemical pregnancies have led to patients leaving IVF programs 26.

The occurrence of a BP is a negative predictor for subsequent pregnancy outcomes, as BP's have higher recurrent BP and miscarriage rates 27, 28. In cases of exclusively recurrent biochemical pregnancies, the risk of ectopic pregnancy has been reported to be 27%²⁹. However, 6% to 20% of women with a sporadic BP have an ectopic pregnancy 30.

Management

BP's may be non-viable or present with persistent raised hCG levels. In some cases, methotrexate (MTX) may be required in order to induce trophoblast regression. In ectopic pregnancy, MTX is associated with a 67-94% success rate. Side effects such as stomatitis, gastrointestinal distress, dizziness, neutropenia, reversible alopecia, abdominal pain and vaginal bleeding or spotting may occur.

After recurrent biochemical pregnancies, there is insufficient information from the literature to formulate guidelines for management. Below are some suggestions based on the author's experience, and are not evidence based. If there is one isolated BP, it is this author's opinion, that there is little need for active treatment. If there are two consecutive BP's, there is still little need for active treatment. However, ESHRE regards two BP's as two pregnancy losses, and therefore can be assumed to support treatment to prevent recurrence. If there are three or more BP's this author treats the patients as if there were 3 or more miscarriages. Our database contains the details of 87 patients with 2 or more BP's who did not receive active treatment in the index pregnancy. There were 61 subsequent live births (70%). Not significantly different to 22/41 (54%) in control group.

Power analysis shows that 410 patients required to show statistical significance

Specific Medications (Author's Experience)

There is little information on various drugs used to improve the live birth rate. As stated above, hCG-H accounts for 90% of the total hCG in first two to three weeks of pregnancy when invasive trophoblast activity is highest 18, 19. Hence, a luteal dose of hCG is often administered in IVF practice in order to enhance implantation. Theoretically, hCG-H may prevent pregnancy failure at the time of implantation. However, hCG-H is patented and not commercially available, therefore, generally, commercially available hCG can be used instead. hCG prevents further miscarriages in recurrent miscarriage 31. The author has used hCG supplementation in 34 patients with three or more BP's. 26 subsequent pregnancies terminated as live births (76%). However the numbers are too small to determine if this 76% live birth rate is significantly different to the 61% seen in the control group (11 live births in 18 pregnancies).

The author has used intravenous immunoglobulin in patients with 5 or more BP's. 10 live births were achieved in 20 pregnancies (50%).

Conclusions

It is clear that much more data is necessary on biochemical pregnancies. Databases need to be combined in order to enlarge the number of patients available for assessment. One possible source of “big data” is the Society for Assisted Reproductive Technology’s database (SART). However, as SART does not recognize BP’s as pregnancies, it would be necessary to search the database for hCG levels.

References

1. The ESHRE Guideline Group on RPL, Atik RB, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S, Middeldorp S, Nelen W, Peramo B, Quenby S, Vermeulen N, Goddijn M. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. <http://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines>.
2. Kolte AM, van Oppenraaij RH, Quenby S, Farquharson RG, Stephenson M, Goddijn M, Christiansen OB; ESHRE Special Interest Group Early Pregnancy. Non-visualized pregnancy losses are prognostically important for unexplained recurrent miscarriage. *Hum Reprod*. 2014; 29:931-937.
3. Farquharson RG, Stephenson MD, Eds in Early pregnancy, 2010 New York Cambridge University Press.
4. Barnhart K, van Mello NM, Bourne T, Kirk E, Van CB, Bottomley C, et al. Pregnancy of unknown location: a consensus statement of nomenclature, definitions, and outcome *Fertil Steril*, 2011; 95:857 – 866.
5. Carp HJ, Toder V, Mashiach S, Rabinovici J. Effect of paternal leukocyte immunization on implantation after biochemical pregnancies and repeated failure of embryo transfer. *Am J Reprod Immunol*. 1994; 31:112-5.
6. De Neubourg D, Gerris J, Mangelschots K, Van Royen E, Vercruyssen M, Elseviers M. Single top quality embryo transfer as a model for prediction of early pregnancy outcome. *Hum Reprod*. 2004; 19:1476-1479.
7. Lopata A, Hay DL. The potential of early human embryos to form blastocysts, hatch from their zona and secrete HCG in culture. *Hum Reprod*. 1989; 4 (8 Suppl):87-94.
8. Van de Weijer BH, Mulders JW, Bos ES, Verhaert PD, van den Hooven HW. Compositional analyses of a human menopausal gonadotrophin preparation extracted from urine (menotropin). Identification of some of its major impurities. *Reprod Biomed Online*. 2003; 7:547-57.
9. Kol S. False positive blood hCG test following Corifollitropin alfa injection. *Hum Reprod*. 2018; 33:177
10. Zinaman MJ, Clegg ED, Brown CC, O'Connor J, Selevan SG. Estimates of human fertility and pregnancy loss. *Fertil Steril*. 1996; 65:503-9.
11. Coulam CB, Chapman C, Rinehart JS. What is a preclinical pregnancy loss? *J Assist Reprod Genet*. 1998; 15:184-7.
12. Liu HC, Jones HW Jr, Rosenwaks Z. The efficiency of human reproduction after in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril*. 1988; 49:649-53.
13. Salumets A, Suikkari AM, Makinen S, Karro H, Roos A, Tuuri T. Frozen embryo transfers: implications of clinical and embryological factors on the pregnancy outcome. *Hum Reprod*. 2006; 21:2368-2374
14. Zeadna A, Son WY, Moon JH, Dahan MH. A comparison of biochemical pregnancy rates between women who underwent IVF and fertile controls who conceived spontaneously. *Hum Reprod*. 2015; 30:783-8.

15. Bjercke S, Tanbo T, Dale PO, Mørkrid L, Abyholm T. Human chorionic gonadotrophin concentrations in early pregnancy after in-vitro fertilization. *Human Reproduction*. 1999; 14:1642-1646.
16. Hourvitz A, Lerner-Geva L, Elizur SE, et al. Role of embryo quality in predicting early pregnancy loss following assisted reproductive technology. *Reproductive BioMedicine Online*. 2006; 13:504-509.
17. Dahan MH, Zeadna A, Dahan D, Son WY, Steiner N. The biochemical pregnancy loss rate remains stable up irrespective of age and differs in pattern from clinical miscarriages. *Gynecol Endocrinol*. 2021; 37:61-64.
18. Cole LA. hCG and hyperglycosylated hCG in the establishment and evolution of hemocho-rial placentation. *J Reprod Immunol*. 2009; 82:112-8.
19. Evans J. Hyperglycosylated hCG: a Unique Human Implantation and Invasion Factor. *Am J Reprod Immunol*. 2016; 75:333-40.
20. Sasaki Y, Ladner DG, Cole LA. Hyperglycosylated human chorionic gonadotropin and the source of pregnancy failures. *Fertil Steril*. 2008; 89:1781-6.
21. Liu HC, Rosenwaks Z. Early pregnancy wastage in IVF (in vitro fertilization) patients. *J In Vitro Fert Embryo Transf*. 1991; 8:65-72.
22. Troncoso C, Bosch E, Rubio C, Remohí J, Simón C, Pellicer A. The origin of biochemical pregnancies: lessons learned from preimplantation genetic diagnosis. *Fertil Steril*. 2003; 79:449-50.
23. Dickey RP, Olar TT, Taylor SN, Curole DN, Harrigill K. Relationship of biochemical pregnancy to pre-ovulatory endometrial thickness and pattern in patients undergoing ovulation induction. *Hum Reprod*. 1993; 8:327-330.
24. Sunder S, Lenton EA. Endocrinology of the peri-implantation period. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2000; 14:789-800.
25. Jauniaux E, Poston L, Burton GJ. Placental-related diseases of pregnancy: Involvement of oxidative stress and implications in human evolution. *Hum. Reprod. Updat*. 2006; 12:747-755.
26. Pearson KR, Hauser R, Cramer DW, Missmer SA. Point of failure as a predictor of in vitro fertilization treatment discontinuation. *Fertil Steril*. 2009; 91 (4 Suppl):1483-1485.
27. Yang R, Yang S, Li R, Chen X, Wang H, Ma C, Liu P, Qiao J. Biochemical pregnancy and spontaneous abortion in first IVF cycles are negative predictors for subsequent cycles: an over 10, 000 cases cohort study. *Arch Gynecol Obstet*. 2015; 292:453-8.
28. Tarín JJ, Pascual E, Gómez R, García-Pérez MA, Cano A. Predictors of live birth in women with a history of biochemical pregnancies after assisted reproduction treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020; 248:198-203.
29. Christiansen OB. Biochemical pregnancies-shall they count in the recurrent miscarriage diagnosis? *Journal of Reproductive Immunology* 2011, 90, 155.
30. Kirk E, Bottomley C, Bourne T Diagnosing ectopic pregnancy and current concepts in the management of pregnancy of unknown location *Human Reproduction Update*, 2014; 20:250-261.
31. Morley LC, Simpson N, Tang T. Human chorionic gonadotrophin (hCG) for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jan 31; (1):CD008611.

ბიოქიმიური ორსულობის შემთხვევები და მათი მართვა

ბიოქიმიური ორსულობის (BP) შესახებ ლიტერატურაში მცირე ინფორმაცია მოიპოვება. თუმცა BP-ის შემთხვევები (ორსულობა, რომელიც წყდება ულტრაბგერით დიაგნოსტიკამდე) წარმოადგენს მნიშვნელოვან პრობლემას in vitro განაყოფიერებისას (IVF) და განმეორებითი აბორტებისას. მისი სიხშირე, ორსულობების 13-22%, შესაძლოა იყოს დამაბნეველი, ვინაიდან ორსულობის თანამედროვე თვისობრივ ტესტებს შეუძლიათ ჰიპოფიზის ფანტომური ქორიონული გონადოტროპინის (hCG) აღმოჩენა. გარდა ამისა, შეიძლება ცრუ დადებითი შედეგი მოჰყვეს დამხმარე რეპროდუქციული ტექნოლოგიების (ART) გამოყენების დროს ქორიონული გონადოტროპინის (hCG)-ის შეყვანას. აქედან გამომდინარე, განსაზღვრისთვის ავტორმა შემოგვთავაზა hCG-ის დონის მატება ორ თანმიმდევრულ ტესტში, ხოლო ერთ ტესტში hCG-ის დონის მომატება ცნობილი იქნება, როგორც hCG-ის დონის იზოლირებული მატება. გამომწვევი მიზეზი ჯერჯერობით უცნობია. ეს შესაძლოა იყოს ემბრიონული ანეუპოიდია, გათხელებული ენდომეტრიუმი, სპერმის პათოლოგიები და ანგიოგენეზის დარღვევა. დამატებით, ბიოქიმიური ორსულობების გარკვეული რაოდენობა წარმოადგენს ადრეული სტადიის ექტოპიური ორსულობის შემთხვევებს, რომელთა შემდგომი განვითარება არ ხდება.

ბიოქიმიური ორსულობის 2 ან მეტი შემთხვევის მქონე არანამკურნალებ პაციენტებში ცოცხალი ნაყოფით მშობიარობის სიხშირე შეადგენს 53%-ს. თუმცა ჩვენი გუნდი BP-ებს მკურნალობს ისე, როგორც ორსულობის განმეორებით შეწყვეტას (RPL), რაც მოწოდებულია ადამიანის რეპროდუქციისა და ემბრიოლოგიის ევროპის საზოგადოების (ESHRE) მიერ. თუმცა მკურნალობა BP-ების განმეორებითი შემთხვევების თავიდან ასაცილებლად არის ემპირიული და მის შესახებ ლიტერატურაში ცნობები არ მოიპოვება. იმპლანტაციის გაუმჯობესების მიზნით, ავტორი იყენებს hCG-ის დამატებას. hCG-ის დამატებით მიიღო 87 პაციენტიდან 61-მა (70%), რომლებსაც აღენიშნებოდათ ბიოქიმიური ორსულობის >2 შემთხვევა, და 14 პაციენტიდან 12-მა (86%), რომლებსაც აღენიშნებოდათ ბიოქიმიური ორსულობის >4 შემთხვევა. ეს ციფრები მნიშვნელოვნად განსხვავდება მკურნალობის გარეშე ცოცხალი ნაყოფით მშობიარეების 53%-ისგან, თუმცა სტატისტიკური მნიშვნელოვნობის დემონსტრირებისათვის უფრო მეტი პაციენტი. ავტორმა გამოიყენა იმუნოგლობულინის საშვილოსნოს შიდა შეყვანა (IVIg) 20 პაციენტში, რომლებსაც ჰქონდათ ბიოქიმიური ორსულობის >5 შემთხვევა და 50% დასრულდა ცოცხალი ნაყოფით მშობიარობით.

თუ hCG-ის დონე არ იკლებს, მაგრამ სანაყოფე პარკის არსებობა არ ფიქსირდება, რაც არ გამოორიცხავს ექტოპიური ორსულობის არსებობას შესაძლოა საჭირო გახდეს მეტოტრექსატის გამოყენება საშვილოსნოს გარე ორსულობის ადრეულ სტადიაზე.

IVANE KUTIVADZE¹ MD, ANA AIVAZOVA¹ MD, BELA GELAVA²

1. Reproductologist, Gynecologist GGRC, Tbilisi
2. Resident

PERSONALIZED CONTROLLED OVARIAN STIMULATION

Personalized controlled ovarian stimulation (COS) has emerged as a promising approach to improve the outcomes of assisted reproductive technology (ART) procedures, particularly in vitro fertilization (IVF). The traditional approach of using standard ovarian stimulation protocols for all patients has limitations, as individual characteristics and ovarian response can vary significantly.

In personalized COS, treatment protocols are tailored to each patient's specific needs, taking into account factors such as age, ovarian reserve, previous response to stimulation, and individualized markers of ovarian function. By individualizing the stimulation process, clinicians aim to optimize the number and quality of retrieved oocytes while minimizing the risk of complications.

Several strategies are employed in personalized COS, including varying the type and dosage of gonadotropins, adjusting the timing and duration of stimulation, and employing antagonist medications to prevent premature ovulation. Additionally, advanced technologies such as ultrasound monitoring and hormonal assessments help guide the treatment process.

The ultimate goal of personalized COS is to increase the success rates of ART procedures by maximizing the number of high-quality oocytes available for fertilization while reducing the incidence of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) and other adverse effects. By tailoring the treatment to each patient's unique characteristics, personalized COS offers a more individualized and effective approach to fertility treatment.

However, it is important to note that further research and clinical studies are necessary to establish the optimal protocols and guidelines for personalized COS. Additionally, close

collaboration between patients and fertility specialists is essential to determine the most appropriate course of treatment based on individual circumstances.

პერსონალიზებული კონტროლირებადი საკვერცხეების სტიმულაცია – დამხმარე რეპროდუქციული ტექნოლოგიების შედეგების ოპტიმიზაცია

პერსონალიზებული კონტროლირებადი საკვერცხეების სტიმულაცია (COS) არის პერსპექტიული მიდგომა დამხმარე რეპროდუქციული ტექნოლოგიების (ART) პროცედურების შედეგების გასაუმჯობესებლად, განსაკუთრებით ინ ვიტრო განაყოფიერების დროს (IVF). ყველა პაციენტისთვის საკვერცხეების სტიმულაციის სტანდარტული პროტოკოლების გამოყენების ტრადიციულ მიდგომას აქვს შეზღუდვები, რადგან ინდივიდუალური მახასიათებლები და საკვერცხის პასუხი შეიძლება მნიშვნელოვნად განსხვავდებოდეს.

პერსონალიზებულ COS-ში მკურნალობის პროტოკოლები მორგებულია თითოეული პაციენტის სპეციფიკურ საჭიროებებზე, ისეთი ფაქტორების გათვალისწინებით, როგორიცაა ასაკი, საკვერცხის რეზერვი, წინა სტიმულაციაზე საკვერცხის პასუხი და საკვერცხის ფუნქციის მარკერები. სტიმულაციის პროცესის ინდივიდუალიზებით, კლინიცისტი მიზნად ისახავს მიღებული კვერცხუჯრედების რაოდენობისა და ხარისხის ოპტიმიზაციას, გართულებების რისკის მინიმიზაციით.

პერსონალიზებულ COS-ში გამოყენებულია რამდენიმე სტრატეგია, მათ შორის სტიმულაციის სქემები, გონადოტროპინების ტიპისა და დოზის შეცვლა, სტიმულაციის დროისა და ხანგრძლივობის კორექტირება და ანტაგონისტური მედიკამენტების გამოყენება ნაადრევი ოვულაციის თავიდან ასაცილებლად. გარდა ამისა, მოწინავე ტექნოლოგიები, როგორიცაა ულტრაბგერითი მონიტორინგი და ჰორმონალური შეფასებები, ეხმარება მკურნალობის პროცესს.

პერსონალიზებული COS-ის საბოლოო მიზანია გაზარდოს ART პროცედურების შედეგების მაჩვენებლები მიღებული მაღალი ხარისხის კვერცხუჯრედების რაოდენობის გაზრდით, საკვერცხის ჰიპერსტიმულაციის სინდრომის (OHSS) და სხვა გვერდითი ეფექტების სიხშირის შემცირებით. თითოეული პაციენტის უნიკალურ მახასიათებლებზე მორგებით, პერსონალიზებული COS გთავაზობთ უფრო ინდივიდუალურ და ეფექტურ მიდგომას უნაყოფობის მკურნალობის მიმართ.

თუმცა, მნიშვნელოვანია აღინიშნოს, რომ კლინიკური კვლევები აუცილებელია პერსონალიზებული COS-ისთვის ოპტიმალური პროტოკოლებისა და გაიდლაინების გასამყარებლად, გარდა ამისა, აუცილებელია პაციენტებსა და რეპროდუქტოლოგებს შორის მჭიდრო თანამშრომლობა ინდივიდუალურ გარემოებებზე დაყრდნობით მკურნალობის ყველაზე შესაფერისი მეთოდის დასადგენად.

JENARO KRISTESASHVILI¹,
LEVAN KOBALADZE², ANA JIBLADZE³

1. professor, Iv. Javakhishvili Tbilisi State University, Faculty of Medicine,
Department of Obstetric, Gynecology and Reproductology.
Center for Reproductive Medicine "Universe"
2. MD, PhD, MPA, Center for Reproductive Medicine "Universe"
3. Resident of Obstetrics and Gynecology of Tbilisi Medical Academy.
Center for Reproductive Medicine "Universe"

RISKS OF GONADAL MALIGNANCY AND REPRODUCTIVE PROGNOSIS IN INDIVIDUALS WITH CONGENITAL SEX DEVELOPMENT DISORDERS

The risk of gonadal malignancy is different according to the type of sex development disorder and depends on the presence of Y chromosome in the karyotype and location of gonads.

Aim of the study: Assessment of the risks of gonadal malignancy and reproductive prognosis in female phenotype patients with congenital disorders of sex development and Y chromosome in karyotype.

Materials and methods: 48 patients with female phenotype and congenital disorders of sex development, with detected Y chromosome in the karyotype (46,XY and 45,X/46,XY) were examined. All patients underwent clinical, gynecological, hormonal and ultrasound examination. In 32 cases, gonadectomy was performed. Histomorphological study of excised gonads was carried out. On the basis of conducted examinations, complete form of 46,XY gonadal dysgenesis (Swyer syndrome) was identified in 3 cases, in 2 cases – a partial form of gonadal dysgenesis with background of the Turner syndrome phenotype. Complete form of androgen insensitivity syndrome (CAIS) was diagnosed in 33 cases, partial form of androgen insensitivity syndrome (PAIS) in patients with female phenotype – in 8 cases. In 2 cases an ovotesticular disorder was established.

Results: Patients with complete and partial forms of gonadal dysgenesis with intra-abdominal localization of gonads, taking into account high risk of malignancy, underwent gonadectomy immediately after diagnosis, regardless of age, to prevent malignancy. Subsequently, they were prescribed

hormone therapy with estrogens and estrogen-gestagens. Despite the pessimistic reproductive prognosis in 2 cases, pregnancy and birth of a healthy child were achieved with egg donation.

Considering the low risk of gonadal malignancy in patients with CAIS, 25 patients underwent intra-abdominal testicular excision after the end of puberty and were prescribed monotherapy with estrogens. In one case, in patient with CAIS at the age of 18 a seminoma of intra-abdominal gonad has been detected, that is extremely rare. In 41-year-old patient with CAIS gonadoblastoma was diagnosed by histomorphological examination in inguinal located gonad after gonadectomy.

In adolescent patients with female phenotype and PAIS with high risk of gonadal malignancy, gonadectomy was performed immediately after diagnosis, regardless of gonadal localization, to prevent malignancy and to stop masculinization effect. Subsequently, they were prescribed monotherapy with estrogens. Reproductive prognosis for patients with CAIS and PAIS is pessimistic although it is possible to have a child using a male partner's sperm in a donor-surrogacy program.

Despite low risk of malignancy in female phenotype patients with ovotesticular disorder and 46,XY karyotype underwent intra-abdominal gonadectomy as neither ovotestis nor contralateral testis contained structures usable for reproduction. In such cases, patient management and reproductive prognosis are similar to the CAIS.

Conclusions: Timely and correct diagnosis and management of congenital sex development disorders is the most reliable approach to the gonadal malignancy prevention. After that it is possible to select adequate method of assisted reproductive technologies, which is reflected in the improvement of the quality of life of such individuals.

Timely diagnosis and optimal management of congenital sex development disorders (SDD) are important not only for minimizing main complaints related to reproductive system of patients (delayed sex development, amenorrhea, inadequate sexual development, infertility, etc.), but also in order to prevent such long-term complications as osteoporosis, cardiovascular diseases and in some cases increased risk gonadal malignancy (1-7).

The risk of gonadal malignancy differs by type of SDD and depends on the presence of Y chromosome in the karyotype and gonadal localization (3,7,8).

Risks of gonadal malignancy by diagnoses and recommendations (Tab. 1)

Risk group	Disease	Risk of malignancy (%)	Recommendation
High	Complete and partial forms of gonadal dysgenesis (+Y), with intra-abdominal localization of gonads	15-35	Gonadectomy immediately after diagnosis
	Partial forms of androgen insensitivity syndrome with non-scrotal gonads	50	Gonadectomy immediately after diagnosis
Average	Turner syndrome (+Y)	12	Gonadectomy immediately after diagnosis
	Partial forms of androgen insensitivity syndrome with scrotal gonads	Unknown	Biopsy and radiological investigation
Low	Complete form of androgen insensitivity syndrome	2	Biopsy and radiological investigation
	Ovotesticular SDD	3	Excision of testicular tissue?
	Turner syndrome (-Y)	1	No

Aim of the study

Assessment of the risks of gonadal malignancy and reproductive prognosis in female phenotype patients with congenital SDD and Y chromosome in karyotype.

Materials and methods

48 patients with female phenotype and congenital sex development disorders, with detected Y chromosome in the karyotype (46, XY and 45, X/46, XY) were examined.

All patients underwent clinical, gynecological, hormonal and ultrasound examination. In 32 cases, gonadectomy was performed. Histomorphological study of excised gonads was carried out. On the basis of conducted examinations, complete form of 46, XY gonadal dysgenesis (Swyer syndrome) was identified in 3 cases, in 2 cases – a partial form of gonadal dysgenesis with background of the Turner syndrome phenotype. Complete form of androgen insensitivity syndrome (CAIS) was diagnosed in 33 cases, partial form of androgen insensitivity syndrome (PAIS) in patients with female phenotype – in 8 cases. In 2 cases an ovotesticular disorder was established.

Ethical considerations

A written consent form was signed by all the adult participants and parents of adolescent individuals.

Results and discussion

Among the patients with SDD under our observation, 3 cases were diagnosed with Swyer syndrome (complete form of gonadal dysgenesis). The age of patients corresponded to 15, 19 and 24 years.

All three patients were of female phenotype, with normal height, no somatic anomalies and visceropathies were observed. In all cases clinical and hormonal features characteristic of hypergonadotropic hypogonadism were established. Karyotype in all three cases was 46, XY in peripheral blood lymphocyte culture.

Considering that the risk of gonadal malignancy in the complete form of 46, XY gonadal dysgenesis is high (15-35%), all three patients underwent gonadectomy immediately after the diagnosis (9,10,11). By histomorphological study, streak gonads were represented by connective tissue. In one case epithelial cells of Leydig cell type were detected. After gonadectomy patients were prescribed hormone therapy with estrogens and estrogen-gestagens, as well as vitamin D and calcium preparations. In the result of the treatment, patients showed secondary sexual characteristics, enlarged uterus. After treatment two patients became pregnant using egg donation, carried the pregnancy to term and gave birth to a healthy child. One patient chose to adopt a child.

Among the patients examined, 2 adolescents (15 and 16 years old) had Turner's phenotype (height 138 and 141 cm), visceropathies were detected in no case, both patients had clinical and laboratory characteristics of hypergonadotropic hypogonadism. They had hairiness on the pubic area, clitoris was not sharply hyperplastic. Ultrasonographic examination revealed streak uterus and unilateral streak gonad, on the other side gonad without follicles. In both cases karyotype was mosaic 45, X /46, XY.

A diagnosis of mixed, partial gonadal dysgenesis was made. In such cases, taking into account increased risk of gonadal malignancy and current recommendations, laparoscopic bilateral gonadectomy was performed (3,9,12). By histomorphological study, streak gonads were represented by connective tissue structures, gonads on the other side – with dysgenetic testicles. Clitorectomy was performed in both cases. After surgery hormone therapy with estrogens and estrogen-gestagens, vitamin D and calcium preparations were prescribed. On the background of hormone therapy mammae growth was noted, the uterus also grew. One patient tried to become pregnant through in vitro fertilization using egg donation program after becoming sexually active, but two attempts were unsuccessful.

In both complete and partial forms of gonadal dysgenesis, taking into account high risk of gonadal malignancy gonadectomy is performed immediately after the diagnosis is made, and therefore reproductive prognosis is pessimistic, although in such cases it is possible to achieve pregnancy and have a child using egg donation programs (7,13).

Therefore, it is especially important to diagnose those forms of SDD in time, which are characterized by high risk of gonadal malignancy, so that gonadectomy can be performed to prevent malignancy, and hormone replacement therapy should be performed after gonadectomy.

33 patients (12-28 years old) were diagnosed with complete form of androgen insensitivity syndrome (CAIS), 8 patients (14-16 years old) with female phenotype were diagnosed with partial form of androgen insensitivity syndrome (PAIS).

Patients with CAIS had female phenotype, female passport gender and psychosexual orientation, well-developed mammae, sparse pubic hair, female-type external genitalia without clitoromegaly, and short, blind-ending vagina.

Ultrasonography did not detect the uterus. Gonads of different localization were detected (localized intra-abdominally, inguinally or in the thickness of the labia majora).

In all cases hormonal parameters were typical for males, and the karyotype was consistent with 46, XY male norm. Taking into account that the risk of gonadal malignancy in CAIS cases is low, patients with intra-abdominal and inguinal localizations underwent gonadectomy after completion of puberty. Besides, it is known that the risk of malignancy increases with age (8,14).

One of our patients with CAIS, at the age of 41 was diagnosed with gonadoblastoma by histological study after inguinal testis resection.

According to literature data (1), some patients with CAIS report decrease in libido after gonadectomy. No changes in sexual function were detected after gonadectomy in patients under our observation. One patient postponed orchiectomy because he had good sexual penile-vaginal contact with a man, with frequent orgasms, and feared that orchiectomy would negatively affect her sexual life.

All patients with CAIS after gonadectomy were prescribed monotherapy with estrogens, vitamin D and calcium preparations.

Despite low risk of gonadal malignancy in CAIS cases, one 18-year-old adolescent patient with CAIS was diagnosed with seminoma in intra-abdominally localized left testis, which is considered a rare case (15).

Thus, despite low risk of gonadal malignancy in patients with CAIS, considering rare cases, it is advisable to monitor intra-abdominally localized testes from puberty period.

All patients with PAIS (8), who were assessed as girls with female psychosexual disposition, referred us due to revealing the signs of masculinization during adolescence. As soon as the diagnosis was made, regardless of location of gonads all our adolescent individuals underwent bilateral orchiectomy according to the protocol to stop the progression of masculinization and considering that in the cases of PAIS the risk of testicular malignancy is increased (50%) (1,8). These individuals underwent feminizing genitoplasty and were prescribed estrogen replacement therapy. After 1-year follow-up increase in mamme, change in tone of voice, and improvement in mood were found in these individuals.

Reproductive prognosis in both CAIS and PAIS patients assessed as girls is pessimistic. As a way to have a child, these patients can consider joining donation-surrogacy program using the male partner's sperm or adopting a child.

Among our patients with SDD 46,XY ovotesticular disorder was detected in two patients (17 and 35 years old) with female phenotype. The diagnosis was confirmed by laparoscopic biopsy and histomorphological examination of gonads after gonadectomy, through establishment of unilateral ovotestis. In both cases hypoplastic testicular tissue with clearly manifested fibrosis was detected in the gonad on the other side. A 35-year-old patient with 46, XY ovotesticular SDD was married to a man and referred us due to infertility.

Although the risk of ovotestis malignancy is relatively low (3%) (3,9), in these patients with 46,XY karyotype structurally incomplete uterus in the form of Müllerian derivatives and in the presence of dysgenetic testicle on one side and hypoplastic testicular tissue in the ovotesticle on the other side due to absence of reproductive potential, it was advisable to perform gonadectomy after obtaining patient's informed consent. After surgery patients were prescribed hormone replacement therapy with estrogens.

It is impossible to consider ovotesticular disorder as a single syndrome, because there is no typical phenotype or karyotype characteristic for it. Thus, presence of ovotestis is a determinant in diagnosis, which is established only by histomorphological study. Phenotype may be different: feminine, ambisexual or masculine (3,7,16).

Reproductive prognosis: most often pessimistic due to incomplete development of the Müllerian ducts (uterus, fallopian tubes, upper two-thirds of the vagina) and gonadal tissue, as well as the need to perform gonadectomy. However, taking into account development of modern reproductive technologies in the recent period, in individual cases it is possible to consider expediency of cryopreservation of reproductive materials before gonadectomy. It is known that in ovotesticular disorders, ovulation is observed in 50% of cases. Pregnancy and even delivery have been described in such patients, suggesting that there may be normal development of both female type external and internal genitalia, even in the cases of 46, XY ovotesticular disorder (17).

12 cases of spontaneous pregnancy in patients with 46,XX ovotesticular SDD with female phenotype are described in the literature (16). Only one case of fertility in a 46,XY patient has been described. In all those cases, surgical excision of testicular tissue was performed before pregnancy. In such patients excision of androgen-producing testicular tissue may improve ovulation (17).

One of our patients with ovotesticular disorder and female phenotype with 46,XX karyotype was diagnosed by diagnostic laparoscopy and gonadal biopsy having ovary on one side and

ovotestis on the other side with signs of ovulation. Taking into account patient's desire, it was planned to cryopreserve the eggs and subsequently use them in the surrogacy program, as the patient did not have uterus and only Müllerian derivatives were presented. Müllerian derivatives were excised during surgery.

Thus, in the cases of ovotesticular disorders reproductive prognosis is sharply different – from pessimistic to favorable and solution to the issue of gonadectomy requires individual approach, taking into account reproductive potential and anatomy of genitals.

Conclusions

- In patients with complete and partial forms of gonadal dysgenesis, in the presence of Y chromosome in the karyotype, taking into account the high risk of gonadal malignancy, gonadectomy should be performed immediately after diagnosis. After gonadectomy, it is possible to achieve pregnancy using egg donation on the background of estrogen-gestagen replacement hormone therapy.
- Despite low risk of gonadal malignancy in complete forms of androgen insensitivity syndrome, it is advisable to monitor the gonads from puberty and, based on this, to plan gonadectomy in the postpubertal period and then monotherapy with estrogens. Reproductive prognosis is pessimistic, although it is possible to have a child using male partner's sperm through surrogacy-donation programs.
- In partial forms of androgen insensitivity syndrome, gonadectomy in patients with a female passport gender and psychosexual disposition should be performed immediately after the diagnosis is made, considering high risk of malignancy and in order to prevent progression of masculinization in any location of the gonads. Feminizing genitoplastic surgery and estrogen replacement therapy are necessary to achieve feminization, improving quality of life and prevent long-term complications. Reproductive prognosis is similar to complete forms of androgen insensitivity syndrome.
- Taking into account low risk of ovotesticular malignancy in case of ovotesticular disorders, it is possible to preserve it and, if possible, cryopreserve eggs for later use in assisted reproductive technology (ART) programs. Excision of testicle on the other side increases chances of ovulation in the ovotestis. Wide clinical polymorphism of patients with ovotesticular disorders requires individualized approach in selecting the type of assisted reproductive technology, taking into account anatomy of the gonads and internal genital organs.

References

1. Ovidiu B., Marcu DR., Dan L.D., Mischianu DL., Catalina Poiana C., Camelia C., et al. The challenges of androgen insensitivity syndrome. Arch Med Sci 2022; 18: 881-889.
2. Taylor H., Pal L., Seli E., Speroffs CLINICAL GYNECOLOGIC ENDOCRINOLOGY AND INFERTILITY, Ninth Edition, Wolters Kluwer, 2020.
3. Hughes IA, Houk C., Ahmed SF, Lee PA; LWPES Consensus Group; ESPE Consensus Group 2006, Consensus statement on management of intersex disorders, Archives of Disease in Childhood, 2006, 91: 554 – 563.

4. Elsheikh M., Dunger D., Conway G., Wass J., Turner's Syndrome in Adulthood, *Endocrine Reviews*, 2002, 23 (1): 120-140.
5. Salomskiene L., Andriuskeviciute I., Jurkeniene L., sinkus A., The Lithuanian collection of 224 Turner syndrome patients, *European Journal of Human Genetics*, 2005, 13,1, 147.
6. Gulia C., Baldassarra S., Zangari A., Briganti V., Gigli S., Gaffi M., et al. Androgen insensitivity syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; 22: 3873-3887.
7. Clinical Guidelines for the Management of Disorders of Sex Development in Childhood, CON-SORTIUM ON THE MANAGEMENT OF DISORDERS OF SEX DEVELOPMENT, Intersex Society of North America, 2006.
8. Cools M., Looijenga LH., Wolffenbuttel KP., T'Sjoen G. Managing the risk of germ cell tumouri-genesis in disorders of sex development individuals. *Endocr Dev* 2014; 27: 185-196.
9. Cools M., Drop S., Wolffenbuttel K., Oosterhuis J., Looijenga L., Germ Cell Tumors in the Inter-sex Gonad: Old Paths, New Directions, Moving Frontiers, *Endocrine Reviews* 2006, 27 (5):468-484.
10. Cools M., Stoop H., Kersemaekers A. F., Drop S., Wolffenbuttel K., Bourguignon J-P., Slowikow-ska-Hilczner J., Kula K., Faradz S., Oosterhuis W., and Looijenga L., Gonadoblastoma Arising in Undifferentiated Gonadal Tissue within Dysgenetic Gonads, *The Journal of Clinical Endocri-nology & Metabolism*, 2006, 91 (6):2404-2413.
11. Hoepffner W, Horn LC, Simon E, Sauerbrei G, Schroder H, Thamm-Mucke B, Bennek J, Kiess W. Gonadoblastomas in 5 patients with 46, XY gonadal dysgenesis, *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2005;113 (4):231-5.
12. El Moussaif N, Haddad NE, Iraqi N, Gaouzi A., 45, X/46, XY mosaicism: report of five cas-es and clinical review. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2011 Jun;72 (3):239-43. doi: 10.1016/j.ando.2011.04.004.
13. Wolffenbuttel K.P., Hersmus R., Stoop H., Biermann K., Hoebeke P., Cools M. Looijenga L., Gonadal dysgenesis in disorders of sex development: Diagnosis and surgical management *Journal of Pediatric Urology* (2016) 12, 411e416.
14. Batista R L., Costa EMF., Rodrigues ADS., Gomes NL., Faria Jr JA., Nishi MY., et al. Androgen insensitivity syndrome: a review *Arch Endocrinol Metab* 2018; 62: 227-235.
15. Chen C., Chern S., Chen B., Wanf W., Hwo Y., Hamartoma in pubertal patient with complete androgen insensitivity syndrome and R (831) X mutation of the androgen receptor gene, *J. Fertility & Sterility*, 74,1,2000, 182-183.
16. Schultz BA, Roberts S, Rodgers A, Ataya K (2009) Pregnancy in true hermaphrodites and all male offspring to date. *Obstet Gynecol* 113: 534-536.
17. Dumez M., Lin-Su K., Leibel N., Giglar S., Vinci G., Lasan R., Nimkan S., Wilson J., McElreavey K., New M., Report of fertility in a woman with predominantly 46, XY karyotype in a family with multiple disorders of sexual development, *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2008, January, 93 (1): 182-189.

გონადების მალიგნიზაციის რისკები და რეპროდუქციული პროგნოზი ინდივიდებში სქესობრივი განვითარების თანდაყოლილი დარღვევებით

გონადების მალიგნიზაციის რისკი განსხვავებულია სქესობრივი განვითარების დარღვევების (სგდ) სახეების მიხედვით და დამოკიდებულია კარიოტიპში Y ქრომოსომის არსებობასა და გონადების ლოკალიზაციაზე.

კვლევის მიზანი: ქალური ფენოტიპის მქონე პაციენტებში სგდ-ით კარიოტიპში Y ქრომოსომით გონადების მალიგნიზაციის რისკების და რეპროდუქციული პროგნოზის შეფასება.

მასალა და მეთოდები: გამოკვლეული იყო 48 ქალური ფენოტიპის მქონე პაციენტი სქესობრივი განვითარების თანდაყოლილი დარღვევებით, რომელთაც დაუდგინდათ Y ქრომოსომის არსებობა კარიოტიპში (46,XY და 45,X/46,XY). ყველა პაციენტს ჩატარდა კლინიკური, გინეკოლოგიური, ჰორმონული, ულტრაბგერითი გამოკვლევა. 32 შემთხვევაში ჩატარდა გონადექტომია და ამოკვეთილი გონადების ჰისტომორფოლოგიური კვლევა. ჩატარებული გამოკვლევების საფუძველზე 3 შემთხვევაში დადგინდა 46, XY გონადების დისგენეზიის სრული ფორმა (სვაიერის სინდრომი), 2 შემთხვევაში – გონადების დისგენეზიის ნაწილობრივი ფორმა ტერნერის სინდრომის ფენოტიპის ფონზე. 33 შემთხვევაში დაისვა ანდროგენრეზისტენტობის სრული ფორმის დიაგნოზი, 8 შემთხვევაში – ანდროგენრეზისტენტობის ნაწილობრივი ფორმის დიაგნოზი ქალური ფენოტიპის პაციენტებში. 2 შემთხვევაში დადგინდა ოვოტესტიკულური დარღვევა.

შედეგები: პაციენტებს გონადების დისგენეზიის სრული და ნაწილობრივი ფორმებით გონადების ინტრააბდომინალური ლოკალიზაციით, მალიგნიზაციის მაღალი რისკის გათვალისწინებით, მალიგნიზაციის პრევენციის მიზნით გონადექტომია ჩატარდათ დიაგნოზის დასმისთანავე, ასაკის მიუხედავად. შემდგომ მათ ენიშნებოდათ ჰორმონოთერაპია ესტროგენებით და ესტროგენ-გესტაგენებით. პესიმისტური რეპროდუქციული პროგნოზის მიუხედავად, კვერცხუჯრედის დონაციით მიღწეულ იქნა დაორსულება და ჯანმრთელი ბავშვის გაჩენა 2 შემთხვევაში.

პაციენტებში ანდროგენრეზისტენტობის სრული ფორმით გონადების მალიგნიზაციის დაბალი რისკის გათვალისწინებით, 25 პაციენტს ჩატარდა ინტრააბდომინალურად განლაგებული ტესტიკულების ამოკვეთა პუბერტატის დასრულების შემდეგ და დაენიშნათ მონოთერაპია ესტროგენებით. ერთ შემთხვევაში პაციენტს ანდროგენრეზისტენტობის სრული ფორმით 18 წლის ასაკში განუვითარდა ინტრააბდომინალურად განლაგებულ გონადაში სემინომა, რაც მეტად იშვიათია. 41 წლის პაციენტს ანდროგენრეზისტენტობის სრული ფორმით ინგვინალურად განლაგებულ გონადაში, გონადექტომიის შემდეგ ჰისტომორფოლოგიური გამოკვლევით დაუდგინდა გონადობლასტომის არსებობა.

ქალური ფენოტიპის მქონე მოზარდ პაციენტებში ანდროგენრეზისტენტობის ნაწილობრივი ფორმით გონადების მალიგნიზაციის მაღალი რისკით, გონადების ნებისმიერი

ლოკალიზაციის პირობებში გონადექტომია უტარდებოდათ დიაგნოზის დასმისთანავე მალიგნიზაციის პრევენციის და მასკულინიზაციის ეფექტის შესაჩერებლად. შემდგომ ენიშნებოდათ მონოთერაპია ესტროგენებით. რეპროდუქციული პროგნოზი, როგორც ანდროგენრეზისტენტობის სრული, ასევე ნაწილობრივი ფორმისას, პესიმისტურია, თუმცა შესაძლებელია მამაკაცი პარტნიორის სპერმის გამოყენებით დონაცია-სუროგაციის პროგრამის ფარგლებში შვილის ყოლის მიღწევა.

ქალური ფენოტიპის პაციენტებს ოვოტესტიკულური დარღვევით და 46,XY კარიოტიპით, მიუხედავად მალიგნიზაციის დაბალი რისკისა, ჩაუტარდათ ინტრააბდომინალურად განლაგებული გონადების ამოკვეთა, ვინაიდან არც ოვოტესტისში და არც მეორე მხარეს არსებულ ტესტისში არ არსებობდა რეპროდუქციისთვის გამოსაყენებელი სტრუქტურები. ასეთ შემთხვევებში პაციენტების მართვა და რეპროდუქციული პროგნოზი მსგავსია ანდროგენრეზისტენტობის სრული ფორმისა.

დასკვნები: სქესობრივი განვითარების თანდაყოლილი დარღვევების დროული და კორექტული დიაგნოსტიკა და მართვა წარმოადგენს გონადების მალიგნიზაციის პრევენციის ყველაზე საიმედო მიდგომას, რის შემდეგაც შესაძლებელია დამხმარე რეპროდუქციული ტექნოლოგიების ადეკვატური მეთოდის შერჩევა, რაც ასეთი ინდივიდების ცხოვრების ხარისხის გაუმჯობესებაზე აისახება.

LASHA NADIRASHVILI, MARINA PAVLOVA MD,
NIA NIZHARADZE, VENIAMIN KAZARINOV

Embryology Department, GGRC, Tbilisi

REPRODUCTIVE POTENTIAL AND PLOIDY COMPARISON OF 5, 6, AND 7-DAY BLASTOCYSTS: AN ANALYSIS OF IMPLANTATION, CLINICAL PREGNANCY AND LIVE BIRTH RATES

Extended culture to the blastocyst stage has become a widely adopted practice in assisted reproductive technologies (ARTs), offering significant improvements in embryo selection and supporting single embryo transfer. Conventionally, the selection of viable blastocysts occurs on Days 5 and 6 of embryo culture, with embryos that are deemed unsuitable for transfer, biopsy, or cryopreservation after Day 6 being routinely discarded. However, a subset of embryos exhibits slower development, reaching the blastocyst stage on Day 7. Remarkably, Day 7 blastocysts possess the potential for viability, as they can attain top morphological grades, display euploidy, and ultimately lead to healthy live births.

Unfortunately, the prevailing practice in most clinics involves terminating culture on Day 6, which may result in the premature discarding of viable Day 7 blastocysts. While Day 7 blastocysts constitute only 5% of the total viable blastocysts, those that meet the criteria for cryopreservation or biopsy hold significant clinical value. Culturing embryos for an additional day extends the window of opportunity, allowing for the identification of more useable embryos per in vitro fertilization (IVF) cycle. This approach is particularly advantageous for patients who possess limited numbers or lower-quality blastocysts, providing them with enhanced prospects for achieving successful pregnancies.

Key words: Day 7 blastocyst, slow-growing blastocyst, delayed embryo development, live birth rate, euploidy, aneuploidy, clinical pregnancy rate.

Introduction

Embryo selection is a crucial factor in the success of assisted reproductive technology (ART) treatments. The development of advanced embryo culture media has revolutionized in vitro fertilization (IVF) by enabling the extended culture of embryos to the blastocyst stage, resulting in improved embryo selection and higher implantation rates (Sunde et al., 2016; Taylor et al., 2014; Minasi et al., 2016; Gardner et al., 1998; Lane and Gardner, 2007; Smith et al., 2012). Furthermore, advancements in cryopreservation techniques and preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A) have enhanced the selection of euploid embryos for transfer, leading to improved IVF cycle outcomes (Scott et al., 2012; Kang et al., 2016; Treff and Zimmerman, 2017; Lawrenz and Fatemi, 2017; Al-Azemi et al., 2012; Capalbo et al., 2016a; Wang et al., 2017).

While traditionally embryo culture has been halted on day 6, recent studies have shed light on the potential of day 7 blastocysts and their viability for transfer (Hiraoka et al., 2008; Wirleitner et al., 2016; Tiegs et al., 2018; Hammond et al., 2018; Du et al., 2018; Whitney et al., 2019). Early studies suggested lower pregnancy and live birth rates for day 7 blastocyst transfer, leading to a reluctance in culturing embryos beyond day 6 (Shoukir et al., 1998; Utsunomiya et al., 2004). However, more recent investigations have reported viable pregnancies and live births with day 7 blastocysts, providing an opportunity for patients who lack day 5 or 6 embryos to achieve pregnancy (Whitney et al., 2019).

Despite the growing interest in extended embryo culture, data on outcomes associated with culture beyond day 6 are limited. Questions arise regarding the impact of prolonged embryo culture on embryo quality, the window of blastulation, and the range of time during which normal embryo blastulation occurs (Navot et al., 1991; Prapas et al., 1998; Bosch et al., 2010; Marek et al., 2001; Richter et al., 2006; Hiraoka et al., 2008; Kovalevsky et al., 2013). Additionally, the balance between optimizing the number of usable blastocysts and the risk of discarding potentially viable embryos needs to be addressed (Sunkara et al., 2010).

This review article aims to explore the outcomes and developmental potential of day 7 blastocysts. Through a comprehensive analysis of studies that include biopsy or cryopreservation of day 7 blastocysts, several key clinical questions will be addressed, including the incidence of usable day 7 blastocysts, rates of euploidy, implantation and pregnancy rates, potential mechanisms for delayed blastocyst development, strategies for clinical implementation, and recommendations for future studies.

Research Findings

Association Between Embryo Euploidy and Biopsy Time

1) „What is the reproductive potential of day 7 euploid embryos?“

Day 7 blastocysts have a significantly lower euploidy rate compared to day 5 and day 6 blastocysts, indicating a higher likelihood of aneuploidy. A comprehensive analysis of IVF cycles from a single academic center, which included 25,775 embryos undergoing trophectoderm biopsy and preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A), revealed that only 40.5% of day 7 blastocysts were euploid. In contrast, the euploidy rates were notably higher for day 5 blastocysts at 54.7% and day 6 blastocysts at 52.9%. After accounting for potential confounding factors such as maternal age, anti-Müllerian hormone levels, BMI, embryo quality, and the number of embryos

biopsied, the significant association between aneuploidy and day 7 biopsied embryos compared to day 5 and day 6 was evident.

2) „Day 7 blastocyst euploidy supports routine implementation for cycles using preimplantation genetic testing.“

Despite the lower euploidy rate, day 7 blastocysts can still be used in cycles with preimplantation genetic testing, as they have shown potential to develop into viable euploid embryos, providing additional opportunities for successful in vitro development and live births. A study investigating single, euploid frozen embryo transfers (FET) found that day 7 blastocysts, though accounting for only 6.6% of all biopsied blastocysts, exhibited a substantial implantation potential of 35.9%. This finding indicates that even with a lower euploidy rate, day 7 blastocysts can contribute to successful pregnancies when selected for transfer in the context of PGT-A.

3) „Correlation between aneuploidy, standard morphology evaluation and morphokinetic development in 1730 biopsied blastocysts: a consecutive case series study“

The study considered the impact of the timing of biopsy on blastocyst development and aneuploidy rates. Among the 1730 biopsied blastocysts, there were differences in euploidy rates based on the day of biopsy. Specifically, 67.7% of blastocysts biopsied on day 5 were euploid, while only 52.1% and 43.1% of blastocysts biopsied on day 6 and day 7, respectively, were euploid (Day 5 versus Day 6: odds ratio (OR) 0.7, $P < 0.001$; Day 5 versus Day 7: OR 0.56, $P < 0.001$; Day 6 versus Day 7: OR 0.81, $P = 0.036$).

The results emphasize that the timing of biopsy may influence the likelihood of obtaining euploid embryos. Additionally, the study found that aneuploidy risk increased with maternal age, with an approximate 10% increase in aneuploidy probability per year of maternal age (odds ratio (OR) = 1.1, $P < 0.001$).

4) „Earlier day of blastocyst development is predictive of embryonic euploidy across all ages: essential data for physician decision-making and counseling patients“

Earlier blastocyst development is associated with a higher rate of embryonic euploidy, and this finding holds true for both autologous and donor embryos. An extensive analysis of 2,132 biopsied blastocysts from 388 IVF cycles demonstrated a clear trend: blastocysts biopsied on days 5, 6, and 7 had euploidy rates of 49.5%, 36.5%, and 32.9%, respectively. This trend indicates that embryos biopsied at earlier stages of development have a higher likelihood of being euploid. Additionally, maternal age and the number of blastocysts biopsied per patient were identified as independent factors associated with a greater percentage of euploidy, reinforcing the importance of considering these variables during embryo selection.

5) „Worth the wait? Day 7 blastocysts have lower euploidy rates but similar sustained implantation rates as Day 5 and Day 6 blastocysts“

The prevalence of euploidy decreased with increasing time to embryo blastulation, reinforcing the importance of considering blastocyst development timing during preimplantation genetic testing. The results showed that day 7 blastocysts had lower euploidy rates (43.1%) compared to

day 5 (67.7%) and day 6 (52.1%) blastocysts. These findings suggest that embryos taking longer to reach the blastocyst stage are more likely to be aneuploid. The prevalence of euploidy decreased with increasing time to embryo blastulation, reinforcing the importance of considering blastocyst development timing during preimplantation genetic testing.

Based on the research results regarding euploidy, aneuploidy, and PGT-A (preimplantation genetic testing for aneuploidy), it can be concluded that day 7 euploid embryos have a lower reproductive potential compared to day 5 and day 6 embryos. The rate of embryo euploidy is significantly lower in day 7 blastocysts, indicating that a higher proportion of embryos biopsied on day 7 are likely to be aneuploid. However, despite the lower euploidy rate, day 7 blastocysts can still support routine implementation for cycles using preimplantation genetic testing, and the extended culturing to day 7 can lead to the development of viable euploid embryos that would have otherwise been discarded.

Implantation and Clinical Pregnancy Rate

After analyzing the results from multiple research studies, several important conclusions can be drawn regarding the clinical contribution and reproductive potential of poor-quality blastocysts (PQBs) and day 7 euploid embryos in assisted reproductive technologies:

1) „Looking past the appearance: a comprehensive description of the clinical contribution of poor-quality blastocysts to increase live birth rates during cycles with aneuploidy testing“

Poor-quality blastocysts (PQBs) have proven to contribute to an impressive 12.4% increase in cycles leading to at least one live birth (LB) during aneuploidy testing. Nevertheless, it is important to note that PQBs display slower development rates compared to their non-PQB counterparts. On average, each cycle yielded 0.7 ± 0.9 PQBs for biopsy, of which 0.2 ± 0.4 were euploid PQBs. The prevalence of PQBs is influenced significantly by maternal age, with women over 42 years benefiting more from these embryos. Intriguingly, 18 women achieved their only live births thanks to PQBs. Furthermore, patients with limited or no sibling non-PQBs also experienced higher success rates in achieving successful pregnancies through PQBs.

2) „Cryopreserved embryo transfers suggest that endometrial receptivity may contribute to reduced success rates of later developing embryos“

Observations from research on cryopreserved embryo transfers suggest that endometrial receptivity might play a role in reducing success rates for later developing embryos. Clinical pregnancy rates (PRs) were comparable between blastocysts cryopreserved on day 5 and day 6 (32% vs. 28%). However, blastocysts cryopreserved on day 7 displayed a lower clinical PR (15%). Although this difference initially appeared significant, statistical analysis, after accounting for the number of embryos per transfer, showed that the discrepancy was not statistically significant ($P = 0.15$).

3) „What is the reproductive potential of day 7 euploid embryos?“

The analysis of the reproductive potential of day 7 euploid embryos revealed significant distinctions among cohorts in terms of implantation, clinical pregnancy, live birth, and clinical loss rates. Compared to day 5 and day 6 embryos, day 7-biopsied embryos exhibited decreased odds

of implantation, clinical pregnancy, and live birth. The implantation rate for day 5 blastocysts – 65.4%, day 6 – 56.2%, day 7 – 30.1%. However, no significant association was observed with clinical loss or multiple pregnancy rates in patients utilizing day 7 embryos during treatment.

4) „Worth the wait? Day 7 blastocysts have lower euploidy rates but similar sustained implantation rates as Day 5 and Day 6 blastocysts“

Despite this lower euploidy rate, day 7 euploid embryos displayed a sustained implantation rate (SIR) similar to that of day 5 and day 6 embryos. For euploid single embryo transfers (SET), the SIR for day 5 and day 6 embryos was approximately 68.9% and 66.8%, respectively. Although day 7 euploid SET showed a slightly lower SIR at 52.6%, this difference did not reach statistical significance.

The collective research findings emphasize the positive clinical contribution of poor-quality blastocysts in increasing live birth rates during cycles with aneuploidy testing, particularly benefiting women over 42 years old and those with limited sibling non-PQBs. However, it is crucial to acknowledge that PQBs display slower development and lower euploidy rates compared to non-PQBs. Day 7 euploid embryos, despite their lower euploidy rates, exhibit comparable sustained implantation rates as day 5 and day 6 embryos. Consideration of these factors is vital for assisted reproductive technology clinics to optimize success rates when selecting and transferring blastocysts for their patients.

Live Birth Rate

1) „What is the reproductive potential of day 7 euploid embryos?“

A sub-analysis of 3824 single, euploid frozen embryo transfer (FET) cycles was conducted, classifying them based on the day of blastocyst development: day 5 (n = 2321 cycles), day 6 (n = 1381 cycles), and day 7 (n = 116 cycles). Significant differences were observed among these groups in implantation, clinical pregnancy, live birth (LB), and clinical loss rates. The odds of implantation, clinical pregnancy, and LB were significantly lower in patients who utilized day 7-biopsied embryos during treatment. The live birth rates for day 5, day 6, and day 7 groups were 56.4%, 45.8%, and 21.5%, respectively.

2) „Worth the wait? Day 7 blastocysts have lower euploidy rates but similar sustained implantation rates as Day 5 and Day 6 blastocysts“

Day 7 blastocysts have lower live birth rates compared to Day 5 and Day 6 blastocysts. Although they offer viable euploid embryos that would have otherwise been discarded, the extended culture to Day 7 is associated with increased miscarriage rates. The live birth rates for Day 7 blastocysts were significantly lower at 43.8% compared to 67.4% and 77.2% for Day 5 and Day 6 blastocysts, respectively.

3) „Euploid day 7 blastocysts of infertility patients with only slow embryo development have reduced implantation potential“

In this study, a total of 2966 women underwent single euploid FET using embryos that reached blastulation on either day 5 (n = 1880), day 6 (n = 986), or day 7 (n = 100). The results showed that day 7 embryos had significantly lower implantation and live birth rates compared to both

day 5 and day 6 embryos ($P < 0.001$). The live birth rates for the day 5, day 6, and day 7 groups were 68.5%, 55.2%, and 36.0%, respectively. Furthermore, the day 7 group was found to be older than the day 5 group ($P < 0.001$). Even after comparing age-matched cohorts, the day 7 group still exhibited lower implantation and live birth rates ($P < 0.0001$ and $P < 0.001$, respectively). Interestingly, the study found that the live birth rates were not influenced by embryo grade.

Conclusion

Maternal age, culture medium, blastocyst expansion time, and biopsy timing influence the prevalence of euploidy, implantation potential, and live birth rates. These findings highlight the importance of considering extended culture and blastocyst development on Day 7 in ART practice. Day 7 blastocysts can be of high quality and genetically normal. They have the potential to result in healthy live births following frozen embryo transfer. However, further research is needed to determine the success rates and live birth rates of Day 7 blastocysts, taking into account factors such as blastocyst grade, ploidy result, and patient age. Further researches are needed to accurately define the Day 7 blastocysts success rates and incorporate them into clinical practice. It is recommended to consider extended culture to Day 7, especially for embryos with early or borderline grades on Day 6, as it may increase the live birth rate per cycle. Additionally, the management of Day 7 blastocysts should involve setting patient expectations and considering individual patient characteristics.

Authors' roles

L. Nadirashvili conducted the research and wrote the initial draft of the article, while T. Magularia and M. Pavlova provided critical review and approval for the final version of the article.

Funding

There was no financial support sought for the preparation of this article.

Conflict of interest

None declared.

References

1. Sunde, A., Brison, D., & Dumoulin, J. (2016). Quality control in IVF: Towards a more comprehensive evidence-based approach. *Human Reproduction*, 31 (3), 477-482.
2. Taylor, T. H., Gitlin, S. A., & Patrick, J. L. (2014). The current state of evidence on elective embryo cryopreservation: a systematic review with quality assessment of the literature. *Fertility and Sterility*, 102 (4), 988-996.
3. Minasi, M. G., Colasante, A., Riccio, T., Ruberti, A., Casciani, V., Scarselli, F.,... & Fiorentino, F. (2016). Correlation between aneuploidy, standard morphology evaluation and morphokinetic development in 1730 biopsied blastocysts: a consecutive case series study. *Human Reproduction*, 31 (10), 2245-2254.
4. Gardner, D. K., Lane, M., & Schoolcraft, W. B. (1998). Physiology and culture of the human blastocyst. *Journal of Reproductive Immunology*, 39 (1-2), 149-164.

5. Lane, M., & Gardner, D. K. (2007). Understanding cellular disruptions during early embryo development that perturb viability and fetal development. *Reproduction, Fertility and Development*, 19 (6), 681-688.
6. Smith, G. D., Takayama, S., & Swain, J. E. (2012). Rethinking in vitro embryo culture: new developments in culture platforms and potential to improve assisted reproductive technologies. *Biology of Reproduction*, 86 (3), 62.
7. Scott, R. T., Upham, K. M., Forman, E. J., Hong, K. H., Scott, K. L., Taylor, D.,... & Levy, M. J. (2012). Blastocyst biopsy with comprehensive chromosome screening and fresh embryo transfer significantly increases in vitro fertilization implantation and delivery rates: a randomized controlled trial. *Fertility and Sterility*, 100 (3), 697-703.
8. Kang, H. J., Melnick, A. P., Stewart, J. D., Xu, K., Rosenwaks, Z., & Palermo, G. D. (2016). Preimplantation genetic screening: who benefits? *Fertility and Sterility*, 106 (3), 597-602.
9. Treff, N. R., & Zimmerman, R. S. (2017). New insights into embryo selection for in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*, 107 (3), 621-627.
10. Lawrenz, B., & Fatemi, H. M. (2017). Effect of embryo cryopreservation techniques on ART outcomes. *Nature Reviews Endocrinology*, 13 (7), 429-438.
11. Al-Azemi, M., Killick, S. R., Duffy, S., Pye, C., Refaat, B., & Hill, N. (2012). Multi-centre analysis of the relative effectiveness of cryopreserved versus fresh blastocyst transfer. *Reproductive BioMedicine Online*, 25 (6), 566-572.
12. Capalbo, A., Rienzi, L., Cimadomo, D., Maggiulli, R., Elliott, T., Wright, G.,... & Ubaldi, F. M. (2016). Correlation between standard blastocyst morphology, euploidy and implantation: an observational study in two centers involving 956 screened blastocysts. *Human Reproduction*, 31 (10), 2243-2254.
13. Wang, L., Cram, D. S., & Leigh, D. (2017). Advances in preimplantation genetic testing for monogenic disease and aneuploidy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 44, 62-74.
14. Hiraoka, K., Hiraoka, K., Horiuchi, T., & Shioya, Y. (2008). Blastocysts becoming arrested and/or degenerating in vitro in day 6. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 25 (2-3), 95-99.
15. Wirleitner, B., Vanderzwalmen, P., Stecher, A., Zech, N. H., Vanderzwalmen, S., & Zech, H. (2016). Selection of embryos on day 5 for transfer is associated with increased implantation rates. *Reproductive BioMedicine Online*, 32 (4), 422-428.
16. Tiegs, A. W., Hartshorne, G. M., & Goulding, A. M. (2018). Blastocyst development rate influences implantation and live birth rates of similarly graded euploid blastocysts. *Fertility and Sterility*, 109 (6), 1028-1034.
17. Hammond, E. R., McGillivray, B. C., Wicker, S. M., & Peek, J. C. (2018). The influence of blastocyst transfer on singleton fetal growth trajectory and placental morphometry. *Fertility and Sterility*, 110 (3), 483-492.
18. Du, H., Sun, X., & Gao, X. (2018). Pregnancy and neonatal outcomes of blastocyst transfer on day 7. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 35 (6), 1043-1049.
19. Whitney, J. B., Foster, J. S., & McGovern, P. G. (2019). Outcomes of day 7 blastocysts at a university-based ART program. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 36 (4), 739-744.
20. Navot, D., Bergh, P. A., & Williams, M. A. (1991). Poor oocyte quality rather than implantation failure as a cause of age-related decline in female fertility. *The Lancet*, 337 (8754), 1375-1377.

21. Iris G. Insogna, Andrea Lanes, Elizabeth S. Ginsburg, and Catherine Racowsky (2021). Quality of embryos on day 7 after medium refreshment on day 6: a prospective trial. *Human Reproduction*, Vol.36, No.5, pp. 1253-1259.
22. Carlos Hernandez-Nieto,, Joseph A. Lee, Richard Slifkin, Benjamin Sandler, Alan B. Copperman, and Eric Flisser (2019). What is the reproductive potential of day 7 euploid embryos? *Human Reproduction*, Vol.34, No.9, pp. 1697-1706.
23. Danilo Cimadomo, Daria Soscia, Valentina Casciani, Federica Innocenti, Samuele Trio, Viviana Chiappetta, Laura Albricci, Roberta Maggiulli, Itay Erlich, Assaf Ben-Meir, Iris Har-Vardi, Alberto Vaiarelli, Filippo Maria Ubaldi, and Laura Rienzi (2022). How slow is too slow? A comprehensive portrait of Day 7 blastocysts and their clinical value standardized through artificial intelligence. *Human Reproduction*, Vol.37, No.6, pp. 1134-1147.
24. Juan J. Fraire-Zamora, Munevver Serdarogullari, Kashish Sharma, Omar Farhan Ammar, Mina Mincheva, Nick Macklon, Aida Pujol, Antonio Capalbo, Marcos Meseguer, and George Liperis (2023). Better late than never: the clinical value of Day 7 blastocysts. *Human Reproduction*, Vol.38, No.3, pp. 520-524.
25. A.W. Tiegs, L. Sun, G. Patounakis, and R.T. Scott Jr. Worth the wait? Day 7 blastocysts have lower euploidy rates but similar sustained implantation rates as Day 5 and Day 6 blastocysts (2019). *Human Reproduction*, Vol.34, No.9, pp. 1632-1639.
26. Elizabeth R. Hammond, Lynsey M. Cree, and Dean E. Morbeck. Should extended blastocyst culture include Day 7? (2018). *Human Reproduction*, Vol.33, No.6 pp. 991-997.
27. Richter KS, Shipley SK, McVearry I, Tucker MJ, Widra EA. Cryopreserved embryo transfers suggest that endometrial receptivity may contribute to reduced success rates of later developing embryos (2006). *Fertil Steril.*;86 (4):862-6.
28. Sydney L. Lane, Laura Reed, William B. Schoolcraft, Mandy G. Katz-Jaffe. Euploid day 7 blastocysts of infertility patients with only slow embryo development have reduced implantation potential. (2022) *RBMO VOLUME 44 ISSUE 5*
29. Hiraoka K, Hiraoka K, Miyazaki M, Fukunaga E, Horiuchi T, Kusuda T, et al. Perinatal outcomes following transfer of human blastocysts vitrified at day 5, 6 and 7. *J Exp Clin Assist Reprod.* 2009;6 (4).
30. Capalbo A, Rienzi L, Cimadomo D, Maggiulli R, Elliott T, Wright G, et al. Correlation between standard blastocyst morphology, eu – ploidy and implantation: an observational study in two centers in – volving 956 screened blastocysts. *Hum Reprod.* 2014;29 (6):1173 – 81.
31. Cimadomo D, Soscia D, Vaiarelli A, Maggiulli R, Capalbo A, Ubaldi FM, et al. Looking past the appearance: a comprehensive description of the clinical contribution of poor-quality blastocysts to increase live birth rates during cycles with aneuploidy testing. *Hum Reprod.* 2019;34 (7):1206-14.
32. Minasi MG, Colasante A, Riccio T, Ruberti A, Casciani V, Scarselli F, et al. Correlation between aneuploidy, standard mor – phology evaluation and morphokinetic development in 1730 biopsied blastocysts: a consecutive case series study. *Hum Reprod.* 2016;31 (10):2245-54.
33. Tiegs AW, Sun L, Patounakis G, Scott RT. Worth the wait? Day 7 blastocysts have lower euploidy rates but similar sustained implan – tation rates as day 5 and day 6 blastocysts. *Hum Reprod.* 2019;34 (9):1632-9.

34. Richter KS, Shipley SK, McVearry I, Tucker MJ, Widra EA. Cryopreserved embryo transfers suggest that endometrial receptivity may contribute to reduced success rates of later developing embryos. Fertil Steril. 2006;86 (4):862-6.

5, 6 და 7-დღიანი ბლასტოცისტების რეპროდუქციული პოტენციალი და კლონირი შედარება: იმპლანტაციის, კლინიკური ორსულობისა და ცოცხალი შობადობის სიხშირის ანალიზი

ბლასტოცისტის სტადიამდე განვითარებული ემბრიონის გადატანა ფართოდ მიღებული პრაქტიკაა დამხმარე რეპროდუქციულ ტექნოლოგიებში (ARTs), რომელიც მნიშვნელოვნად აუმჯობესებს ემბრიონის შერჩევის პროცესს და იძლევა საშვილოსნოს ღრუში მხოლოდ ერთი ემბრიონით ტრანსფერის საშუალებას.

ზოგადად, სიცოცხლისუნარიანი ბლასტოცისტების შერჩევა ხდება ემბრიონის კულტივაციის მე-5 და მე-6 დღეებზე, ემბრიონები, რომლებიც მიჩნეულია შეუფერებლად ტრანსფერისთვის, ბიოფსიის ან კრიოკონსერვაციისთვის რუტინულად ნადგურდება მე-6 დღის შემდეგ, თუმცა არსებობს ისეთი ემბრიონების ქვეჯგუფი, რომელიც ხასიათდება უფრო ნელი განვითარებით კულტივაციის პროცესში და აღწევნ ბლასტოცისტის სტადიას მე-7 დღეს. აღსანიშნავია, რომ მე-7 დღის ბლასტოცისტებს აქვთ სიცოცხლისუნარიანობის პოტენციალი, მათ შეუძლიათ მიაღწიონ საუკეთესო მორფოლოგიურ ხარისხს, გამოავლინონ ეუპლოიდია და მე-7 დღეს გადატანისა და იმპლანტაციის შემთხვევაში შესაძლებელია ჯანმრთელი ცოცხალი ნაყოფის დაბადება.

სამწუხაროდ, კლინიკების უმეტესობაში დანერგილი პრაქტიკა გულისხმობს კულტივაციის შეწყვეტას მე-6 დღეს, რამაც შეიძლება გამოიწვიოს მე-7 დღის სიცოცხლისუნარიანი ბლასტოცისტების ნაადრევი უგულებელყოფა. მიუხედავად იმისა, რომ მე-7 დღის ბლასტოცისტები შეადგენენ მთლიანი სიცოცხლისუნარიანი ბლასტოცისტების მხოლოდ 5%-ს, რომლებიც აკმაყოფილებენ კრიოკონსერვაციის ან ბიოფსიის კრიტერიუმებს, აქვთ დიდი კლინიკური მნიშვნელობა. ემბრიონის კულტივირება დამატებითი დღის განმავლობაში აფართოებს შესაძლებლობების ფანჯარას, რაც საშუალებას იძლევა უფრო გამოსაყენებელი ემბრიონის იდენტიფიცირებას ინ ვიტრო განაყოფიერების (IVF) ციკლზე. ეს მიდგომა განსაკუთრებით ხელსაყრელია იმ პაციენტებისთვის, რომლებსაც აქვთ შეზღუდული რაოდენობის ან დაბალი ხარისხის ბლასტოცისტები, რაც უზრუნველყოფს მათი წარმატებული ორსულობის მიღწევის რეალურ შესაძლებლობებს.



MADONA JUGHELI MD, PhD Professor

IFCPC-IARC and UNFPA international trainer,
Clinic Caraps Medline, Tbilisi

PHILOSOPHY OF SEXUAL AGING AND DYSFUNCTION

Sexual health is an important part of the general health also in aging men, women and couples. Sexual health is determined by a complex interaction of biological, psychological and sociocultural factors of the individual partners and their sexual and intimate interaction in the relationship. Sexual difficulties and problems need therefore a biopsychosocial approach in diagnosis and therapy. For the individual, the diagnosis includes the sexual history to clarify and define the problem, the medical and psychosocial history. Problems and resources of the couple are assessed inviting both partners to the consultation. Various therapeutic strategies are now available, all of them should be applied in the framework of a comprehensive therapeutic concept. This includes listening, information and education in a respectful and accepting atmosphere. Medical interventions, reaching from systemic and local hormones to drugs interacting with the sexual neurophysiology may be indicated as well as various psychosexual therapies which have to be tailored to the individual and the couple.

სექსუალური დაბერებისა და დისფუნქციის ფილოსოფია

სექსუალური ჯანმრთელობა წარმოადგენს ზოგადი ჯანმრთელობის მნიშვნელოვან ნაწილს, მათ შორის ხანდაზმულ მამაკაცებში, ქალებსა და წყვილებში. სექსუალური ჯანმრთელობა განისაზღვრება ცალკეული პარტნიორის ბიოლოგიური, ფსიქოლოგიური და სოცო-კულტურული ფაქტორების კომპლექსური ურთიერთქმედებითა და ურთიერთობაში მათი სექსუალური და ინტიმური ურთიერთქმედებით. ამიტომ სექსუალური სირთულეებისა და პრობლემების დიაგნოსტიკისა და მკურნალობისას საჭიროა ბიო-ფსიქო-სოციალური მიდგომა. ცალკეული ინდივიდის პრობლემაში გარკვევისა და მისი დაზუსტების მიზნით დიაგნოზი მოიცავს სექსუალურ, სამედიცინო და ფსიქო-სოციალურ ანამნეზს. წყვილის პრობლემები და რესურსები ფასდება კონსულტაციაზე ორივე პარტნიორის მოწვევით. ამჟამად ხელმისაწვდომია მკურნალობის რამდენიმე სტრატეგია, ყველა მათგანი უნდა იქნას გამოყენებული კომპლექსური მკურნალობის კონცეფციის ფარგლებში. ეს მოიცავს მოსმენას, ინფორმაციის მიწოდებას და განათლებას თავაზიან და მისაღებ ატმოსფეროში. შესაძლებელია ნაჩვენები იყოს მედიკამენტოზური ჩარევა, დაწყებული სისტემური და ადგილობრივი ჰორმონებით და დამთავრებული პრეპარატებით, რომლებიც მოქმედებენ სექსუალურ ნეიროფიზიოლოგიაზე, ასევე სხვადასხვა სახის ფსიქოსექსუალური თერაპია, რომელიც ადაპტირებული უნდა იყოს ინდივიდზე და წყვილზე.

MAKA GEGECHKORI

MD. Ph.D., TSMU Professor

Zurab Sabakhtarashvili Reproductive Clinic, Tbilisi

PREGNANCY AFTER 35.WHAT HAPPENS THEN? THE DIFFICULTIES OF THE LONG AWAITED 280 DAYS...

Age is one of the most serious factors affecting a woman's chances of getting pregnant and giving birth to a healthy baby. Regardless of the standard WHO definition of infertility, age-oriented assessment, research and timely management should be done relatively early for women older than 35 years – in 6 months in the 35-40 years and in 3 months after the age of 40, the ways of achieving the couple's fertility should be considered. After achieving pregnancy, the whole cascade of problematic situations continues – age-related threats, which are important for both organisms during pregnancy.

Characterization of the age of 35+ – the so-called “clinical-reproductive portrait” – the state of the “biological clock” of the ovaries – trends of the ovarian oocyte reserve starts to reduce in early 30s, and more so after the age of 35 and a significant functional deficit from the age of 38. These trends refer to both ovarian functions – folliculogenesis – oocyte reserve and quality, dysfunction of the synthesis of sex steroids, anovulation.

Increased likelihood of developing chronic, progressive structural diseases of important reproductive organs such as uterine fibroids and adenomyosis with age. These pathologies may have a negative impact on conception, as well as on the course and outcome of pregnancy.

High probability of chromosomal abnormalities in late reproductive age.

Women's nutritional metabolic status and age-related changes, fetal programming factors associated with maternal metabolism and nutritional risks.

Coagulation factors, age patterns of thrombophilia and associated decidualization, placenta-tion, possible deficiency of complete placental invasion and circulation.

Age factors of sporadic and recurrent pregnancy losses. Progesterone – “pro-gestatio” – the main steroid hormone focused on pregnancy and the problems of progesterone-deficient age at different stages of pregnancy.

Age conditions for any pregnancy complications (premature birth, intrauterine growth retardation, preeclampsia, ante- and intranatal fetal death, gestational diabetes).

Age risks and chances of IVF.

ორსულობა 35 +. რა ხდება შემდეგ? ნაწილი 280 დღის სირთულეები

ასაკი არის ერთ-ერთი ყველაზე სერიოზული ფაქტორი, რომელიც გავლენას ახდენს ქალის დაორსულების და ჯანმრთელი ბავშვის გაჩენის მანძილზე.

ჯანმოს მიერ აღიარებული უნაყოფობის სტანდარტული დეფინიციის მიუხედავად, 35 წელზე უფროს ასაკზე ორიენტირებული შეფასება, კვლევა და დროული მართვა შედეგებით ნაადრევად უნდა მოხდეს – 35-40 წლის ასაკში. ინტერვალში 6, ხოლო 40 წლის ზემოთ, 3 თვეში უნდა იქნეს განხილული წყვილის ფერტილობის მიდწევის გზები. ორსულობის მიდწევის შემდეგ კვლავ გრძელდება პრობლემური სიტუაციების მთელი კასკადი – ასაკთან ასოცირებული საფრთხეები, რომელიც მნიშვნელოვანია ორსულობისას ორივე ორგანიზმისთვის.

35 + ასაკის დახასიათება – ე.წ. „კლინიკური-რეპროდუქციული პორტრეტი“ – საკვრცხეების „ბიოლოგიური საათის“ მდგომარეობა – საკვრცხის ოოციტური რეზერვის კლების ტენდენციები 30 წლიდან, ინტენსივობის მატება 35 წლის შემდეგ, და მნიშვნელოვანი ფუნქციური დეფიციტი 38 წლიდან. ეს ტენდენციები ეხება საკვრცხის ორივე ფუნქციას – ფოლიკულოგენეზს – ოოციტების რეზერვსა და ხარისხს; სასქესო სტეროიდების სინთეზის დისფუნქციას, ანოვულაციას.

ასაკთან ერთად არსებობს მნიშვნელოვანი რეპროდუქციული ორგანოების ისეთი ქრონიკული, პროგრესირებადი სტრუქტურული დაავადებების განვითარების მეტი ალბათობა, როგორიცაა საშვილოსნოს ფიბროიდები და ადენომიოზი. ეს პათოლოგიები შესაძლოა აისახოს ნეგატიურად როგორც დაორსულებაზე, ისე ორსულობის მიმდინარეობასა და გამოსავალზე.

- გვიან რეპროდუქციულ ასაკში ქრომოსომული დარღვევების მაღალი ალბათობა;
- ქალის ნუტრიენტულ მეტაბოლური სტატუსი და ასაკთან ასოცირებული ცვლილებები, დედის მეტაბოლიზმთან ასოცირებული ფეტალური პროგრამირების ფაქტორები და ნუტრიენტული რისკები;
- კოაგულაციური ფაქტორები, თრომბოფილიის ასაკობრივი პატერნები და მასთან ასოცირებული დეციდუალიზაცია, პლაცენტაცია, პლაცენტის სრულფასოვანი ინვაზიის შესაძლო დეფიციტი და პლაცენტის სისხლის მიმოქცევა;

- ორსულობის სპორადიული და განმეორებითი დანაკარგების ასაკობრივი ფაქტორები;
- პროგესტერონი – “pro-gestatio” – ორსულობაზე ორიენტირებული მთავარი სტეროიდული ჰორმონი და პროგესტერონდეფიციტური ასაკის პრობლემები ორსულობის სხვადასხვა ეტაპზე;
- ორსულობის ნებისმიერი გართულების (ნაადრევი მშობიარობა, საშვილოსნოს შიდა ზრდაში შეფერხება, პრეკლამფსია, ანტე- და ინტრანატალური სიკვდილი, გესტაციური დიაბეტი) ასაკობრივი განწყობები;
- ინ ვიტრო განაყოფიერების ასაკობრივი რისკები და მანსები.

Professor **MAKA MANTSKAVA**^{1,2} MD, PhD

Professor **NANA MOMTSELIDZE**^{4,5} PhD

1. Head, Rheology and Diagnostic Analytical Services Laboratory of Ivane Beritashvili Experimental Center of Biomedicine
2. Rector, Multidisciplinary Science Hight School,
3. Senior Researcher, European University, Tbilisi State Medical University
4. Senior Researcher, Rheology and Diagnostic Analytical Services Laboratory of Ivane Beritashvili Experimental Center of Biomedicine
5. Head, Clinical Experimental Study Department of Multidisciplinary Science Hight School, UNIK-Kutaisi University

RHEOLOGICAL STUDIES AS NEW APPROACHES TO THE CHOOSING A FERTILITY METHOD IN YOUNG WOMEN – PATIENTS WITH ONCOLOGICAL DIAGNOSES

The survival rate of patients with cancer diagnoses is growing every year. Despite a high probability of survival and a normal quality of life in surviving women, fertility issues have until recently been considered a secondary. By biomedical approach focuses on survival rate, but fertility is not considering as very important component of the management of woman-patients with oncological disease. This is easily explained, because the increased survival rate is associated with higher doses of chemotherapy and radiation, which is often directly related to cure on the one hand, and loss of fertility on the other hand. In modern society, for the full development of the individual and the feeling of the concept of “happiness” and “success” need possibility of the achievement of personal goals of any scale and difficulty. One of parameters of healthy emotional and socialization of a young nulliparous woman is perspective and possibility of the birth of a child. Young woman who having oncological disorders in anamnesis, have addition stress, due on her thinking about fertility. Achieving the goal is associated with the type of cancer and its sensitivity to hormones, prognosis. So far, none of the currently available fertility preservation options offers complete certainty about future fertility. From the point of view of rheological studies, which study of biological substances flow such as blood, lymph, plasma, rheological monitoring of patients with oncological disorders is necessary even before the start of chemotherapy. If the initial rheological status (aggregation, deformability of formed elements and viscosity of the medium)

is disturbed in patients with an oncological diagnosis, the possibility of infertility increases after the completion of gonadotoxic chemotherapy because chemotherapy contributes to the development of permanent ovarian failure. In this case, it is necessary to inform the patient about the use of donor oocytes or embryos in the future for fulfilling the desire to have children. However, in case of normal rheological status, it is necessary to inform patients about the possibility of using a successful method of in vitro fertilization with subsequent freezing of the embryo until the moment when the young woman is ready to consider child birth. Thus, the rheological status and all rheological studies related to the current state studies are a transitional link involved not only in the personification of patients when prescribing chemotherapy, but also participating in the health care strategy for the socio-psychological protection of women with cancer, ensuring the choice of the right methods for future fertility.

Keywords: Fertility, rheological status, blood flow.

რეოლოგიური კვლევების, მნიშვნელობა ონკოლოგიური დიაგნოზის მქონე ახალგაზრდა ქალებში შვილოსნობის მეთოდის არჩევისას

კიბოს დიაგნოზის მქონე პაციენტთა გადარჩენისა და სიცოცხლის ხანგრძლივობის მაჩვენებელი ყოველწლიურად იზრდება. გამოჯანმრთელებულ ქალებში გადარჩენის მაღალი ალბათობის და ცხოვრების ნორმალური ხარისხის მიუხედავად, შვილოსნობის საკითხები დღემდე მეორეხარისხოვნად ითვლება. ბიოსამედიცინო მიდგომა კონცენტრირებულია გადარჩენის მაჩვენებელზე, ხოლო შვილოსნობის უნარი არ ითვლება ონკოლოგიური დაავადების მქონე ქალი პაციენტების მართვის მნიშვნელოვან კომპონენტად. ეს მარტივი ასახსნელია, ვინაიდან გადარჩენის მაღალი მაჩვენებელი დაკავშირებულია ქიმიოთერაპიისა და სხივური თერაპიის უფრო მაღალ დოზებთან, რაც ერთი მხრივ განაპირობებს განკურნებას, ხოლო მეორე მხრივ შვილოსნობის უნარის დაკარგვას. თანამედროვე საზოგადოებაში ინდივიდის სრული განვითარებისთვის, ასევე „ბედნიერებისა“ და „წარმატებულობის“ განცდისთვის საჭიროა ნებისმიერი მასშტაბის და სირთულის პირადი მიზნების მიღწევის შესაძლებლობა. ემოციურად ჯანმრთელი და სოციალიზებული ქალის ერთ-ერთი პარამეტრია ბავშვის გაჩენის პერსპექტივა და შესაძლებლობა. ანამნეზში ონკოლოგიური დაავადების მქონე ახალგაზრდა ქალებისთვის დამატებითი სტრესია თავიანთ შვილოსნობის უნარზე ფიქრი. ჯერჯერობით, შვილოსნობის უნარის შენარჩუნების არც ერთი ამჟამად ხელმისაწვდომი საშუალება არ იძლევა სრულ გარანტიას სამომავლოდ ფერტილურობასთან დაკავშირებით. აქედან გამომდინარე, ონკოლოგიური დაავადებების მქონე პაციენტების ბიოლოგიური სიტუაციების რეოლოგიური კვლევები,

როგორიცაა სისხლი, ლიმფა, პლაზმა და რეოლოგიური მონიტორინგი, აუცილებელია ქიმიოთერაპიის დაწყებამდე. თუ ონკოლოგიური დიაგნოზის მქონე პაციენტებში დარღვეულია რეოლოგიური სტატუსი (ფორმირებული ელემენტების აგრეგაცია, დეფორმაცია და მედიუმის სიბლანტე), გონადოტოქსიკური ქიმიოთერაპიის დასრულების შემდეგ უშვილობის შესაძლებლობა იმატებს, ვინაიდან ის ხელს უწყობს საკვერცხეების ფუნქციის უკმარისობას. ასეთ შემთხვევებში აუცილებელია პაციენტის ინფორმირება დონორის ოოციტის ან ემბრიონის გამოყენების შესახებ, თუ მას შვილების ყოლის სურვილი გაუჩნდება. თუმცა, ნორმალური რეოლოგიური სტატუსის შემთხვევაშიც, აუცილებელია პაციენტის ინფორმირება in vitro განაყოფიერების მეთოდის გამოყენების შესახებ, ემბრიონის შემდგომი გაყინვით, ვიდრე ქალი მზად არ იქნება ბავშვის გასაჩენად. ამგვარად, რეოლოგიური სტატუსი და ყველა რეოლოგიური კვლევა, რომელიც დაკავშირებულია მიმდინარე მდგომარეობასთან, არის გარდამავალი რგოლი, რომელიც ჩართულია პაციენტების პერსონიფიკაციაში ქიმიოთერაპიის დანიშვნის დროს, ასევე მონაწილეობს ჯანდაცვის სტრატეგიაში კიბოს მქონე პაციენტების სოციალურ-ფსიქოლოგიური დაცვის კუთხით, უზრუნველყოფს რა სამომავლო ფერტილურობის სწორი მეთოდების შერჩევას.

საკვანძო სიტყვები: უშვილობის უნარი, რეოლოგიური სტატუსი, სისხლის ნაკადი.

MAKA OSEPAISHVILI MD, PhD, NIKOLAY KORNILOV MD, PhD
Clinic of Reproduction and Genetics "Next Generation Clinic", Saint-Petersburg

IVM OPPORTUNITIES, REALITIES AND PERSPECTIVES IN ART

Purpose of the study

To analyze the data on the IVM method and to compare it with the own results of the IVM use

Materials and methods

The review includes literature data on IVM technology and retrospective analysis of patients who have been using IVM for infertility treatment or as a method for preservation of oocytes in cancer patients.

Results

The history of the development and successful use of IVM in the practice of ART, as well as the modern definition of IVM and recommendations for the use of the method were described. The authors present their own experience and conclusions in favor of IVM for different groups of patients.

Conclusion

Modern Assisted Reproductive Technologies provide ample opportunities for choosing the most optimal method of infertility treatment, as well as pregnancy realization after cancer remission.

Keywords: IVM, oncofertility, cryopreservation of oocytes

Oocyte in vitro maturation (IVM) is currently defined as in vitro maturation of immature oocyte-cumulus complexes (OCCs) derived from antral follicles. Michel De Vos 2016 [11].

Evolution of positive outcomes of the IVM technique is as follows:

1991 Cha KY[4] – the first live birth of a child after laparoscopically obtained oocytes from antral follicles and IVM; 1994 Thompson JG, [12]. – the first live birth in a patient with PCOS; 2021 N. Kornilov et al. [14]. the first live birth in Russia in a patient with resistant ovarian syndrome; 2020 Grynberg M [7] – the first report of a live birth in an oncological patient after treatment, who underwent IVM, before starting treatment for breast cancer.

Implementation of the IVM method in ART protocols started in patients with PCOS, in order to reduce the risk of OHSS. Further, the IVM method has taken its place as a part of work with oncological patients in order to cryopreserve the oocytes before anticancer treatment. Subsequently, the method was proposed for patients with true resistant ovarian syndrome; to this day, this is the only way to achieve pregnancy and childbirth in this group of patients – Galvao A [8]. It is worth mentioning another small group that can be offered the IVM technique – these are patients who are afraid of ovulation stimulation, as well as patients with a panic fear of developing cancer, who have deep beliefs that the COH procedure increases the likelihood of its development.

Over time, the IVM technique has undergone various modifications. So far, we have observed some confusion between what researchers call the IVM method and what version of it was used. An invaluable contribution to the definition of the IVM technique was made by M. De Vos [11], who gave a clear definition of it and described its possible variations. According to the author, the true and original IVM technique does not involve the use of gonadotropins and an ovulation trigger. As a result of puncture of antral follicles, the resulting immature GV stage OCCs are subsequently matured in vitro. In the modified version of the IVM method, the author allows priming of follicles with small doses of FSH, but excludes use of an ovulation trigger and denudation of the obtained oocytes. Another option, which many people today mistakenly call the IVM method, are OCC obtained as a result of traditional COH, which were denudated, were evaluated as immature, and an attempt was made to mature these oocytes in vitro. The most correctly, the method should be called Rescue IVM. [11]. It cannot be considered «pure» or «true» IVM – since the oocytes were obtained as a result of traditional COH using a trigger and the basic principle of IVM is violated – the maturation of the oocyte in its own undisturbed cumulus cells.

It is possible to obtain OCC for IVM using two methods – the first is transvaginal puncture of antral follicles on any day of the menstrual cycle, the second is ex vivo extraction from the cortical layer of the ovary, after a surgery – OTO – IVM (Oocytes Retrieved from Ovarian Tissue). In both cases, gonadotropins and an ovulation trigger are not supposed to be used.

Today, IVM is no longer an experimental method, it has been used for several decades and according to the data available today the technique is safe for both children and offspring. But the OTO-IVM method is still an experimental method, since long-term studies of its safety have yet to be conducted.

Results of recent systematic reviews show no statistical difference in the percentage of live births for routine IVF and IVM. [13].

Our experience

We have an experience of work with all groups of patients to who the IVM technique can be offered. Oncological patients accounted for 31.5%, PCOS – 3.9%, Resistant ovarian syndrome – 2.9%, severe somatic pathology – 2.9%, proven allergy to COH drugs – 2.9%, age over 40 years

– 4.9%, OTO-IVM – 6.8%, oocyte donors – 13.7% and other combined infertility factors – 30.5%

Own results: The average number of maturation of oocytes up to stage M (II) was 49.9%, the average number of maturation up to blastocytes was 10.4%. To date we have 10 cases of favorable outcomes in childbirth among patients, as a result of IVM without gonadotropin priming and ovulation trigger, which amounted to 66.6% of the number of embryos transferred to the uterine cavity.

Own conclusions:

1. The true value of the IVM technique is an ability to carry out an emergency sampling of immature oocytes on any day of the patient's cycle without use of gonadotropins and an ovulation trigger.
2. The technique is the only way to achieve pregnancy with own oocytes for patients with true resistant ovarian syndrome.
3. OTO-IVM is the only way to cryopreserve oocytes for patients with malignant and borderline ovarian tumors, without the risk of contamination by cancer cells in the future, unlike the method of cryopreservation of ovarian tissue.
4. The technique requires certain skills and professional ability to perform puncture of antral follicles with a diameter of 3-5 mm., and we assume that it is the technical complexity that induces specialists to carry out priming with gonadotropins to increase the diameter of the follicles more than 10 mm, which greatly facilitates the puncture of the follicle, but in some way loses the charm and the very essence of the IVM technique.
5. Since the problem of OHSS in modern ART has already been solved, it is unlikely that IVM should be considered today as a method of preventing the development of complications of COH and OHSS, offering a method of choice for patients with PCOS.
6. IVM may occupy an uncontested niche for patients with panic fear of ovulation stimulation in ART programs.
7. Further work to improve the IVM technique may define the technique as an alternative to routine IVF with COH for different groups of patients.

References

1. Pincus G, Enzmann EV. The comparative behavior of mammalian eggs in vivo and in vitro: I. the activation of ovarian eggs. *J Exp Med.* 1935;62:665-675.
2. Pincus G, Saunders B. The comparative behavior of mammalian eggs in vivo and in vitro. VI. The maturation of human ovarian ova. *Anat Rec.* 1939;75:537-545.
3. Thompson JG, Gilchrist RB. Pioneering contributions by Robert Edwards to oocyte in vitro maturation (IVM) *Mol Hum Reprod.* 2013;19:794-798.
4. Cha KY, Koo JJ, Ko JJ, Choi DH, Han SY, Yoon TK. Pregnancy after in vitro fertilization of human follicular oocytes collected from nonstimulated cycles, their culture in vitro and their transfer in a donor oocyte program. *Fertil Steril.* 1991;55:109-113.
5. Mikkelsen AL, Smith SD, Lindenberg S. In vitro maturation of human oocytes from regularly menstruating women may be successful without follicle stimulating hormone priming. *Hum Reprod.* 1999;14:1847-1851.
6. Delvigne A, Rozenberg S. Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review. *Hum Reprod Update.* 2002;8:559-577.

7. Grynberg M, A Mayeur Le Bras, L Hesters, V Gallot, N Frydman. First birth achieved after fertility preservation using vitrification of in vitro matured oocytes in a woman with breast cancer. Ann Oncol. 2020.
8. Galvao A, Segers I, Smits J, Tournaye H, De Vos M. In vitro maturation (IVM) of oocytes in patients with resistant ovary syndrome and in patients with repeated deficient oocyte maturation. J Assist Reprod Genet. 2018;35:2161-2171.
9. Li Y, Pan P, Yuan P, Qiu Q, Yang D. Successful live birth in a woman with resistant ovary syndrome following in vitro maturation of oocytes. J Ovarian Res. 2016;9:54.
10. The definition of IVM is clear-variations need defining.
11. Michel De Vos, Johan Smits, Jeremy G. Thompson, Robert B. GilchrHuman Reproduction, Volume 31, Issue 11, 21 November 2016, Pages 2411-2415.
12. Trounson A, Wood C. A Kausche. In vitro maturation and the fertilization and developmental competence of oocytes recovered from untreated polycystic ovarian patients. Fertil Steril. 1994;62:353-362.
13. Lan Vuong et al. Outcomes of clinical in vitro maturation programs for treating infertility in hyper responders: a systematic review Fertil Steril. 2023 Apr.
14. Nikolay Valerievich Kornilov et al. J Assist Reprod Genet. 2021 Jun. The live birth in a woman with resistant ovary syndrome after in vitro oocyte maturation and preimplantation genetic testing for aneuploidy.

IVM შესაძლებლობები, რეალობა და პერსპექტივები ინ ვიტრო განაყოფიერებაში

კვლევის მიზანია in vitro მომწიფების (IVM) მეთოდების მონაცემების ანალიზი და მათი შედარება IVM-ის გამოყენების ჩვენს გამოცდილებასთან. მიმოხილვა მოიცავს IVM ტექნოლოგიებზე ლიტერატურაში წარმოდგენილ მონაცემებს და იმ პაციენტების რეტროსპექტიულ ანალიზს, რომლებმაც IVM გამოიყენეს უნაყოფობის სამკურნალოდ ის ოციტების კონსერვაციის მიზნით კიბოს მქონე პაციენტებში. აღწერილია IVM-ის შემუშავებისა და ART პრაქტიკაში მისი წარმატებით გამოყენების ისტორია, ასევე IVM-ის თანამედროვე განმარტება და ამ მეთოდის გამოყენების რეკომენდაციები. ავტორები წარმოადგენენ საკუთარ გამოცდილებას და დასკვნებს IVM-ის სასარგებლოდ პაციენტების სხვადასხვა ჯგუფისთვის. დასკვნის სახით მოცემულია, რომ თანამედროვე დამხმარე რეპროდუქციული ტექნოლოგიები იძლევა უამრავ შესაძლებლობას, რომ შეირჩეს უნაყოფობის მკურნალობის ყველაზე ოპტიმალური მეთოდი და დადგეს ორსულობა კიბოს რემისიის შემდეგ.

MANANA MGALOBlishvili¹, N. NAKAIDZE²,
T. KOPALIANI¹, A. GHVALADZE¹

1. Center for Reproductive Medicine, Reproductive Medicine Department, Tbilisi, Georgia

2. Professor Jordania and Professor Khomasuridze Institute of Reproductology, Tbilisi, Georgia

THE ROLE OF AGE ON SPERM QUALITY IN MALES OVER AND BELOW 30 YEARS OLD

Male-determined infertility contributes to 40-50% of infertility cases worldwide. Sperm quality is affected by underlying medical conditions, genetic predispositions and lifestyle choices such as smoking, excessive alcohol consumption, and drug use. A large volume of literature describes the negative correlation between male age and sperm health. The conclusion reached by this study shows that age does not decrease the sperm quality. A retrospective study was conducted at the Center of Reproductive Medicine in Tbilisi, Georgia using 1084 patients who presented at the clinic between the years of 2017-2022. All the patients were given the same instructions on how to prepare for the sperm submission. Sperm quality was assessed using the light microscopy. The following criteria were used to compare the spermogram test between the two groups: volume, total count, motility and morphology. An odds ratio statistical analysis was used to determine the significance of the results. Patients over 30 years of age did not have an increased chance of low sperm quality (OR 0.75) and men over 30 had a higher chance of better sperm quality (OR 1.33). The results demonstrated that age does not negatively affect sperm quality, further research is needed to determine the factors contributing to the results.

მამაკაცის ასაკის გავლენა სპერმის ხარისხზე 30 წლამდე და 30 წელს ზემოთ ასაკობრივ ჯგუფებში

უშვილო წყვილთა თითქმის 50%-ში, უშვილობის მიზეზს კაცის სპერმის დაბალი ხარისხი განაპირობებს. სპერმის ხარისხზე გავლენას ახდენს კაცის ჯანმრთელობის მდგომარეობა, გენეტიკური წინასწარგანწყობა, კვების და ცხოვრების სტილი. ასევე მნიშვნელოვანია ისეთი ფაქტორები, როგორიცაა ალკოჰოლის გადაჭარბებული მიღება, სიგარეტის და ნარკოტიკული საშუალებების მოხმარება და სხვა მავნე ჩვევები. უშვილო წყვილებში კაცის უნაყოფობა რამდენიმე ათეული წლის წინ 20-30% იყო, თუმცა ბოლო ათწლეულებში ის მკვეთრად გაიზარდა, რასაც კვების და ცხოვრების სტილის მკვეთრ ცვლილებებსა და ეკოლოგიურ ფაქტორებს უკავშირებენ. ასაკის მატებასთან ერთად უარესდება კაცის სპერმის ხარისხი, თუმცა გამომდინარე იქიდან, რომ ზოგადად პოპულაციაში ბოლო ათწლეულებში სპერმის ხარისხმა მკვეთრი გაუარესება განიცადა, ნიშნავს იმას, რომ დღეს, შედარებით ახალგაზრდა კაცებში სპერმა უფრო დაბალი ხარისხის უნდა იყოს, ვიდრე ათწლეულების წინ ამავე ასაკის კაცებში. გამომდინარე იქიდან, რომ სპერმის ხარისხი ასაკის მატებასთან ერთად უარესდება, უნდა ვივარაუდოთ, რომ დღეს შედარებით ასაკოვან კაცებს არ უნდა ჰქონდეთ ბევრად უარესი სპერმა, ვიდრე ახალგაზრდებს. აღნიშნული საკითხის შესასწავლად, ჩვენ შევადარეთ მამაკაცების სპერმა 30 წლამდე და 30 წლის ზემოთ ასაკობრივ ჯგუფებში, რამაც დაგვანახა, რომ სტატისტიკური მაღალი ასაკობრივი ჯგუფის კაცებს ახალგაზრდებზე ცუდი მონაცემები არ აღმოაჩნდათ. ჩვენ ჩავატარეთ 1084 პაციენტის რეტროსპექტიული ანალიზი, ამ პაციენტებმა 2017-2022 წლებში კლინიკაში ჩაიტარეს გამოკვლევები და მკურნალობა. პაციენტები დავყავით ორ ასაკობრივ ჯგუფად: 30 წლამდე და 30 წელზე მეტი ასაკის კაცები. ყველა პაციენტს მიეცა სპერმის ჩაბარების იდენტური ინსტრუქცია. სპერმის ხარისხის განსასაზღვრად გამოყენებულ იქნა სინათლის მიკროსკოპი. აღნიშნულ ორ ასაკობრივ ჯგუფში ჩატარდა სპერმის ძირითადი მაჩვენებლების განსაზღვრა: მოცულობა, კონცენტრაცია, საერთო რაოდენობა, მოძრაობის ხარისხი და მორფოლოგია. სტატისტიკურმა ანალიზმა აჩვენა, რომ ორ ასაკობრივ ჯგუფს შორის იყო სტატისტიკური განსხვავება, რაც მიუთითებდა იმაზე, რომ მამაკაცის ასაკს არ აქვს გავლენა სპერმის ხარისხზე, თუმცა მიზანშეწონილია გაფართოებული კვლევების ჩატარება.

Professor **MICHAEL HALASKA** MD, PhD

Department of OB/GYN, 3rd Medical Faculty, Charles University and University Hospital
Kralovske Vinohrady, Prague, Czech Republic

GONADOTOXICITY OF ONCOLOGICAL TREATMENT AND GONADOTOXIC PROTECTION

Cancer itself and oncological treatment has an impact on ovarian function. Several affects have been described apart of adnexectomy and hysterectomy: reduction of the ovarian reserve, disturbed hormonal balance, anatomic or functional changes to the ovaries, uterus, cervix or vagina.

Depending on age, pre-treatment ovarian reserve and type of treatment chemotherapy has highly variable gonadotoxic effect. During chemotherapy a concurrent administration of GnRH agonist is the only confirmed strategy to protect ovaries.

Radiation exposure causes a reduction in the number of ovarian follicles. Moreover it affects uterine and endometrial function. Gonadotoxic effect of radiotherapy depends on the radiation field, dose and fractionation. To protect ovaries from radiotherapy: transposition of the ovaries before radiotherapy and gonadal shielding during radiotherapy are available.

კიბოს საწინააღმდეგო სამკურნალო საშუალებების გონადოტოქსიკურობა და საკვერცხეების დაცვა მათი გონადოტოქსიური ზემოქმედებისაგან

კარგადაა ცნობილი, რომ კიბო და კიბოს საწინააღმდეგო სამკურნალო საშუალებები გავლენას ახდენს საკვერცხის ფუნქციაზე. აღნეუსექტომიასა და ჰისტერექტომიის გამო აღინიშნება: საკვერცხეების მარაგის შემცირება, ჰორმონალური ბალანსის დარღვევა, საკვერცხეების, საშვილოსნოს, საშვილოსნოს ყელის ან საშოს ანატომიური ან ფუნქციური ცვლილებები.

ასაკის, მკურნალობამდე არსებული საკვერცხის მარაგისა და სამკურნალო ქიმიოთერაპიული პრეპარატების ტიპის გათვალისწინებით, ქიმიოთერაპიას გააჩნია საკმაოდ ვარიაბელური გონადოტოქსიკური მოქმედება. ქიმიოთერაპიის დროს გონადოტროპინ-რელიზინგ ჰორმონის (GnRH) აგონისტის თანმხლები მიღება წარმოადგენს საკვერცხეების დაცვის ერთადერთ დამტკიცებულ სტრატეგიულ საშუალებას.

სხივური თერაპია ასევე იწვევს საკვერცხის ფოლიკულების რაოდენობის შემცირებას. გარდა ამისა, ის გავლენას ახდენს საშვილოსნოსა და ენდომეტრიუმის ფუნქციაზე. სხივური თერაპიის გონადოტოქსიკური ეფექტი დამოკიდებულია დასხივებულ ზონაზე, დასხივების დოზასა და ფრაქციაზე. სხივური თერაპიისგან საკვერცხეების დასაცავად შესაძლებელია: სხივურ თერაპიამდე საკვერცხეების ტრანსპოზიცია, ხოლო სხივური თერაპიის დროს გონადების დამცავის გამოყენება.

NATALIA ASATIANI¹ MD, PhD, R. KURASHVILI¹,
S.KUBLASHVILI, E. SHELESTOVA

1. National Center for Diabetes Research, Tbilisi, Georgia

PREEXISTING DIABETES MELLITUS – TWENTY-SIX YEARS RESULTS OF THE ISRAELI-GEORGIAN PROGRAM DIABETES IN PREGNANCY

Background: Pregestational or preexisting diabetes refers to type 1 or type 2 diabetes mellitus that is diagnosed before pregnancy. The presence of preexisting type 1 or type 2 diabetes in pregnancy increases the risk of adverse maternal and neonatal outcomes, such as preeclampsia, caesarian section, pre-term delivery, macrosomia and congenital defects. The goal of medical management of pregnant patients with pregestational diabetes is to maintain blood glucose concentration at or near normoglycemic levels at the time of conception and throughout the entire pregnancy, taking into account that “normoglycemia” in pregnant patients without diabetes is lower than in the nonpregnant state. Good glycemic control during pregnancy decreases the likelihood of adverse maternal, fetal, and newborn outcomes. Since patients often do not know that they are pregnant until after fetal organogenesis is well underway, ideally, glycemic control should be achieved before conception to reduce the risk of congenital anomalies.

The aim of the present work was to assess the degree of glycemic control and complications rate through pregnancy in women with Preexisting Diabetes (Type1 DM).

Methods: In total, 458 women with type 1 preexisting diabetes (mean age 23+6 years, diabetes durations 12.4+7.5 years). The patients were divided into 3 groups (Gr.): Gr.1 – 258 patients who received specialized pre-conception care; Gr.2 – 134 patients enrolled in the program at < 10 weeks of gestation; Gr.3 – 66 patients enrolled in the program at > 10 weeks of gestation;

Results: At entry HbA1c (%) levels for Gr.1, 2, 3 and Gr.4 were: 8.12 (0.05), 9.08 (0.6), 8.09 (1.6), 6.7 (0.9) respectively; By the end of preconception care HbA1c levels in Gr.1 – 6.0 (0.65)% were statistically lower in Gr.2 and 3 ($P=0.000$). By term HbA1c levels statistically decreased in all the groups ($P=0.024$, $P=0.000$, $P=0.000$, respectively). The rate of spontaneous abortions was lower in Gr.1 (1.6%), than in Gr.2 (5.8%) $P < 0.0003$; OR – 4.495. Percent of patients with microalbuminuria increased in all groups at the end of pregnancy: Gr.1 – 16.6%, Gr.2 – 20.3% Gr.3 – 27.2%). In the 3rd trimester macroalbuminuria was observed in 4.4% of patients from Gr. 2 and in 7.5% in group 3. Percent of patients with retinopathy increased in all groups, but we did not find statistical difference between 1st and 3rd trimester. In Gr.1 percent of pre-eclampsia (0.44%) was lower, than in Gr.2 (4.47%) and in Gr.3 (7.57%) (Gr.1-2 – $P < 0.022$, OR – 6.0; Gr.1-3 – $P < 0.005$, OR – 10.3). In Gr.1 percent of preterm deliveries was lower, than in Gr.2 and Gr.3 ($P_{1-2} = 0.0057$, OR – 2.3; $P_{1-3} = 0.0006$, OR – 4.6). Perinatal mortality was observed in Gr.1 – 1.55%, in Gr.2 – 4.47% and in Gr.3 – 7.5% (Gr.1-2 = 0.105, OR – 2.88; Gr.1-3 = 0.02, OR – 4.881). We decided to compare pregnancy outcomes in women with micro and normoalbuminuria in the 1st and 2nd trimesters of pregnancy: the chances of development preeclampsia in patients with microalbuminuria was in 12 times higher than in patients with normoalbuminuria ($P < 0.0001$, OR-12,5) and perinatal death was in 10 times higher than in patients with normoalbuminuria ($P < 0.0001$, OR-10,8). Macrosomia was observed in all groups: Gr.1 – 26.7 %, Gr.2 – 28.3% and Gr.3 – 28.7% ($P_{1-2} = 0.79$; $P_{1-3} = 0.8$).

Conclusion: If in patients with Preexisting DM, diabetes control was achieved before conception, their risk of: preeclampsia was 6 – 10.4 times lower, preterm delivery was 2.3 – 4.6 times lower, perinatal mortality was 2.8 – 4.8 times lower, spontaneous abortions was – 4.4 times lower – compared to patients in whom treatment was initiated already after conception. Despite good glycemic control, women from all groups had high percent of macrosomia. Percent of patients with retinopathy did not increase during pregnancy. Microalbuminuria, that was detected in the 1st – 2nd trimesters, increased the risk of preeclampsia, preterm delivery, perinatal mortality when compared to patients with normoalbuminuria.

პრეგესტაციური შაქრიანი დიაბეტი – „ორსულთა დიაბეტის“ ისრაელ-საქართველოს პროგრამის ოცდაექვსი წლის შედეგები

პრეგესტაციური დიაბეტი წარმოადგენს პირველი ან მეორე ტიპის დიაბეტს, რომლის დიაგნოსტიკა ხდება ორსულობამდე. ორსულობაში ტიპი 1 ან ტიპი 2 დიაბეტის არსებობა ზრდის დედისა და ნაყოფისთვის არასასურველი გამოსავლის განვითარების ალბათობას, როგორცაა პრეკლამფსია, საკეისრო კვეთა, ნაადრევი მშობიარობა, მაკრო-

სომია და თანდაყოლილი ანომალია. წარმოდგენილი კვლევის მიზანია ორსულობის მიმდინარეობისას გლუკოზის დონის კონტროლის ხარისხისა და გართულებების სიხშირის შეფასება პრეგესტაციური დიაბეტის (ტიპი 1) მქონე ქალებში. ტიპი 1 პრეგესტაციური დიაბეტის მქონე სულ 458 ქალი განაწილებული იყო 3 ჯგუფში:

პირველი ჯგუფი – 258 პაციენტი, რომლებსაც ჩატარდათ სპეციალური მკურნალობა ჩასახვამდე; მე-2 ჯგუფი – 134 პაციენტი, რომლებიც პროგრამაში იქნენ ჩართული ორსულობის < 10 კვირაზე; მე-3 ჯგუფი – 66 პაციენტი, რომლებიც პროგრამაში ჩაერთნენ ორსულობის > 10 კვირაზე. ასევე გადავწყვიტეთ, შეგვედარებინა ორსულობის გამოსავალი იმ ქალებს შორის, რომლებსაც ორსულობის 1-ელ და მე-2 ტრიმესტრში აღენიშნებოდათ მიკრო და ნორმოალბუმინურია. დასკვნის სახით წარმოგიდგენთ, რომ თუ პრეგესტაციური შაქრიანი დიაბეტის მქონე პაციენტებში დიაბეტის კონტროლი ხდებოდა ჩასახვამდე, პრეეკლამფსიის განვითარების რისკი იყო 6-10,4-ჯერ დაბალი, პერინატალური სიკვდილიანობის – 2,8-4,8-ჯერ დაბალი, სპონტანური აბორტის – 4,4-ჯერ დაბალი იმ პაციენტებთან შედარებით, რომლებმაც მკურნალობა დაიწყო ჩასახვის შემდეგ. გლუკოზის დონის კარგი კონტროლის მიუხედავად, ყველა ჯგუფში აღინიშნებოდა მაკროსომიის მაღალი პროცენტული მაჩვენებელი. რეტინოპათიის მქონე პაციენტთა პროცენტული წილი ორსულობის დროს არ გაზრდილა. მიკროალბუმინურია, რომელიც დაფიქსირდა პირველ და მე-2 ტრიმესტრში, ზრდიდა პრეეკლამფსიის, ნაადრევი მშობიარობის და პერინატალური სიკვდილიანობის განვითარების რისკს ნორმოალბუმინურიის მქონე პაციენტებთან შედარებით.

NIKOLAY KORNILOV^{1,2} MD, M. PAVLOVA¹, P. YAKOVLEV²

1. Next Generation Clinic", St. Petersburg, Russia

2. Next Generation Clinic", Moscow, Russia

LIVE BIRTH IN A WOMAN WITH RESISTANT OVARY SYNDROME AFTER IN VITRO OOCYTE MATURATION AND PREIMPLANTATION GENETIC TESTING FOR ANEUPLOIDY

The first description of resistant ovarian syndrome (ROS) was made in 1969 by the pioneer of ovarian stimulation, Georgiana Jones. This syndrome is also named of this doctor's patient as Savage Syndrome [1].

The main characteristic of ROS is the resistance of antral follicles to both endogenous and exogenous gonadotropins in patients with normal female phenotype and karyotype. Similarly, ROS is characterized by elevated serum levels of FSH and LH of menopausal range, normal levels of AMH and antral follicle counts, primary or secondary amenorrhea or progressively prolonged menstrual cycles and normal secondary sexual characters. According to A Galvão et al. ROS is a heterogeneous condition. According to their data, patients with ROS can have not only primary amenorrhea, but also a normal menstrual cycle, irregular cycles and secondary amenorrhea. These patients may also have secondary infertility, varying FSH levels, and normal or high serum AMH levels. The etiology of this heterogeneous condition is still unclear and possibly heterogeneous too. The etiology of ROS is potentially genetic or immunologic. Hormone resistance is caused by inactivating mutations in gonadotropin receptors as well as post-receptor defects. The presence of antibodies to endogenous and cross-reactive to exogenous gonadotropins may also cause this syndrome. WHO class 3

anovulation is characterized by hypergonadotropic hypogonadism in patients with primary ovarian insufficiency (POI) and ROS. Anovulatory Infertility is a common complaint of women with ROS.

In vitro maturation (IVM) of oocytes is an alternative approach to conventional methods of artificial reproductive technologies. IVM is currently defined as the maturation in vitro of immature cumulus-oocyte complexes collected from antral follicles. Until 2013, as well as in POI, the treatment of infertility in patients with ROS consisted in the use of egg donation because ovarian follicles were unresponsive to exogenous FSH. IVM is viable alternative to egg donation for women with ROS. The first pregnancy and live birth after IVM in ROS case was reported in 2013. After that, we can talk about a revolutionary solution to the application of the IVM method in ROS, which led to the possibility of having their own genetic child for patients with this syndrome.

In 2017, a 23-year-old woman with 3-years primary infertility was referred to our IVF center. Her menarche had occurred when she was from the age of 17, received combined oral contraceptive pills. She denied any autoimmune disorders. The patient's karyotype was normal. Previously, the patient received a conclusion about the presence of heterozygous state of FSH receptor polymorphisms FSHR A919G, Thr307 Ala (rs6165) and FSHR A2039G, Asn680Ser (rs6166). She had elevated baseline FSH levels ranging from 21 to 25 IU/L and resistant to ovarian stimulation. Before it came to our center it was held 5 attempts ovulation induction and ovarian stimulation. In two cases, Clomiphene was used at a dosage of 50 mg and 100 mg. In the remaining three cases, recombinant FSH (rFSH) was used with dosages from 50 to 250 IU for 9 to 17 days with the addition of menotropins and aromatase inhibitors. After her attempt at COS she was ROS and was therefore advised to pursue donor oocytes.

Fertility investigation. The woman's hormonal and ovarian reserve testing was repeated in the absence of hormone replacement therapy. FSH was found to be elevated at 25.34 IU/L (normal range 3.5-12.5 IU/L) as was her luteinizing hormone (29.6 IU/L; normal range 2.4-12.6 IU/L). She had decreased estradiol levels (15.2 pg/mL; normal range 12.5-166 pg/mL). Despite the elevation of FSH, the patient's AMH level was also elevated (38.0 ng/mL; normal range 1.58-13.5 ng/ml). Ultrasound showed the presence of more 40 antral follicles up to 2 mm.

The patient delivered healthy boy of 4070g after FET with HRT and IVM, ICSI, PGT-A. One blastocyst still story for next time. There were no any FSH priming and trigger used.

Tab. 1 Live birth in a woman with resistant ovary syndrome after in vitro oocyte maturation.

	FSH priming	Trigger	GV	MII IVM	Day ET	Fresh/FET	SET/DET/TET	Child born
GrynbergM et al 2013	+	10000 IU	15	12	2	Fresh	3	1
Li Y et al 2016	+	10000 IU	5	3	3	Fresh	2	1
GalvãoA et al 2018	+	10000 IU	7	4	3	Fresh	2	1
	-	10000 IU	14	3	3	Fresh	SET	1
	-	NO	5	3	3	FET	SET	2
FlageoleC. et al 2019	+	10000 IU	6	4	3	Fresh	SET	1
KornilovN. et al 2021	-	NO	11	6	5	FET	SET	1

ROS is the rare endocrine disorder. Treatment of infertility in patients with ROS is a great challenge for both patients and clinicians. We report the pregnancy and live birth achieved using IVM and preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A) in a woman with ROS.

მშობიარობა ცოცხალი ნაყოფით რეზისტენტული საკვერცხეების სინდრომის მქონე ქალში ოოციტის IN VITRO მომწიფებისა და ანეუპლოიდიისა პრეიმპლანტაციური გენეტიკური ტესტირების ჩატარების შემდეგ

წარმოგიდგენთ ორსულობისა და ცოცხალი ნაყოფით მშობიარობის შემთხვევას 23 წლის პაციენტებში გონადოტროპინებისადმი რეზისტენტული საკვერცხეების სინდრომით, რომელიც მიღწეულ იქნა მოუმწიფებელი კვერცხუჯრედის ინ ვიტრო პირობებში მომწიფებით (IVM-In Vitro Oocyte Maturation) და ემბრიონის ანეუპლოიდიის პრეიმპლანტაციური გენეტიკური (PGT-A) ტესტირების ჩატარების შემდეგ. რეზისტენტული საკვერცხეების სინდრომის (ROS) მქონე ქალს აღენიშნებოდა მეორადი ამონორეა, ფოლიკულომასტიმულირებელი ჰორმონის (FSH) დონის მატება (25,34 მსე/მლ) და მალუთენინიზირებელი ჰორმონის (LH) დონის მატება (29,6 მსე/მლ), ესტრადიოლის დონის დაქვეითება (15,2 პგ/მლ) და შრატში ანტიმიულერული ჰორმონის (AMH) დონის მომატება (38,0 ნგ/მლ), რაც ასოცირებული იყო ანტრალური ფოლიკულების რაოდენობის (AFC) მატებასთან 45-მდე. პაციენტს არ ჩატარებია სტიმულაცია გონადოტროპინებით და არც ტრიგერის შეყვანა პუნქციამდე, ასეთ ფონზე იქნა ნაწარმოები ოოციტის ტრანსვაგინალური ასპირაციის და მიღებულ იქნა 15 მოუმწიფებელი ოოციტი. მათი მიღების შემდეგ მოუმწიფებელი ოოციტების კულტივირება მოხდა ინ ვიტრო პირობებში (IVM). IVM-ის შემდეგ ექვსმა მათგანმა მიაღწია მეტაფაზის II სტადიას. მიღებული მომწიფებული ოოციტები განაყოფიერდა სპერმატოზოიდის ინტრაციტოპლაზმური ინიექციის (ICSI) გზით. მე-5 დღეს სამმა ემბრიონმა მიაღწია ბლასტოციტის განვითარების სტადიას. ტროფექტოდერმის ბიოფსია და PGT-A საუკეთესო ხარისხის ორ ემბრიონში. ორივე ემბრიონი აღმოჩნდა ეუპლოიდური. PGT-A ჩატარდა ახალი თაობის სექვენირების მეთოდის გამოყენებით (NGS\MPs). ჩატარდა ემბრიოტრანსფერი ერთი ემბრიონით, მიღებულ იქნა ორსულობა, რომელიც დასრულდა ცოცხალი ნაყოფით მშობიარობით.

ჩვენი გამოცდილებით, რეზისტენტული საკვერცხეების სინდრომის (ROS) მქონე პაციენტებში IVM მეთოდის დახმარებით გონადოტროპინით სტიმულაცია და b-hCG ტრიგერის გამოყენება საჭირო არ არის. მიღებული შედეგების მიხედვით შეგვიძლია ვივარაუდოთ, რომ ROS-ის მქონე პაციენტებიდან IVM-ის გზით მიღებულ ოოციტებს შეუძლიათ მეიოზური და მიოზური გაყოფა, განაყოფიერება და ეუპლოიდური ემბრიონის წარმოქმნა. როგორც ჩანს IVM წარმოადგენს ერთ-ერთ ალტერნატიულ მკურნალობის მეთოდს ROS-ის მქონე პაციენტებში, რათა მათ ჰყავდეთ თავიანთი გენეტიკური შთამომავლები.

NIKOLOZ SARAULI MD, PhD

Obstetrician-Gynecologist, Onco – Surgeon, GGRC, Tbilisi

PRACTICAL APPLICATION OF ENDOSCOPIC SURGERY AND ULTRASOUND RESEARCH FOR EVALUATION AND IMPROVEMENT OF FEMALE REPRODUCTIVE POTENTIAL

Introduction: There is a growing interest around the world, including Georgia, in detection and prevention of contributory factors for thyroid gland and reproductive tract malignancies during thyroid pathologies. Disease of the thyroid gland system (endemic-sporadic goiter, diffuse and nodular form, thyrotoxic goiter, autoimmune thyroiditis of the blood, malignant tumors, etc.), other factors associated with functional loss, resulting in polyendocrine changes are considered to be the risk factor for tumor formation. Recent years of in vivo and in vitro chemicals have demonstrated a unified system of thyroid, lactation and gonadal control. Among the cancers of the reproductive system, the universal ladder occupies ovarian cancer with the fifth place among the female oncological diseases, and according to the international mortality rates of women it is unfortunately in the first place. Cervical tumors are divided into 3 types according to cells: ovarian epithelial tumor, embryonic and stromal tumor monoderm teratoma, which mainly consists of mature thyroid tissue (more than 50% of the whole tissue). It is both benign and malignant. Cases of Struma ovarii 5-10% are transformed into carcinoma.

Diagnosis: 44 years old women admitted to hospital with general weakness, increase in abdominal size, pain and heaviness in the hypogastrium. The patient's medical history and clinical manifestations suspected malignant ovarian tumor. Clinical-laboratory examinations were performed with MRI / IV contrast, abdominal ultrasound examination, chest radiography, laparocen-

testis CA-125, CEA, CA. Examinations revealed Left ovarian mass 15cm in size, significant amount of free fluid in abdominal and pelvic cavity. CA125-1,800 IU/L CEA and CA-19,9 IU/L. Evaluation of free ascitic fluid was performed – malignant cells were not found.

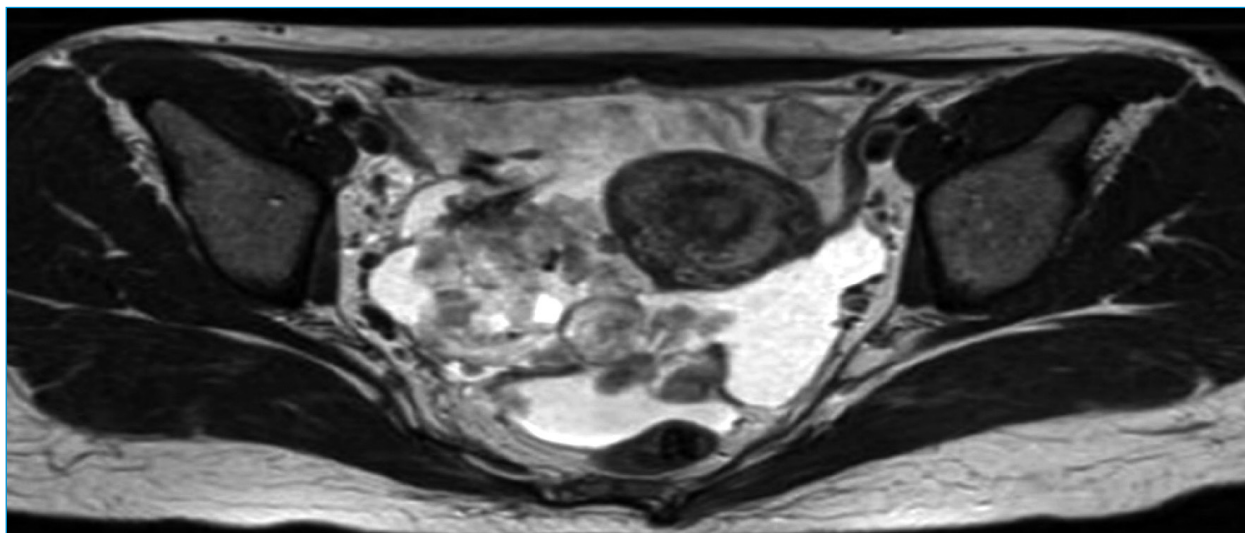
Surgical Treatment: Decision was made to perform unilateral oophorectomy with express morphology intraoperatively. Morphological examination confirmed the diagnosis of “proliferative ovarian goiter”.

Result: Postoperative period – proceeded without complications, postoperatively under the supervision of an endocrinologist.

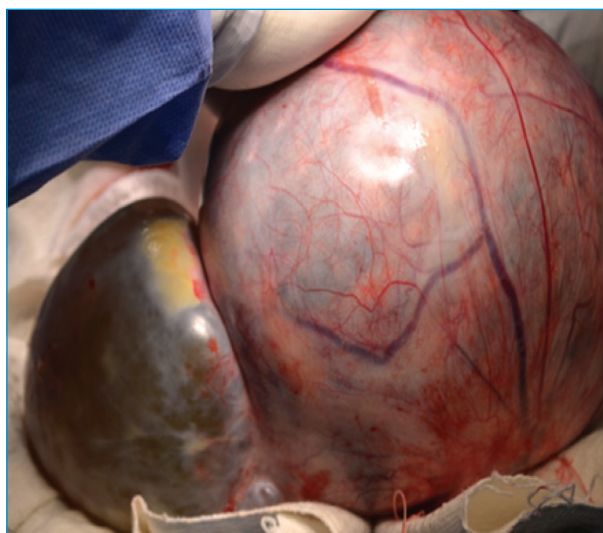
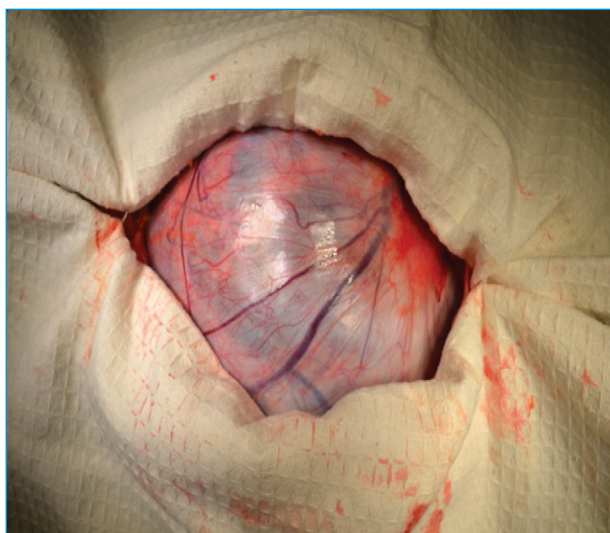
Comment: Unlike the most common types of teratoma, namely mature and immature subtypes, struma ovarii does not demonstrate lipid material on either CT or MRI. When struma ovarii is accompanied by foci of fatty tissue, they can be considered as areas of dermoid cyst associated with struma ovarii. In these circumstances, the presence of dermoid cyst can be a strong clue to suspect struma ovarii.

Key words: struma, ovarii

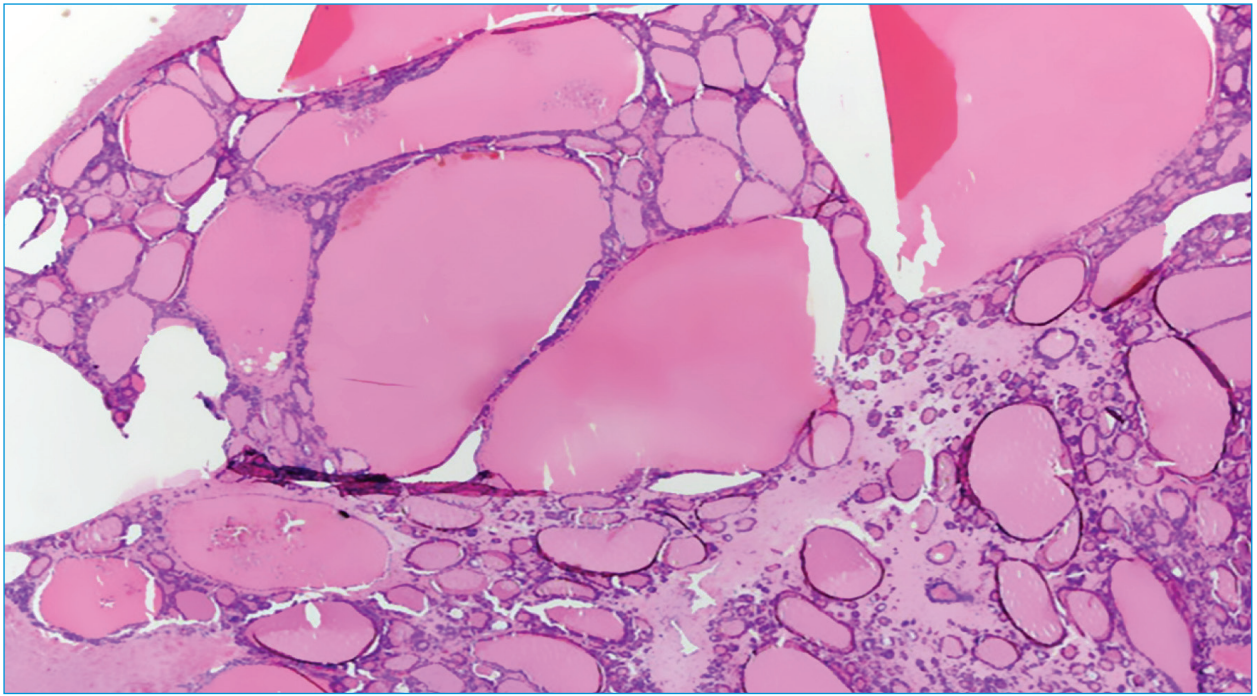
Remark: Full text is available at “sciencedirect.com” 2016



Pic. 1. MRI scan with contrast



Pic. 2. intraoperative images of ovarian mass.



Pic. 3. morphology "proliferative goiter"

ენდოსკოპიური ქირურგიისა და ულტრაბერითი გამოკვლევის პრაქტიკული გამოყენება ქალის რეპროდუქციული პოტენციალის შესაფასებლად და გასაუმჯობესებლად

შესავალი: მსოფლიოში, მათ შორის საქართველოში, იზრდება ინტერესი ფარისებრი ჯირკვლის პათოლოგიების დროს ფარისებრი ჯირკვლისა და რეპროდუქციული ტრაქტის ავთვისებიანი სიმსივნეების ხელშემწყობი ფაქტორების გამოვლენისა და პრევენციის მიმართ. ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებები (ენდემური სპორადული ჩიყვი, დიფუზიური და კვანძოვანი ფორმა, ტოქსიკური ჩიყვი, ავტოიმუნური თიროიდიტი, ავთვისებიანი სიმსივნეები და ა.შ.), ასევე ფუნქციის დარღვევასთან დაკავშირებული სხვა ფაქტორები, რომლებიც სხვადასხვა სახის ენდოკრინულ ცვლილებებს იწვევენ, ითვლება სიმსივნის განვითარების რისკ-ფაქტორებად. ბოლო წლებში ქიმიურმა ნივთიერებებმა, როგორც *in vivo*, ისე *in vitro* აჩვენეს ფარისებრი ჯირკვლის, ლაქტაციისა და სასქესო ჯირკვლების კონტროლის ერთიანი სისტემა. რეპროდუქციული სისტემის სიმსივნეებს, უნივერსალურ კიბეზე ქალთა ონკოლოგიურ დაავადებებს, შორის საკვერცხის კიბო იკავებს მეხუთე


ადგილს, ხოლო ქალთა საერთაშორისო სიკვდილიანობის მაჩვენებლების მიხედვით, ის, სამწუხაროდ, პირველ ადგილზეა. საშვილოსნოს ყელის სიმსივნეები უჯრედული ტიპის მიხედვით იყოფა 3 ტიპად: საკვერცხის ეპითელიალური სიმსივნე, ემბრიონული და სტრომული სიმსივნე მონოდერმული ტერატომა, რომელიც ძირითადად შედგება მხოლოდ მომწიფებული თიროიდული ქსოვილისგან (მთლიანი ქსოვილის 50%-ზე მეტი). ის არის როგორც კეთილთვისებიანი, ისე ავთვისებიანი. Struma ovarii-ს შემთხვევების 5-10% გადაგვარდება კარცინომად.

კლინიკური შემთხვევა: 44 წლის ქალი, მოგვმართა კლინიკაში ჩივილებით: ზოგადი სისუსტე, მუცლის ზომის მატება, ტკივილი და სიმძიმის შეგრძნებაზე ჰიპოგასტრიუმის არეში. პაციენტის ანამნეზიდან და კლინიკური ნიშნებიდან გამომდინარე, ეჭვი იქნა მიტანილი საკვერცხის ავთვისებიან სიმსივნეზე. ჩატარდა კლინიკურ-ლაბორატორიული გამოკვლევები მრტ / ივ კონტრასტირებით, მუცლის ღრუს ულტრაბგერითი გამოკვლევა, გულმკერდის რენტგენოგრაფია, ლაპაროსკოპიული CA-125, CEA, CA. კვლევებით გამოვლინდა მარცხენა საკვერცხის 15 სმ-ის წარმონაქმნი, ასევე მნიშვნელოვანი რაოდენობით თავისუფალი სითხე მუცლისა და მენჯის ღრუებში. CA125-1,800 სე/ლ CEA და CA-19,9 სე/ლ. ჩატარდა თავისუფალი ასციტური სითხის ანალიზი – ავთვისებიანი უჯრედები არ იქნა ნაპოვნი.

ჩატარდა უნილატერალური ოოფორექტომია ინტრაოპერაციულად ექსპრეს პათომორფოლოგიური გამოკვლევით. პათომორფოლოგიური გამოკვლევით დადასტურდა „საკვერცხის პროლიფერაციული სტრუმის“ დიაგნოზი.

პოსტოპერაციული პერიოდი – მიმდინარეობდა გართულებების გარეშე, ოპერაციის შემდეგ იმყოფებოდა ენდოკრინოლოგის მეთვალყურეობის ქვეშ.

რეზიუმე: ტერატომის ყველაზე ხშირი ფორმებისგან, კერძოდ მომწიფებული და მოუმწიფებელი ქვეტიპებისგან განსხვავებით, struma ovarii-ის დროს არც კტ-ზე და არც მრტ-ზე არ ვლინდება ლიპიდური მასალა. როდესაც struma ovarii-ის თან ახლავს ცხიმოვანი ქსოვილის ფოკუსები, ისინი შეიძლება ჩაითვალოს დერმოიდული კისტის არეებად, რომლებიც ასოცირებულია struma ovarii-სთან. ასეთ შემთხვევებში, დერმოიდული კისტის არსებობა წარმოადგენს ძლიერ მინიშნებას struma ovarii-ზე.



NINO CHIKOBAVA MD, PhD

General Surgeon; Surgical Oncologist; Mammologist GGRC, Tbilisi

REPRODUCTIVE OUTCOMES AFTER BREAST CANCER IN WOMEN WITH VS WITHOUT FERTILITY PRESERVATION

Abstract

Breast cancer is a common cancer among women, and its treatment may have adverse effects on reproductive outcomes.

Fertility preservation techniques, such as oocyte or embryo cryopreservation, have been developed to address this issue.

Review

This review aims to compare reproductive outcomes in women with breast cancer who underwent fertility preservation versus those who did not. The review includes studies that examined pregnancy rates, live birth rates, and complications such as miscarriage and preterm delivery.

Result

The results suggest that fertility preservation techniques are effective in preserving reproductive function in women with breast cancer, with higher pregnancy rates and live birth rates observed in the preservation group compared to the non-preservation group. However, there is a need for further research to better understand the long-term reproductive outcomes and potential risks associated with fertility preservation techniques in this population.

რეპროდუქციული შედეგები ძუძუს კიბოს შემდგომ პერიოდში ქალებში, რომლებმაც შეინახეს კვერცხუჯრედი და ქალებში, რომლებმაც არ შეინახეს

აბსტრაქტი

სარძევე ჯირკვლის კიბო მეტად გავრცელებულია ქალებში და მისმა მკურნალობამ შეიძლება უარყოფითი ზეგავლენა მოახდინოს ქალის რეპროდუქციულ ფუნქციაზე.

ამ პრობლემის გადასაჭრელად შემუშავებულია რეპროდუქციული ფუნქციის შენარჩუნების ტექნიკა, როგორიცაა კვერცხუჯრედის ან ემბრიონის კრიოკონსერვაცია.

მიმოხილვა

ეს მიმოხილვა მიზნად ისახავს, შევადაროთ რეპროდუქციული ფუნქციის შედეგები ქალებში, რომლებმაც შეინახეს კვერცხუჯრედი და რომლებმაც არ შეინახეს.

მიმოხილვა მოიცავს კვლევებს, რომლის საშუალებითაც შეისწავლეს ორსულობის მაჩვენებლები, ცოცხალი შობადობის მაჩვენებლები და ისეთი გართულებები, როგორიცაა სპონტანური აბორტი და ნაადრევი მშობიარობა.

შედეგი

შედეგებმა გვიჩვენა, რომ ფერტილობის შენარჩუნების გზა ეფექტურია ძუძუს კიბოს მქონე ქალებში რეპროდუქციული ფუნქციის შესანარჩუნებლად. ორსულობის და ცოცხალ მშობიარობის უფრო მაღალი მაჩვენებელი დაფიქსირდა შენახული კვერცხუჯრედის დროს, ვიდრე არშენახულის. თუმცა, საჭიროა შემდგომი კვლევები ამ პოპულაციაში ფერტილობის შენარჩუნების ტექნიკასთან დაკავშირებული გრძელვადიანი რეპროდუქციული შედეგებისა და პოტენციური რისკების უკეთ გასარკვევად.

**NINO KIKVADZE^{1,2}, NINO KOCHUASHVILI^{1,2},
LUIZA GABUNIA^{3,4}, KETEVAN GRIGALASHVILI⁵**

1. Tbilisi State Medical University, Faculty of Medicine, Tbilisi Georgia
2. Student Scientific-Research Club Endeavor of Scientific Research-Skills Center of TSMU, Georgia
3. Department of Medical Pharmacology of TSMU, Tbilisi, Georgia
4. Scientific Research-Skills Center of TSMU, Tbilisi, Georgia
5. Department of Obstetrics and Gynecology of TSMU The First University Clinic, Tbilisi, Georgia

ONCOFERTILITY-INTERNATIONAL EXPERIENCE, MODERN ACHIEVEMENTS AND CHALLENGES

Fertility preservation is a relatively new era in the reproductive discipline which was developed in order to preserve the potential for becoming parents of young patients at risk of sterility due to cancer treatment. Since the term “oncofertility” and the relatively small oncofertility consortium of research scientists and allied clinicians were organized in 2006, the group has become a robust and productive community from over 45 countries around the globe. Nowadays, as a concept, oncofertility describes an integral network focused on medical methods to spare or restore reproductive function in patients diagnosed with cancer.

Current female fertility preservation options include oocyte, embryo (requiring sperm donor) and ovarian tissue cryopreservation, as well as, suppression of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis with gonadotropic-releasing hormone (GnRH) agonists. Despite the existence of broad list of FP opportunities, some challenges in this field still exist. For example, in some cases, certain cancer diagnoses require urgent initiation of treatment, in which cryopreservation of oocytes or embryos risks delaying initiation of chemotherapy due to the time required to complete controlled ovarian hyperstimulation. What about the FP options for males, post-pubertal male patients can undergo sperm banking. Oncologic testicular sperm extraction (TESE) is also available in patients who are unable to produce a semen sample or have aspermia, resulting in about a 50% successful sperm retrieval. However, some challenges are also faced by male patients.

Apart from the current achievements there are some exciting areas of current research for future investigations to improve FP options for patients. One of them is human in vitro gametogenesis (IVG). IVG is the process of making gametes outside the body. IVG uses either 46XX or 46XY somatic cells to make an oocyte or sperm cell from those somatic cells in the lab and fertilizing them with gametes of the opposite biologic sex in order to make an embryo. The ability to generate gametes without the use of natural gametes presents a unique opportunity within reproductive medicine with particular applications for the field of oncofertility as well as for possible future opportunities of non-gamete dependent reproduction using induced pluripotent stem cells (iPSC).

Despite the existence of broad international guidelines FP care is often unimplemented, due to several barriers which include: a lack of referral pathways and models of care (MOC) for oncofertility services and collaboration between cancer and fertility doctors to deliver services, also inequitable access based on cost, in some countries a lack of trained staff who can deliver these services, no consensus about the best way to deliver information to patients, some ethical or religious issues and etc. however, to overcome these difficulties, modern models of care (MOC) are being developed and refined, focusing on a several key domains, including: communication, oncofertility decision aids, age-appropriate care, referral pathways, documentation, training, supportive care during treatment, reproductive care after cancer treatment, psychosocial support and ethical practice of oncofertility care.

Key Words: Oncofertility, fertility preservation, achievements, challenges

ონკოფერტილობა-საერთაშორისო გამოცდილება, თანამედროვე მიდევნებები და გამოწვევები

ონკოფერტილობა შედარებით ინოვაციური მიმართულებაა რეპროდუქციულ დისციპლინაში, რომლის მიზანს წარმოადგენს ფერტილობის შენარჩუნების შესაძლებლობის მიცემა იმ პაციენტებისთვის, რომლებიც გადიან აგრესიულ ანტისიმსივნურ თერაპიას, რის გამოც დგანან სამომავლოდ შესაძლო სტერილობის საფრთხის წინაშე. ტერმინი „ონკოფერტილობა“ 2006 წლიდან დამკვიდრდა სამედიცინო პრაქტიკაში, ამ დროიდან აღნიშნულ საკითხზე აქტიურად მომუშავე ექსპერტთა, მკვლევართა და კლინიცისტთა ჯგუფი შეიქმნა, რომელთა მუშაობამ, ამ მიმართულების განვითარების მიზნით, მალევე გლობალურ მასშტაბებს მიაღწია. დღესდღეობით, ონკოფერტილობა წარმოადგენს კონცეფციას, რომელიც აღწერს სრულ ინტეგრალურ ქსელს, ორიენტირებულს იმ სამედიცინო მეთოდებზე, რომლებიც მიმართულია ონკოდიაგნოზის მქონე პაციენტებში რეპროდუქციული ფუნქციის დაზოგვისა და აღდგენისკენ.

ქალის რეპროდუქციული ფუნქციის შენარჩუნების თანამედროვე მეთოდები მოიცავს ოოციტების და/ან ემბრიო კრიოკონსერვაციას. შედარებით ახალ ექსპერიმენტულ მეთოდებს მიეკუთვნება საკვერცხის ქსოვილის კრიოკონსერვაცია, ხელოვნური საკვერცხის ინ ვიტრო მომწიფება, ასევე ჰიპოთალამუს-ჰიპოფიზ-საკვერცხეების ღერძულ სისტემაზე გონადოტროპინ-რელიზინგ ჰორმონის აგონისტთა (GnRH) ზემოქმედება. მიუხედავად ფერტილობის შენარჩუნების გზათა ვრცელი ჩამონათვალისა, დღესდღეობით, მაინც არსებობს გარკვეული გამოწვევები ამ მიმართულებით. ერთ-ერთ მათგანს ზოგიერთი სახის ონკოლოგიური დიაგნოზის დადასტურებისას დროის გამოხატული სიმცირე წარმოადგენს. ვინაიდან, კვერცხუჯრედის ან ემბრიონის კრიოკონსერვაცია მოითხოვს გარკვეულ დროს საკვერცხეების კონტროლირებადი ჰიპერსტიმულაციის დასრულებისთვის, შეიძლება შეფერხდეს ქიმიოთერაპიის დროული დაწყება. რაც შეეხება რეპროდუქციული ფუნქციის შენარჩუნებას მამაკაცებში, პოსტპუბერტული ასაკის პაციენტებში აქტიურად გამოიყენება სპერმის ბიობანკინგი. ხოლო იმ პაციენტებისთვის, რომლებთანაც გამოხატულია ოლიგო-, აზო- ან ასპერმია მიღებულია სათესლე ჯირკვლებიდან სპერმის ექსტრაქციის პრაქტიკა (TESE). მიუხედავად ამ მეთოდების მაღალეფექტურობისა, გარკვეული გამოწვევები ამ მიმართულებითაც ჯერ კიდევ არსებობს.

გარდა არსებული მიღწევებისა, დღესდღეობით, რეპროდუქციული ფუნქციის შესანარჩუნებლად რამდენიმე მეთოდი ჯერ კიდევ შესწავლის პროცესშია. პრაქტიკაში დასაწერგად, მართალია, ისინი საჭიროებენ სამომავლო კვლევებს, თუმცა ერთ-ერთ მათგანზე შეგვიძლია უკვე გავამახვილოთ ყურადღება. ეს გახლავთ ინ ვიტრო გამეტოგენეზის მეთოდი (IVG), რომელიც წარმოადგენს სომატური უჯრედებიდან გამეტების (სასქესო უჯრედების) შექმნის შესაძლებლობას ადამიანის ორგანიზმის გარეთ (in vitro), შემდგომ კი, საჭიროების შემთხვევაში, მათ განაყოფიერებას ემბრიონის მისაღებად. აღნიშნული დიდ სიახლეს წარმოადგენს, არა მხოლოდ ონკოფერტილობის მიმართულებით, არამედ იგი მნიშვნელოვანი შესაძლებლობაა, სამომავლოდ, ინდუცირებული პლურიპოტენტული უჯრედების გამოყენებით სქესობრივი უჯრედებისგან დამოუკიდებლად რეპროდუქციული ფუნქციის შენარჩუნებისთვის.

რაც შეეხება ფერტილობის შესანარჩუნებლად პაციენტებისთვის თანამედროვე სერვისების მიწოდების საკითხს, მიუხედავად საერთაშორისო გაიდლაინების და უკვე შემუშავებული მიდგომების (Model of Care) ვრცელი სიისა, ამ მიმართულებით გარკვეულ ბარიერებს სხვადასხვა რეგიონში მეტ-ნაკლებად მაინც ვაწყდებით. ერთ-ერთი საყურადღებო საკითხი მათგან ონკოლოგებსა და რეპროდუქტოლოგებს შორის კომუნიკაციის ნაკლებობაა, რაც აფერხებს პაციენტებისთვის ფერტილობის შესანარჩუნებლად უკვე დანერგილი მეთოდების შესახებ დროული და ამომწურავი ინფორმაციის მიწოდებას. ამასთან, მკურნალობის საკმაოდ მაღალი ღირებულება ხშირად არახელმისაწვდომს ხდის მას ბევრი ონკოპაციენტისთვის. გასათვალისწინებელია ისიც, რომ, სამწუხაროდ, ამ ტიპის სამედიცინო სერვისებს ხშირ შემთხვევაში სადაზღვევო კომპანიებიც არ აფინანსებენ. მკურნალობის აღნიშნული მეთოდების დანერგვას ზოგიერთ რეგიონში მოსახლეობის რელიგიური შეხედულებებიც უშლის ხელს. ამ და სხვა პრობლემების აღმოსაფხვრელად აქტიურად მუშავდება და იხვეწება პაციენტებთან კომუნიკაციისა და მათზე ზრუნვის თანამედროვე მიდგომები (MOC), რომელთა მიზანს ისეთი საკვანძო საკითხების მოგვარება და გადაჭრა წარმოადგენს, როგორებიცაა: კომუნიკაციის ნაკლებობა სხვადა-

სხვა პროფილის ექიმებს შორის და დაგვიანებული რეფერალი, პაციენტთა ამომწურავი ინფორმირების პრობლემა, ასაკის შესაბამისი მკურნალობის მეთოდის სწორად შერჩევა, სამედიცინო პერსონალის პროფესიონალიზმის ხარისხი, პაციენტთა ფსიქოლოგიური მხარდაჭერა მკურნალობის პროცესში, ეთიკური პრინციპების სრულად დაცვა და სხვ.

საკვანძო სიტყვები: ონკოფერტილობა, ფერტილობის შენარჩუნება, მიღწევები, გამოწვევები.

ავტორები:

- ნინო კიკვაძე – თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის მედიცინის ფაკულტეტის IV კურსის სტუდენტი
- ნინო კოჩუაშვილი – თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის მედიცინის ფაკულტეტის IV კურსის სტუდენტი
- ლუიზა გაბუნია – თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის სამედიცინო ფარმაკოლოგიის ასოცირებული პროფესორი, თსსუ-ის სამეცნიერო უნარ-ჩვევების ცენტრის დირექტორი
- ქეთევან გრიგალაშვილი – ექიმი მეან-გინეკოლოგი, თსსუ-ის პირველი საუნივერსიტეტო კლინიკის პერინატოლოგიის მიმართულების გინეკოლოგიის განყოფილების გამგე

Professor NINO MUSERIDZE¹ MD, PhD,
B. JUGELI MD, M. JUGELI² MD, PhD

1. GGRC-Georgian German Reproductive Center
2. Caraps Medline, Tbilisi Georgia

MANAGEMENT OF CERVICAL GLANDULAR INTRAEPITHELIAL NEOPLASIAS OF IVF PATIENTS

Introduction

Benign and malignant cervical glandular neoplasias can be differentiated with immunohistochemical methods by using different monoclonal antibodies. As well as cytological classification is always written as AGUS but differentiation with CGIN I, II, III will make it easier to identify management of each patient.

AIM

The aim of our study was to identify immunohistochemical diagnostic criteria for cervical glandular intraepithelial Neoplasias (CGIN) and reveal the risk of malignancy. as well as observation of patients at risk during in vitro fertilization.

Method

We examined 117 women (age 39-43) with cytological diagnosis of atypical endocervical cells. These patients were divided into three groups based on a grade of the lesion:

35 patients with CGIN1 (group I)

72 patients with CGIN2 (group II)

28 patients with CGIN3 (group III). During CGIN3, office hysteroscopy and subsequent stimulation of in vitro patients occurred, while during CGIN1-CGIN2, direct stimulation and subsequent control

were performed. Follow-up material obtained by operhysteroscopy was examined by hematoxylin-eosin and immunohistochemistry using monoclonal antibodies against Ki-67, EpAg, MNF116, CEA, EMA, and P16. We used our own histological algorithm. p16 was positive in – 40% during CGIN3.

Conclusions

The results suggest that evaluation of a grade of cervical glandular intraepithelial neoplasia should be based on histological and immunohistochemical studies. The morphometric algorithm should include the following criteria: type of lining epithelium (cubical, columnar), nuclear cytoplasmic index (1, =1), stratification, hyper – and hypochromasia, size and amount of nucleoli, and stromal – parenchymal ratio. The immunohistochemical study should include the expression of proliferation marker (Ki-67), carcinoembryonic antigen (CEA) and Epithelial Antigen (EpAg). We recommend the classification of CGIN into three types: low grade cervical glandular intraepithelial neoplasia (CGIN 1) medium-grade CGIN2 and high grade cervical glandular intraepithelial neoplasia CGIN 3.

Results

The comparative analysis of immunohistochemical results showed that expression of Ki-67 is seen in CGIN 2 and significantly increased in CGIN3 ($p < 0,05$) which indicates that the expression of these epithelium specific markers does not change according to the grade of atypia and carcinogenesis (they can be used for determination of tumor phenotype). The expression of CEA and EpAg is strongly increased in CGIN2 and CGIN3 ($p < 0.05$).

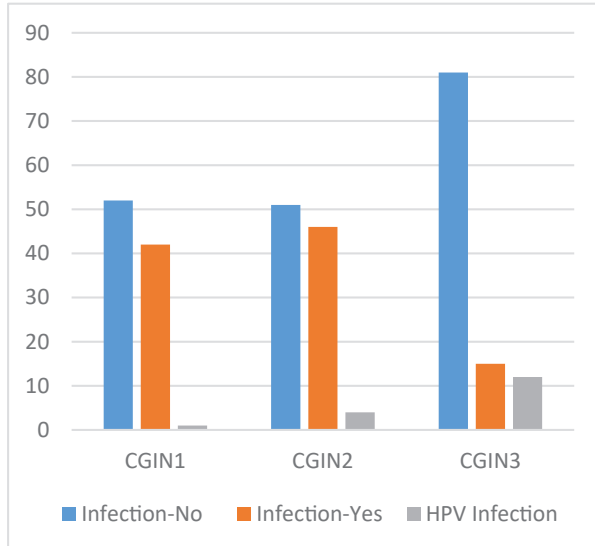


Fig. 1. Clinical Data

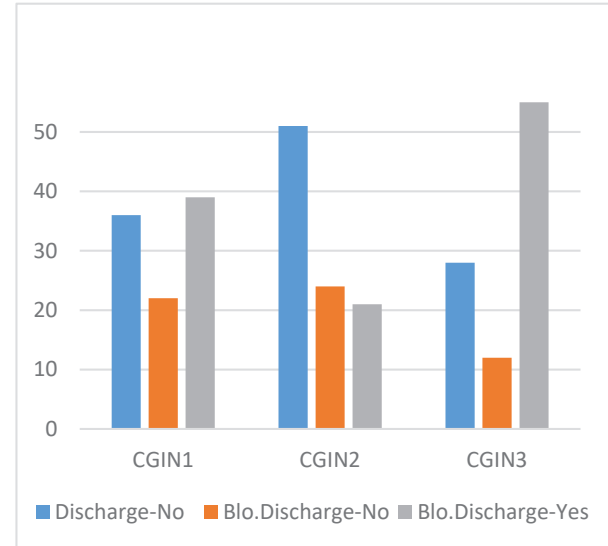
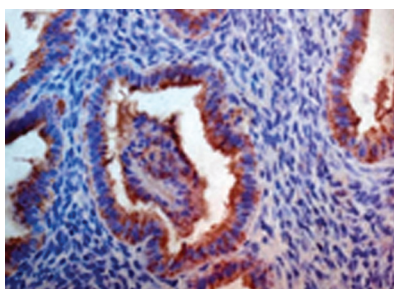
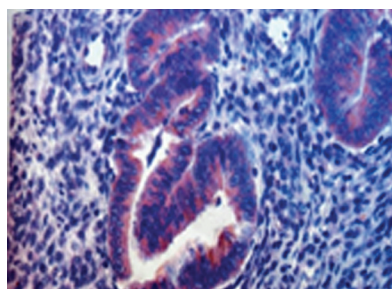


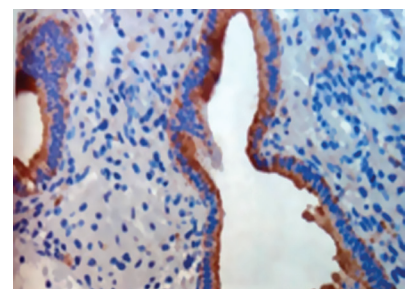
Fig. 2. Clinical complains



Pic. 1. CGIN1-EpAg



Pic. 2. CGIN2-EpAg



Pic. 3. CGIN 3-EpAg

	ECCIN 1 (n=36)	ECCIN 2 (n=72)	ECCIN 3 (n=28)
Central	17.67	21.22	24.86
Mitosis	0.11	0.67	1.14
The redistribution of chromatin is rough	2.89	5.06	13.43
The redistribution of chromatin is tender	23.67	22.39	14.86
The redistribution of the chromatin is papilar	0	0.94	0.43
Rosettes	0	0.11	0.43
N/C decreased	15	6.89	8.7
N/C normal	8.22	13.94	15.71
N/C increased	1.89	7.78	10.57
Hyperchromatosis	13.11	9.1	17.14
Hypochromatosis	14.89	14.56	4.86

Tab. 1. differential diagnostic criteria of atypical glandular cells

Acknowledgement

We would like to thank GGRC Georgian-German Reproductive Center, Caraps Medline, Tbilisi State Medical.

University for their research opportunity, assistance and support throughout the research period.

References

- Cameron R.I., Maxwell P., Jenkins D., McCluggage W.G. Immunohistochemical staining with MIB1, bcl2 and p16 assists in the distinction of cervical glandular intraepithelial neoplasia from tubo-endometrial metaplasia, endometriosis and microglandular hyperplasia // Histopathology. – 2002. – N 41 (4). – P. 313-21.
- Bonds L., Baker P., Gup C., Shroyer K.R. Immunohistochemical localization of cdc6 in squamous and glandular neoplasia of the uterine cervix // Arch Pathol Lab Med. – 2002. – N 126 (10). – P. 1164-8.
- Brown L.J.R., Wells M. Cervical glandular atypia associated with squamous intraepithelial neoplasia: A premalignant lesion? // J. Clin. Pathol. – “1986. – N39. – P. 22-28.
- Brumm C., Riviere A., Wilckens C., Loning T. Immunohistochemical investigation and northern blot analysis of cerB-2 expression in normal, premalignant and malignant tissues of the corpus and cervix uteri // Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol. – 1990. – N 417 (6). – P. 477-84.
- Liao S.Y., Stanbridge E.J. Expression of MN/CA9 protein in Papanicolaou smears containing atypical glandular cells of undetermined significance is a diagnostic biomarker of cervical dysplasia and neoplasia // Cancer. – 2000. – v. 1. – N 88 (5). – P. 1108-21.
- Riethdorf L., O’Connell J.T., Riethdorf S., Cviko A., Crum C.P. Differential expression of MUC2 and MUC5AC in benign and malignant glandular lesions of the cervix uteri // Virchows Arch. – 2000. – N 37 (4). – P. 365-71.
- Farley J., Gray K., Nycum L., Prentice M., Birrer M.J., Jakowlew S.B. Endocervical cancer is associated with an increase in the ligands and receptors for transforming growth factor-beta and a contrasting decrease in p27 (Kip1) // Gynecol. Oncol. – 2000. – N 78 (2). – P. 113-22.

საშვილოსნოს ყელის ჯირკვლოვანი ინტრაეპითელური ნეოპლაზიების მართვის მენეჯმენტი ინ ვიტრო პაციენტებში

შესავალი

საშვილოსნოს ყელის კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი ჯირკვლოვანი დაზიანების დიფერენციატა შესაძლებელია იმუნოჰისტოქიმიური მეთოდებით, სხვადასხვა ანტიგენის საწინააღმდეგო მონოკლონური ანტისხეულების გამოყენებით. რადგანაც ციტოლოგიურ კვლევაში ციტოლოგიური კლასიფიკაციით ყოველთვის იწერება – AGUS, დიფერენცირება – CGIN I, II, III გააადვილებს თითოეული პაციენტის დიაგნოზის ზუსტ იდენტიფიცირებას და შემდგომ მენეჯმენტს.

მიზანი

ჩვენი კვლევის მიზანი იყო საშვილოსნოს ყელის ჯირკვლოვანი ინტრაეპითელური ნეოპლაზიების (CGIN) იმუნოჰისტოქიმიური დიაგნოსტიკური კრიტერიუმების იდენტიფიცირება და ავთვისებიანი სიმსივნის რისკის გამოვლენა. ასევე დაკვირვება რისკის მქონე პაციენტების ინ ვიტრო განაყოფიერებისას.

მეთოდი

ჩვენ გამოვიკვლიეთ ატიპური ენდოცერვიკალური უჯრედების ციტოლოგიური დიაგნოზით 117 ქალი. ასაკი 39-43 წელი, ეს პაციენტები დაიყო სამ ჯგუფად დაზიანების ხარისხის მიხედვით:

35 პაციენტი CGIN1-ით (I ჯგუფი)

72 პაციენტი CGIN2 – ით (II ჯგუფი)

28 პაციენტი CGIN3-ით (III ჯგუფი)

CGIN3-ის ის დროს მოხდა საოფისე ჰისტეროსკოპია და შემდგომი სტიმულაცია ინ ვიტროს პაციენტებში, ხოლო CGIN1-CGIN2-ის დროს პირდაპირ სტიმულაცია და შემდგომი კონტროლი. ოფისისტეროსკოპიით მიღებული შემდგომი მასალა გამოკვლეული იყო ჰემატოქსილინ-ეოზინის და იმუნოჰისტოქიმიის მონოკლონური ანტისხეულების გამოყენებით Ki-67, EpAg, MNF116, CEA, EMA-ს P16 მიმართ. ჩვენ გამოვიყენეთ ჩვენ მიერ შექმნილი ჰისტოლოგიური ალგორითმი. p16 – 40%-ში დადებითი იყო CGIN3 ის დროს.

შეჯამება

შედეგები ვარაუდობს, რომ საშვილოსნოს ყელის ჯირკვლოვანი ინტრაეპითელური ნეოპლაზიის ხარისხის შეფასება უნდა ეფუძნებოდეს ჰისტოლოგიურ და იმუნოჰისტოქიმიურ კვლევებს. ჩვენ გირჩევთ CGIN-ის კლასიფიკაციას სამ ტიპად: დაბალი ხარისხის საშვილოსნოს ყელის ჯირკვლოვანი ინტრაეპითელური ნეოპლაზია – (CGIN 1) და საშუალო

ხარისხის საშვილოსნოს ყელის ჯირკვლოვანი ინტრაეპითელური ნეოპლაზია – CGIN 2 და მაღალი ხარისხი – CGIN 3.

შედეგები

იმუნოჰისტოქიმიური გამოკვლევით დადგინდა, რომ ჯირკვლოვანი ეპითელიუმის ატიპიის ხარისხის ზრდის პარარელურად იცვლება შემდეგი მარკერების ექსპრესია: პროლიფერაციის მარკერის Ki-67-ის ექსპრესია იწყება CGIN2 – ის შემთხვევაში და მნიშვნელოვნად ძლიერდება CGIN 3-ის შემთხვევაში CGIN2-თან შედარებით, ის 3-ჯერ მეტია და ახასიათებს ძლიერი პოზიტიურობა ($p < 0,05$), რაც მიუთითებს ჯირკვლოვანი ეპითელიოციტების მაღალ პროლიფერაციულ აქტივობაზე.

მადლობას ვუხდით კლინიკა GGRC-ს (ქართულ-გერმანული რეპროდუქციული მედიცინის ცენტრს), კლინიკა „კარაპს მედლაინს“ და თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტს კვლევის შესაძლებლობისთვის, დახმარებისა და მხარდაჭერისთვის მთელი კვლევის განმავლობაში.



OLGA LAVRINOVICH MD, A.P. KARITCKIY

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg

IMPORTANCE OF FERTILITY PRESERVATION IN CANCER PATIENTS

Despite the increase in the incidence of malignant tumors, modern methods of diagnostics and treatment have significantly reduced mortality rates for all malignant neoplasms over the past 10 years by 15.9% for men and by 14.6% for women.

For young people aged 15 to 39 the 5-year survival rate for all types of invasive cancer years is 82.5%, while 14 distinct categories of cancer show a statistically significant improvement [1]. In this regard, the number of young people who have undergone cancer treatment and have the prospect of a long life is growing, which obliges doctors to take steps aimed at improving the quality of life of the patients and at their full-fledged medical and social rehabilitation, including preservation and implementation of the reproductive function.

Gonadotoxic treatment for malignant tumors of various sites has a transient or permanent negative effect on fertility potential, reducing it by 50% – 75%. But, according to foreign publications, less than 50% of oncologists discuss with patients of reproductive age the risks of infertility as side effects of cancer treatment, and often the initiators are patients [2, 3].

In the Federal State Budget Institution N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Healthcare of Russia, the laboratory of oncofertility analyzed the requests for medical care of reproductive-age patients (18-45 y.o.) with various sites of the malignant process in the period from 01.03.2021 to 01.03.2023. A total of 9,164 oncological patients with a primary verified oncological process (C00 – C97) visited the National Medical Research Center clinic during this period. In 5,692 of them the treatment was associated with an intense gonadotoxic effect, mostly malignant tumors of the breast – 55.2% (n = 3140), reproductive organs –

23.4% (n = 1343), tumors of the gastrointestinal tract – 7.9% (n = 453), testicles – 4.7% (n = 266) and less often there are other forms. Over 2 years, 594 primary consultations were conducted for reproductive-age patients aged 18 to 45 interested in childbirth after the recovery, which accounted for 10.4% of the reproductive group of patients with a high risk of fertility loss. 87% of the examined patients were women (n = 520), 13% were men (n = 74). Professional cooperation with leading reproductive clinics helped to recommend and implement ART methods for 24.9% (n = 148). 78.4% of men and 17.3% of women with malignant tumors used the biological material cryopreservation services.

Most of the examined patients stated high emotional dependence on the information received during the initial visit on fertility preservation, concernment in information about the degree of gonadotoxicity of the planned cancer treatment program being objectively presented, in receiving information about possible methods of fertility preservation, risks associated with the use of ART methods, and options for achieving pregnancy after treatment. The close cooperation of oncology and reproductology specialists allows us to assess correctly the clinical situation, recommend the ART methods in time, determine the follow-up period, assess the persistence of cancer remission to make a decision on timing and method of achieving pregnancy.

Development of legal support, clinical recommendations, algorithms for the specialists' interaction, increasing the awareness of doctors about innovative methods of ART and safety of their use for cancer patients is an urgent task of modern medicine.

1. Theresa H M Keegan· Lynn A G Ries· Ronald D Barr· Ann M Geiger· Deborah Vollmer Dahlke· Bradley H Pollock· W Archie Bleyer· Comparison of cancer survival trends in the United States of adolescents and young adults with those in children and older adults. National Cancer Institute Next Steps for Adolescent and Young Adult Oncology Epidemiology Working Group. Cancer. 2016 Apr 1;;122 (7):1009-16. doi: 10.1002/cncr.29869. Epub 2016 Feb 5. PMID: 26848927. DOI: 10.1002/cncr.29869/.
2. Logan S., Perz J., Ussher J., Peate M., Anazodo A. Clinician provision of oncofertility support in cancer patients of a reproductive age: A systematic review. Psycho-Oncology, 27 (3), 748-756 (2017). doi:10.1002/pon.4518.
3. Ussher, J.M., Parton, C. & Perz, and J. Need for information, honesty and respect: patient perspectives on health care professionals is communication about cancer and fertility. Reprod Health 15, 2 (2018).

შვილოსნობის უნარის შენარჩუნება კიბოს მქონე პაციენტებში

ავთვისებიანი სიმსივნეების სიხშირის ზრდის მიუხედავად, დიაგნოსტიკისა და მკურნაობის თანამედროვე მეთოდებმა მნიშვნელოვნად შეამცირა სიკვდილიანობის მაჩვენებელი ბოლო 10 წლის განმავლობაში, მამაკაცებში 15,9%-ით, ხოლო ქალებში 14,6%-ით.

ახალგაზრდებში, 15-დან 39 წლამდე ასაკში, 5-წლიანი გადარჩენადობის მაჩვენებელი ყველა ტიპის ინვაზიური კიბოს შემთხვევაში შეადგენს 82,5%-ს, ამასთან კიბოს სხვადასხვა კატეგორიაშიც აღინიშნება მნიშვნელოვანი გაუმჯობესება [1]. აქედან გამომდინარე, იზრდება იმ ახალგაზრდების რაოდენობა, რომლებსაც ჩატარებული აქვთ კიბოს საწინააღმდეგო მკურნალობა და აქვთ ხანგრძლივი სიცოცხლის პერსპექტივა, რაც ავალდებულებს ექიმებს, გადადგან ნაბიჯები მათი ცხოვრების ხარისხის გასაუმჯობესებლად და სრულფასოვანი სამედიცინო-სოციალური რეაბილიტაციის, მათ შორის მათი რეპროდუქციული ფუნქციის შენარჩუნებისა და რეალიზაციის მიზნით.

სხვადასხვა ადგილის ავთვისებიანი სიმსივნეების გონადოტოქსიური მკურნალობა გარდამავალ ან მუდმივ უარყოფით გავლენას ახდენს შვილოსნობის უნარზე და ამცირებს მას 50% – 75%-ით. თუმცა, უცხოური პუბლიკაციების მიხედვით, ონკოლოგების მხოლოდ 50% განიხილავს რეპროდუქციული ასაკის პაციენტებთან უნაყოფობის რისკს, როგორც კიბოს საწინააღმდეგო მკურნალობის გვერდით ეფექტს და ამის ინიციატორები ხშირად თავად პაციენტები არიან. [2, 3].

ნ.ნ. პეტროვის სახელობის ონკოლოგიის სამედიცინო კვლევითი ცენტრის ონკოფერტილურობის ლაბორატორიამ გააანალიზა სხვადასხვა ლოკალიზაციის ავთვისებიანი სიმსივნის მქონე რეპროდუქციული ასაკის (18-45 წლის) პაციენტების მომართვიანობა 01.03.2021-დან 01.03.2023-მდე პერიოდში. ამ პერიოდში უკვე დადასტურებული ონკოლოგიური პროცესის (C00 – C97) მქონე სულ 9164-მა ონკოლოგიურმა პაციენტმა მიმართა ეროვნული სამედიცინო კვლევითი ცენტრის კლინიკას. 5692 მათგანის მკურნალობა დაკავშირებული იყო ინტენსიურ გონადოტოქსიურ ეფექტთან, უმეტესად ძუძუს ავთვისებიანი სიმსივნეები – 55,2% (n = 3140), რეპროდუქციული ორგანოები – 23,4% (n = 1343), კუჭ-ნაწლავის სისტემის სიმსივნეები – 7,9% (n = 453), სათესლეები – 4,7% (n = 266) და ნაკლები სიხშირით სხვა სახის სიმსივნეები. 2 წლის განმავლობაში ჩატარდა 594 პირველადი კონსულტაცია 18-დან 45 წლამდე რეპროდუქციული ასაკის პაციენტებში, რომლებიც დაინტერესებული არიან ბავშვის გაჩენით გამოჯანმრთელების შემდეგ, რაც წარმოადგენს რეპროდუქციული ჯგუფის პაციენტების 10,4%-ს, რომლებიც იმყოფებიან შვილოსნობის უნარის დაკარგვის მაღალი რისკის ქვეშ. გასინჯული პაციენტების 87% იყვნენ ქალები (n = 520), ხოლო 13% მამაკაცები (n = 74). წამყვან რეპროდუქციულ კლინიკებთან პროფესიული თანამშრომლობით 24,9% (n = 148) პაციენტისთვის შესაძლებელი გახდა რეკომენდაციების მიღება დამხმარე რეპროდუქციულ ტექნოლოგიებთან (ART) დაკავშირებით და მათი გამოყენება. ავთვისებიანი სიმსივნის მქონე მამაკაცების 78,4%-მა და ქალების 17,3%-მა ისარგებლა ბიოლოგიური მასალის კრიოკონსერვაციის მომსახურებით.

ონკოლოგებისა და რეპროდუქტოლოგების მჭიდრო თანამშრომლობა საშუალებას გვაძლევს, სწორად შეფასდეს კლინიკური სიტუაცია, დროულად გაიცეს ART მეთოდების გამოყენების რეკომენდაციები, განისაზღვროს შემდგომი დაკვირვების პერიოდი და შეფასდეს კიბოს რემისიის მდგრადობა, რათა გადაწყდეს დაორსულების ვადები და მისი მიღწევის მეთოდები.

საკანონმდებლო ბაზის, კლინიკური რეკომენდაციებისა და სპეციალისტთა შორის ინტერაქციის ალგორითმის შექმნა, რაც გაზრდის ექიმის ცნობიერებას ART-ის მეთოდებთან და კიბოს მქონე პაციენტებში მათ უსაფრთხოებასთან დაკავშირებით, წარმოადგენს თანამედროვე მედიცინის ამოცანას.

OLIKO MURGULIA

MD, PhD Gynecologist, Reproductologist GGRC, Tbilisi

DOUBLE VS SINGLE STIMULATION IN POOR PROGNOSIS PATIENTS

Double stimulation in the same ovarian cycle, DuoStim is a relatively new protocol for patients with poor ovarian reserve undergoing IVF.

Unlike traditional IVF protocols where patients undergo a single round of ovarian stimulation with fertility drugs and egg retrieval in one menstrual cycle, in the DuoStim protocol patients undergo two rounds of ovarian stimulation and two egg retrievals in the same menstrual cycle

The DuoStim protocol is designed to take advantage of the fact that the ovaries typically recruit several waves of follicles each month.

During a typical IVF cycle, fertility drugs are used to allow collection of multiple eggs and therefore the creation of multiple embryos. The DuoStim protocol makes use of the multiple wave theory in that after the first egg retrieval a second round of stimulation with fertility drugs can be started few days later, allowing a second egg collection in the same menstrual cycle. The results of published data suggest that, on average, a woman will develop one or two more follicles with the second part of DuoStim compared with the first.

In a recent study conducted by Vaiarelli A and coworkers, 50 poor prognosis patients underwent a DuoStim IVF from among 91 poor responders. This study found that both stimulation phases yielded eggs with equivalent quality, but that the second stimulation helped increase the proportion of patients who had at least one euploid (genetically normal) blastocyst from 42.3% to 65.5%.

The live birth rate increased from 7% after FPS to 15% after DuoStim.

In contrast, the live birth rate among the 85 patients that chose the regular IVF was 7%, and only 17 patients who were not pregnant returned for a second stimulation after the first attempt

(the drop-out rate was 81%). The rate of patients with one or more euploid blastocysts for transfer increased from 14% after conventional stimulation to 31% with DuoStim.

It is important to note that all the embryos obtained via the DuoStim protocol need to be frozen, and therefore have to be transferred in a subsequent frozen embryo transfer cycle.

ორმაგი თუ ჩვეულებრივი სტიმულაცია დაბალი პროგნოზის პაციენტებში

ორმაგი სტიმულაცია (Duostim) საკვერცხის ერთსა და იმავე ციკლში, არის შედარებით ახალი პროტოკოლი საკვერცხის არასაკმარისი რეზერვის მქონე პაციენტებში, რომლებიც იტარებენ in vitro განაყოფიერებას (IVF).

IVF-ის არსებული პროტოკოლებისგან განსხვავებით, სადაც პაციენტებს უტარდებათ საკვერცხის ერთრაუნდიანი სტიმულაცია და კვერცხუჯრედის ასპირაცია ერთ მენსტრუალურ ციკლში, DuoStim ოქმის მიხედვით პაციენტებს უტარდებათ საკვერცხის ორრაუნდიანი სტიმულაცია და კვერცხუჯრედის ორჯერადი აღება ერთსა და იმავე მენსტრუალურ ციკლში.

DuoStim პროტოკოლი შედგენილია იმგვარად, რომ გამოიყენოს ფაქტი, რომ ერთ თვეში საკვერცხეებში ფოლიკულების რამდენიმე ტალღა წარმოიქმნება.

IVF-ის ტიპური ციკლის დროს გამოიყენება სასტიმულაციო პრეპარატები რამდენიმე კვერცხუჯრედის აღებისა და შესაბამისად რამდენიმე ემბრიონის შექმნის უზრუნველსაყოფად. DuoStim პროტოკოლი იყენებს რამდენიმე ტალღის თეორიას იმ თვალსაზრისით, რომ კვერცხუჯრედის პირველი ამოღებიდან რამდენიმე დღის შემდეგ შესაძლებელია სტიმულაციის მეორე რაუნდის დაწყება, რაც იმავე მენსტრუალურ ციკლში მეტი კვერცხუჯრედის აღების საშუალებას იძლევა. სხვადასხვა ავტორთა მონაცემები მიუთითებს, რომ DuoStim-ის დროს შესაძლებელია საშუალოდ ერთით ან ორით მეტი ფოლიკულის/კვერცხუჯრედის მიღება.

ბოლო წლებში ჩატარებულმა უახლესმა კვლევებმა ცუდი პროგნოზის მქონე 50 პაციენტს, რომლებსაც ჩაუტარდათ ორმაგი სტიმულაცია IVF ერთ ციკლში, აჩვენა, რომ სტიმულაციის ორივე ფაზა იძლევა თანაბარი ხარისხის კვერცხუჯრედებს, თუმცა მეორე სტიმულაციით იზრდება იმ პაციენტების პროცენტული წილი (42,3%-დან 65,5%-მდე), რომლებსაც აქვთ მინიმუმ ერთი ეუპლოიდური (გენეტიკურად ნორმალური) ბლასტოცისტი.

ცოცხალი ნაყოფით შობადობის მაჩვენებელი გაყინული ემბრიონების გადატანის შემდეგ 7%-დან გაიზარდა 15%-მდე DuoStim-ის შედეგად.

ცოცხალი ნაყოფით შობადობის მაჩვენებელი 85 პაციენტში, როლებმაც აირჩიეს სტანდარტული IVF იყო 7%, ხოლო მეორე სტიმულაციისთვის დაბრუნდა 17 პაციენტი. იმ პაციენტების სიხშირე, რომლებსაც ჰქონდათ ერთი ან მეტი ეუპლოიდური ბლასტოცისტი ტრადიციული სტიმულაციის შემდეგ 14%-დან გაიზარდა 31%-მდე DuoStim-ით.

აღსანიშნავია, რომ DuoStim პროტოკოლით მიღებული ემბრიონები საჭიროებს გაყინვას და შესაბამისად, უნდა გადაიტანონ გაყინული ემბრიონის გადატანის შემდგომ ციკლში.

Professor RAMAZ KURASHVILI¹ MD, PhD,
N. ASATIANI¹ MD, PhD, E. SHELESTOVA

1. National Center for Diabetes Research, Tbilisi, Georgia

GESTATIONAL DIABETES MELLITUS – RESULTS OF THE ISRAELI-GEORGIAN PROGRAM DIABETES IN PREGNANCY

Background: According to former recommendations, that were still in use in Georgia in early 90-ies, diabetes mellitus (DM) was an absolute counter-indication for pregnancy due to very high rates of maternal, fetal and infants' morbidity and mortality during pregnancy and labor. No screening for GDM was ever carried out in the country. False concepts on Diabetes in Pregnancy – heritage of the past – often resulted in poor pregnancy outcomes, and caused discrimination of women with diabetes. In 1996 perinatal mortality in pregnancies, associated with diabetes comprised 86%. St Vincent Declaration, that was signed in 1989 addressed the following mission to the International Diabetology Community – to approximate the risk in diabetic women to that of non-diabetic and to early detect gestational diabetes mellitus (GDM) for preventing adverse outcomes for mother and child. Gestational diabetes is a type of diabetes that can develop during pregnancy in women who don't already have diabetes. Every year GDM is estimated to affect 1 in 6 births globally. It is the most common form of hyperglycemia during pregnancy. This number is expected to increase over the next few years. The Israeli-Georgian Diabetes in Pregnancy Program was initiated at the National Center for Diabetes Research in 1997. Screening and treatment of GDM was a part of our Program.

The aims of the "Diabetes in Pregnancy" Program was: 1) to achieve near normoglycemia level in women with DM to prevent adverse perinatal outcomes; 2) to assess the efficacy of the treatment carried out in women with GDM; 3) to compare efficacy of treatment with diet+insulin vs diet+metformin.

Methods: In total 2 422 pregnant women were screened for GDM. Screening was performed between 24 and 28 weeks of gestation. A standard OGTT with 75g glucose was performed. Plasma glucose values were measured: a) fasting; b) 1 hour, and c) 2 hours post load. GDM was revealed in 119 pregnant women. According to the treatment initiated they were divided into 2 groups (Gr): Gr.1 – 68 women treated with diet and insulin; Gr.2 – 51 women treated with diet and metformin (Met). Insulin therapy was initiated according to: “The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care”. (2015) – Insulin should be considered as the first-line treatment in women with GDM who are at high risk of failing on oral antidiabetic drug therapy, including some of the following factors: diagnosis of diabetes <20 weeks of gestation; need for pharmacologic therapy >30 weeks; fasting plasma glucose levels >110 mg/dL; 1-hour postprandial glucose >140 mg/dL; pregnancy weight gain >12 kg. Clinical data of women enrolled in the Study: Gr.1: age – 26.2 ± 5.1 yrs; prepregnancy BMI (kg/m^2) – 25.6 ± 4.9 ; gestational age (weeks) at the start – 20-29; HbA1c (%) – 6.7 ± 0.7 ; microalbuminuria (%) – 5.8; Gr. 2 – age – 25.3 ± 5.3 yrs; prepregnancy BMI (kg/m^2) – 25.9 ± 5.1 ; gestational age (weeks) at the start – 22-28; HbA1c (%) – 6.4 ± 0.5 ; microalbuminuria (%) – 9.8.

Results and Discussion The eligible risk factors for GDM include: advanced maternal age, excessive gestational weight gain, overweight and obesity, history of GDM, family history of DM, smoking, polycystic ovary syndrome, fetal macrosomia, history of stillbirth, polyhydramnio, glycosuria in current pregnancy. Some fetomaternal complications include: high BP, pre-eclampsia, type 2 DM, premature birth and malformations, respiratory problems, fetal death, macrosomia, neonatal hypoglycemia and hyperbilirubinemia, etc. In the 2nd trimester HbA1c (%) levels were 6.7 (0.05) for Gr.1 and, 6.4 (0.6) for Gr.2. By term HbA1c levels decreased in both groups (Gr.1 – 6.01%, and Gr.2 – 5.81%), though, no statistical difference was observed between the groups.

Percent of pre-eclampsia was 2.9% (Gr.1) and 3.9% (Gr.2) ($P = 0.7773$, OR – 1.33). Percent of preterm deliveries was lower in Gr.1, than in Gr.2 (2.9 vs 3.9, $P = 0.7311$, OR – 1.33). Perinatal mortality was 1.4% /Gr.1 and 1.9%/Gr.2 ($P = 0.8402$, OR – 1.33). No statistical differences between groups was observed for either parameter.

Percent of Cesarean section was high in both groups (32.3%/Gr.1 and 29.4%/Gr.2). Preterm delivery before 37 weeks of gestation was 4.41%/Gr.1 and 5.88%/Gr. 2. Despite good glycemic control maintained through pregnancies in both groups, percent of macrosomia was high: 20.0%/Gr.1 and 23.0%/Gr.2. The percent of neonatal hypoglycemia was statistically lower in Gr.1 than in Gr.2 (4.41% vs 1.9%, $P = 0.0122$). Major congenital malformations were observed only in one newborn from Gr.1.

Conclusion: 1) We did not find any difference between pregnancy outcomes for patients treated with diet + insulin or those treated with diet + metformin; 2) Percent of preeclampsia, preterm delivery and perinatal death was similar in both groups; 3) Timely initiated treatment and proper selection of the treatment type are equally effective; 4) Results obtained prove that proper approach and dedication help to successfully implement one of the main goals of SVD into everyday practice of any country; 5) The partnership between high-income and middle – or low-income countries gives sustainable positive results.

გესტაციური შაქრიანი დიაბეტი – ისრაელ-საქართველოს ერთობლივი პროგრამის შედეგები

იმ რეკომენდაციების თანახმად, რომლებიც ჯერ კიდევ 90-იანი წლების დასაწყისში გამოიყენებოდა საქართველოში, შაქრიანი დიაბეტი (DM) წარმოადგენდა აბსოლუტურ უკუჩვენებას ორსულობისა და მშობიარობის დროს დედის, ნაყოფისა და ჩვილების ავადობისა და სიკვდილიანობის ძალიან მაღალი მაჩვენებლის გამო. საქართველოში არასოდეს ჩატარებულა გესტაციური შაქრიანი დიაბეტის (GDM)-ის სკრინინგი. 1996 წელს შაქრიანი დიაბეტით განპირობებული პერინატალური სიკვდილიანობის სიხშირე შეადგენდა 86%-ს. სენტ ვინსენტის დეკლარაციამ (SVD), რომელიც ხელმოწერილ იქნა 1989 წელს, მიმართა შემდეგი მისიით დიაბეტოლოგთა საერთაშორისო საზოგადოებას – დიაბეტით დაავადებულ ქალებსა და ორსულებში შაქრიანი დიაბეტის გარეშე ადრეულად გამოვლინათ გესტაციური შაქრიანი დიაბეტი (GDM), ორსულობის მიმდინარეობის, დედისა და ბავშვისთვის არასასურველი შედეგების თავიდან ასაცილებლად. გესტაციური დიაბეტი არის დიაბეტის ტიპი, რომელიც შეიძლება განვითარდეს ორსულობის დროს ქალებში, რომლებსაც არ აქვთ დიაბეტი. ყოველწლიურად გესტაციური დიაბეტი (GDM) გავლენას ახდენს 6 ახალშობილებიდან 1-ზე მთელ მსოფლიოში. მოსალოდნელია, რომ მომდევნო რამდენიმე წლის განმავლობაში ეს მაჩვენებელი გაიზრდება. ისრაელ-ქართული პროგრამა „გესტაციური შაქრიანი დიაბეტი (GMD)“ დაწყებულ იქნა დიაბეტის კვლევის ეროვნულ ცენტრში 1997 წელს. გესტაციური შაქრიანი დიაბეტის (GDM-ს) სკრინინგი და მკურნალობა აღნიშნული პროგრამის ნაწილი იყო.

ამ პროგრამის მიზანია: 1) ნორმოგლიცემიასთან მიახლოებული დონის მიღწევა შაქრიანი დიაბეტის (DM) მქონე ქალებში არასასურველი პერინატალური გამოსავლის პრევენციის მიზნით; 2) მკურნალობის ეფექტურობის შეფასება გესტაციური შაქრიანი დიაბეტის (GDM)-ის მქონე ქალებში; 3) დიეტა+ინსულინით მკურნალობის ეფექტურობის შედარება დიეტა+მეტფორმინის ეფექტურობასთან.

გესტაციური შაქრიანი დიაბეტის (GDM-ს) სკრინინგი გაიარა 2 422-მა ორსულმა. მკურნალობის მიხედვით ორსულები დაიყო 2 ჯგუფად: პირველი ჯგუფი – 68 ქალი, რომლებიც მკურნალობდნენ დიეტით და ინსულინით; მე-2 ჯგუფი – 51 ქალი, რომლებიც მკურნალობდნენ დიეტითა და მეტფორმინით.

დასკვნა: 1) არ იქნა გამოვლენილი განსხვავება ორსულობის გამოსავლის თვალსაზრისით იმ პაციენტებს შორის, რომლებიც მკურნალობდნენ დიეტა+ინსულინით ან დიეტა + მეტფორმინით; 2) პრეეკლამფსიის განვითარების, ნაადრევი მშობიარობისა და პერინატალური სიკვდილიანობის პროცენტული წილი ორივე ჯგუფში იყო ერთნაირი; 3) დროულად დაწყებული და სწორად შერჩეული მკურნალობა ერთნაირად ეფექტური აღმოჩნდა ორივე შემთხვევაში; 4) მიღებული შედეგები ამტკიცებს, რომ სენტ ვინსენტის დეკლარაცია (SVD) წარმატებით შეიძლება დაინერგოს ნებისმიერი ქვეყნის კლინიკების ყოველდღიურ სამედიცინო პრაქტიკაში; 5) მაღალი შემოსავლის და საშუალო ან დაბალი შემოსავლის მქონე ქვეყნებს შორის პარტნიორობა იძლევა მდგრად დადებით შედეგებს.

RENE LAKY

Division of Gynecology
Medical University of Graz
Austria

FERTILITY SPARING IN CERVICAL CANCER – UPDATE 2023

Cervical cancer is the fourth most common cancer among women worldwide and affects women at a significantly younger age than most other malignancies. Approximately 42% of the women diagnosed with cervical cancer is ≤ 45 years. Combined with a trend towards delayed childbearing, many of these women may desire to preserve their fertility at time of cancer diagnosis.

The aim of this lecture is to give an overview of current fertility-sparing treatment options for invasive cervical cancer and to introduce the ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer.

შვილოსნობის უნარის შენარჩუნება საშვილოსნოს ყელის კიბოს დროს – 2023 წლის განახლებული მონაცემები

მთელ მსოფლიოში საშვილოსნოს ყელის კიბო მეოთხე ადგილზეა ქალებში გავრცელებულ კიბოთა შორის და ვითარდება ბევრად უფრო ახალგაზრდა ასაკში, ვიდრე ავთვისებიანი სიმსივნეების უმეტესობა. ქალების დაახლოებით 42%, რომლებთანაც დასმულ იქნა საშვილოსნოს ყელის კიბოს დიაგნოზი, ≤ 45 წლისაა. ვინაიდან არსებობს შვილის მოგვიანებით ასაკში გაჩენის ტენდენცია, ამ ქალების უმეტესობას კიბოს დიაგნოზის დასმის მომენტისათვის შესაძლოა გააჩნდეთ შვილოსნობის უნარის შენარჩუნების სურვილი.

წინამდებარე ლექციის მიზანია საშვილოსნოს ყელის ინვაზიური კიბოს დროს შვილოსნობის შემანარჩუნებელი არსებული საშუალებების მიმოხილვა და საშვილოსნოს ყელის კიბოს მქონე პაციენტების მართვის ESGO/ESTRO/ESP გაიდლაინებზე დაყრდნობით.

Dr. ROBERT FISCHER

Reproductive Endocrinologist

Medical Director

MVZ Fertility Center Hamburg GmbH

THE BENEFIT OF POLAR BODY ANEUPLOIDY TESTING IN ART TREATMENT

Advanced Maternal Age (AMA), Repeated Implantation Failure (RIF) and Repeated Pregnancy Loss (RPL) are among the most challenging problems in ART treatment. Chromosomal aneuploidy of the Embryo is the most common cause. Embryo aneuploidies originate mainly as a defective segregation error during female meiosis and are the single most important factor contributing to oocyte/embryo quality (Hassold et al., Nature Genetics, 2001). Therefore Polar Body genetic testing for aneuploidy is a possible alternative tool to Blastocyst trophectoderm biopsy.

There are also other benefits having the possibility for Embryo Transfer in the same cycle and not having the problem of dealing with mosaic results.

In the time period of 2011-2019 we performed 1774 a-CGH and 3048 NGS analysis after Polar Body biopsy (1st and 2nd Polar Body). The results will be shown during the presentation.

Pregnancy rates and birth rates can be increased per transfer and per cycle by polar body diagnostics in AMA (>37y. 0); RIF (>3) and RPL (>3).

Prerequisite is the analysis of both polar bodies and a sufficient number of fertilized oocytes.

When euploid embryos are transferred, oocyte/embryo quality or reproductive competence is normalized across the board of female age (same IR).

Comparing Pregnancy rates and live birth rates to another centre in Brasil using the same treatment protocols as the Fertility Center Hamburg and using Trophectoderm Biopsy of Blastocysts for aneuploidy testing revealed no significant difference in any age group.

So Polar Body Genetic testing for aneuploidy may offer a good alternative to Blastocyst-trophectoderm biopsy.

პოლარული სხეულის ანეუპლოიდიასა გენეტიკური ტესტირების სარგებელი დამხმარე რეპროდუქციული ტექნოლოგიებით მკურნალობაში (ART)

დედის ხანდაზმული ასაკი (AMA), განმეორებითი წარუმატებელი იმპლანტაცია (RIF) და ორსულობის განმეორებითი დანაკარგები (RPL) წარმოადგენს ყველაზე დიდ პრობლემას ART მკურნალობისას. ყველაზე ხშირი გამომწვევი მიზეზია ემბრიონის ქრომოსომული ანეუპლოიდია. ემბრიონის ანეუპლოიდია ძირითადად ვითარდება ქალის ორგანიზმში მეიოზის დროს სეგრეგაციის პროცესში მომხდარი შეცდომის გამო და წარმოადგენს ოოციტის/ემბრიონის ხარისხის განმსაზღვრელ ყველაზე მნიშვნელოვან ფაქტორს (Hassold et al., Nature Genetics, 2001). პოლარული სხეულის გენეტიკური ტესტირება ანეუპლოიდიასა წარმოადგენს ბლასტოციტის ტროფექტოდერმის ბიოფსიის შესაძლო ალტერნატიულ საშუალებას.

ორსულობისა და შობადობის მაჩვენებელი ერთი გადატანისას და ცალკეულ ციკლში შესაძლოა გაიზარდოს პოლარული სხეულის დიაგნოსტიკით ხანდაზმული ასაკის ქალებში (>37წ.), განმეორებითი წარუმატებელი იმპლანტაციისას (>3) და ორსულობის განმეორებითი დანაკარგებისას (>3).

ანალიზის ჩატარების აუცილებელი პირობაა პოლარული სხეულის და განაყოფიერებული კვერცხუჯრედების საკმარისი რაოდენობა.

ეუპლოიდური ემბრიონის გადატანის შემდეგ რეპროდუქციული უნარი ნორმალურად ყველა ასაკობრივი ჯგუფის ქალში.

ორსულობისა და ცოცხლად დაბადებულთა რიცხვის შედარებისას ბრაზილიის ცენტრის მაჩვენებლებთან, რომელიც მკურნალობის იმავე პროტოკოლს იყენებს, რასაც ჰამბურგის ფერტილობის ცენტრი და ასევე იყენებს ბლასტოციტების ტროფექტოდერმის ბიოფსიას ანეუპლოიდიის გენეტიკური ტესტირებისას, არც ერთ ასაკობრივ ჯგუფში განსხვავება არ იქნა გამოვლენილი.

ამგვარად, პოლარული სხეულის გენეტიკური ტესტირება ანეუპლოიდიასა შესაძლოა გახდეს ბლასტოციტის ტროფექტოდერმის ბიოფსიის კარგი ალტერნატივა.

Professor SÜLEYMAN AKTUNA

Mikrogen Genetic Diagnosing Laboratory,

Yüksek İhtisas University Faculty of Medicine Department of Medical Genetics

THE CONTRIBUTION OF NEXT GENERATION SEQUENCING TECHNOLOGIES TO FEMALE INFERTILITY

Discoveries in Genomics like Next Generation Sequencing (NGS) have elevated reproductive genetics filed. NGS can interrogate hundreds to thousands more genes than its predecessor technologies in a cost-effective manner. This allowed use of NGS especially for Rare disease screening, Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidy (PGT-A), Whole Exome Sequencing (WES) and Carrier screening. More recently NGS technology has also been utilized in Male & female infertility genetic screening.

Introduction

Female infertility is an heterogeneous condition and it is difficult to define a single genetic cause. Sex chromosome abnormalities and several single gene mutations have been described for the causative of female fertility. Conditions related with hypogonadotropic hypogonadism, premature ovarian insufficiency, disorders of sex development, oocyte maturation defects, endometriosis, polycystic ovarian syndrome were responsible of female infertility. Ovarian dysfunction is the most common cause of female infertility.

The aim of NGS based female infertility panel is to enable simultaneous evaluation of factors leading to female infertility using single workflow/ platform thus decrease test cost and time to diagnosis. Here, we present the contribution of NGS based target panel and WES for the detection of genetic variants with female infertility.

Material & Methods

We developed a next-generation sequencing (NGS) gene panel consisting of 36 genes which links to female infertility. Genes were included based on Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) and literature datas. Sex chromosome aneuploidies were analyzed before using the infertility panel and patients with sex chromosome abnormalities were not included in this study. Genes were classified in four etiological group and panel included 36 genes known to be associated with female infertility demonstrated in Table 1.

Genomic DNA was isolated from peripheral blood samples using the QIAamp DNA Blood Mini kit (Qiagen GmbH, Hilden, Germany) according to the manufacturer's instructions. Targeted NGS panel library preparation was performed by Qiaseq Library preparation kit (Qiagen GmbH, Hilden, Germany). Sequencing was performed on a MiSeq or Novaseq (Illumina, San Diego, CA), following the manufacturer's instructions. Results were analyzed using Franklin analysis software (Genoox, USA). Variants were classified according to the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) Standards and Guidelines criteria (Richards et al., 2015).

Tab. 1. The genes involved in our female infertility panel

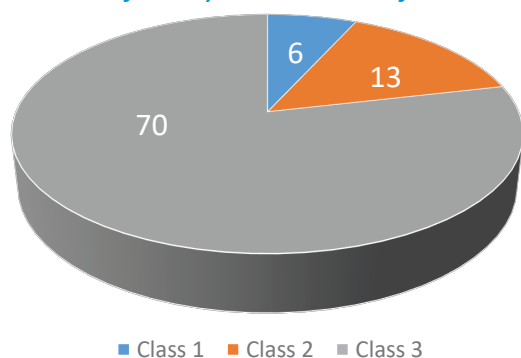
Etiology	Relevant Genes
Primary Ovarian Insufficiency	NOBOX, DIAPH2, FIGLA, FOXL2, HFM1, MCM8, MCM9, NR5A1, POF1B, STAG3, PSMC3IP,
Sex Reversal Syndromes	AR, SOX9, RSPO1, SRY, CBX2, SRD5A1, SRD5A2
Hypogonadotropic hypogonadism	KISS1R, PROK2, PROKR2, TACR3, TAC3, CHD7, FGF8, FGFR1, FSHR,GNRH1, GNRHR, KAL1,LHB, LHCGR, FSHR,FSHB
Oocyte maturation defects	TUBB8, ZP1, BMP15

Results:

187 infertile females were screened using targeted NGS panel. No variant associated with phenotype was detected in 110 cases. A total of 89 variants were detected in other 77 cases which include 6 class1 (pathogenic), 13 class2 (likely pathogenic) and 70 class3 (Variant of uncertain significance) variants as presented in Figure 1A.

36 patients were screened using WES analysis. No variant associated with phenotype was detected in 18 cases. A total of 21 variants were detected in other 18 cases which include 3 class1 variants, 7 class2 variants and 11 class3 variants presented in Figure 1B.

A. Female Infertility Variant Classifications



B. WES Female Infertility Variant Classifications

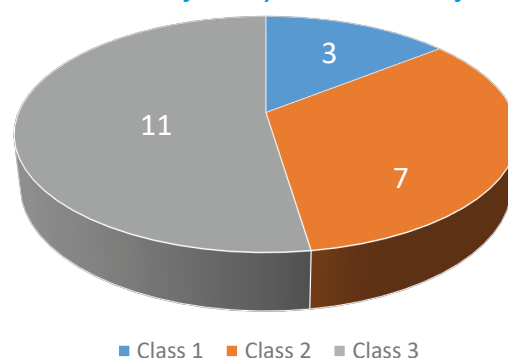


Fig. 1. Distribution of variant classifications. A: Targeted Panel Approach B: WES Based Panel Approach

Discussion

Genetic cause is suspected in 15% of infertile women and new genes are described in the literature.

It is not easy to pinpoint a target gene due to heterogenous etiology thus targeted NGS panels as expanded as WES is required for variant detection.

Targeted female infertility NGS panel will ensure to detect multiple disease-causing variants simultaneously though the costs and turnaround time will decrease thus interlaboratory variability in NGS Panels and diagnostic value of research genes highlight WES as a better approach to improve clinical diagnostic yield. This phenomenon is in parallel with our findings. We have detected a higher percentage of class1/ class2 variants with WES as well as class3 variants in recently defined research genes.

ახალი თაობის სექვენირების ტექნოლოგიების წვლილი ქალის უნაყოფობის დიაგნოსტიკაში

გენომის სფეროში გაკეთებულმა აღმოჩენებმა, როგორცაა შემდგომი თაობის სექვენირების მეთოდი (NGS), გაზარდა რეპროდუქციული გენეტიკის წვლილი უნაყოფო წყვილებში. NGS-ს შეუძლია ასობით ან ათასობით მეტი გენის შესწავლა მის წინამორბედ ტექნოლოგიებთან შედარებით და ასევე გამოირჩევა ხარჯთეფექტურობითაც. აღნიშნული საშუალებას გვაძლევს გამოვიყენოთ NGS განსაკუთრებით იშვიათი დაავადების სკრინინგისთვის, ანუ უპლოიდის პრეიმპლანტაციური გენეტიკური ტესტირებისას (PGT-A), მთლიანი ეგზომის სექვენირებისას (WES) და მტარებლობის სკრინინგისთვის. ბოლო წლებში დაიწყო NGS ტექნოლოგიის გამოყენება მამაკაცისა და ქალის უნაყოფობის გენეტიკური სკრინინგისთვისაც.

როგორც ცნობილია, ქალის უნაყოფობა ჰეტეროგენული მდგომარეობაა და რთულია ერთი გენეტიკური ფაქტორის განსაზღვრა. X ქრომოსომის ანომალიები და რამდენიმე ცალკეული გენის მუტაცია წარმოადგენს ქალის უნაყოფობის გამომწვევ მიზეზს. პათოლოგიური მდგომარეობები, როგორცაა ჰიპოგონადოტროპული ჰიპოგონადიზმი, საკვერცხების ნაადრევი განლევის სინდრომი, ოოციტის მომწიფების დარღვევა, ენდომეტრიოზი, საკვერცხის პოლიკისტოზის სინდრომი, პასუხისმგებელია ქალის უნაყოფობაზე.

NGS-ზე დაფუძნებული ქალის უნაყოფობის პანელის მიზანია ქალის უნაყოფობის გამომწვევი ფაქტორების ერთდროული შეფასება ერთი სამუშაო პროცესის/პლატფორმის გამოყენებით, რაც ამცირებს გამოკვლევის ღირებულებას და დიაგნოსტიკის დროს. ჩვენ გვსურს წარმოგიდგინოთ NGS-ზე დაფუძნებული სამიზნე პანელისა და WES-ის წვლილი ქალის უნაყოფობის გენეტიკური ვარიანტების გამოვლენაში.

TAMARA NADIRASHVILI¹ MD, PhD, LASHA NADIRASHVILI²

1. Reproductologist, Gynecologist, GGRC, Tbilisi
2. Embryology Department, GGRC, Tbilisi

IMMUNOTHERAPY IN IN VITRO FERTILIZATION: A REVIEW AND ANALYSIS FOR RECURRENT PREGNANCY LOSS AND IMPLANTATION FAILURE

In vitro fertilization (IVF) has revolutionized the field of assisted reproductive technology (ART) by offering hope to couples facing infertility. However, certain challenges persist, such as recurrent miscarriage and implantation failure. Adjuvant immunotherapy treatments have emerged as potential strategies to improve ART outcomes in these specific patient populations. This review evaluates the role of immunomodulating therapy in IVF, with a particular focus on patients with recurrent miscarriage or implantation failure.

The review begins by assessing various immunotherapies, aiming to ascertain their efficacy in improving live-birth outcomes in IVF. Unfortunately, the current evidence lacks robust support from well-designed and adequately powered randomized controlled trials, limiting the ability to make definitive recommendations. Some therapies either show no association with improved live-birth outcomes or require further investigation due to insufficient study data.

Furthermore, the study explores the effectiveness of intrauterine infusion therapy in patients with recurrent implantation failure (RIF). By conducting a network meta-analysis, the study evaluates four intrauterine infusion drugs, including human chorionic gonadotropin (HCG), granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), peripheral blood mononuclear cells (PBMCs), and autologous platelet-rich plasma (PRP). The analysis seeks to elucidate the impact of these therapies on preg-

nancy outcomes in RIF patients. Despite conflicting results in previous studies, this meta-analysis provides valuable insights and comparisons between different drugs.

In conclusion, while immunotherapy holds promise as a potential avenue for enhancing ART outcomes in specific patient subgroups, further well-designed randomized controlled trials are necessary to establish its definitive efficacy. The findings of this study contribute valuable information for clinicians and researchers in the field of reproductive medicine, informing future investigations and clinical decision-making.

Key Words: IVF, repeated implantation failure, recurrent pregnancy loss, immunomodulation, immunotherapy.

იმუნოთერაპია ინ ვიტრო განაყოფიერებისას: ორსულობის განმეორებითი დანაკარგებისა და წარუმატებელი იმპლანტაციის დროს – მიმოხილვა და ანალიზი

ინ ვიტრო განაყოფიერებამ (IVF) მოახდინა რევოლუცია დამხმარე რეპროდუქციული ტექნოლოგიების სფეროში (ART) უშვილობის პრობლემების მქონე წყვილებისთვის, გაჩნდა იმედი, თუმცა, კვლავ არსებობს გარკვეული გამოწვევები, მათ შორის განმეორებითი სპონტანური აბორტი და იმპლანტაციის უკმარისობა. სწორედ ამ პრობლემების მოსაგვარებლად დაინერგა ადვიუვანტური იმუნოთერაპიული მკურნალობის მეთოდი, როგორც პოტენციური სტრატეგია ART შედეგების გასაუმჯობესებლად. ეს მიმოხილვა აფასებს იმუნომოდულატორული თერაპიის როლს IVF-ში, განსაკუთრებული აქცენტით პაციენტებზე მორეციდივე აბორტის ან იმპლანტაციის უკმარისობით. მიმოხილვის პირველი ნაწილი ეთმობა სხვადასხვა იმუნოთერაპიის შეფასებას, რომლის მიზანია დადგინდეს მათი ეფექტურობა IVF-ში შობადობის შედეგების გასაუმჯობესებლად. სამწუხაროდ, ამ ეტაპზე არ გვაქვს მტკიცე მხარდაჭერა კარგად დამუშავებული და ადეკვატურად რანდომიზებული კონტროლირებადი კვლევებიდან, რაც ზღუდავს საბოლოო რეკომენდაციების გაკეთების შესაძლებლობას. ზოგიერთი თერაპია ან არ აჩვენებს კავშირს მშობიარობის გაუმჯობესებულ შედეგებთან, ან საჭიროებს შემდგომ გამოკვლევას არასაკმარისი მონაცემების გამო. გარდა ამისა, ნაშრომი იკვლევს ინტრაუტერიული ინფუზიური თერაპიის ეფექტურობას პაციენტებში მორეციდივე იმპლანტაციის უკმარისობით (RIF). ქსელის მეტაანალიზის ჩატარებით, კვლევა აფასებს ოთხი ინტრაუტერიული ინფუზიის პრეპარატს, მათ შორის ადამიანის ქორიონული გონადოტროპინი (HCG), გრანულოციტების კოლონიის მასტიმულირებელი ფაქტორი (G-CSF), პერიფერიული სისხლის მონონუკლეარული უჯრედები (PBMCs) და აუტოლოგიური თრომბოციტებით მდიდარი პლაზმა (PRP). თუ რა გავლენა აქვს ამ თერაპიას და ორსულობის რა შედეგებია ამ დრო-

ისტვის RIF პაციენტებში, ესაა ნაშრომის მნიშვნელოვანი ნაწილი. აგრეთვე, წინა კვლევების წინააღმდეგობრივი შედეგების მიუხედავად, ეს მეტა-ანალიზი იძლევა ღირებულ ინფორმაციას და შედარებით ანალიზს სხვადასხვა მედიკამენტებზე. დასკვნის სახით, ვიდრე იმუნოთერაპია გვპირდება რომ ის არის პოტენციური გზა ART შედეგების გასაძლიერებლად პაციენტების კონკრეტულ ქვეჯგუფებში, აუცილებელია შემდგომი კარგად შემუშავებული რანდომიზებული კონტროლირებადი კვლევები მისი საბოლოო ეფექტურობის დასადგენად. აღნიშნული კვლევა აწვდის ღირებულ ინფორმაციას კლინიცისტებსა და მკვლევრებს რეპროდუქციული მედიცინის სფეროში და იძლევა მნიშვნელოვან ინფორმაციას მომავალი კვლევებისთვის და კლინიკური გადაწყვეტილებების შემუშავებისთვის.

TEA KOLBAIA³, L.G. SICHINAVA¹, O.B. PANINA², E.P. OZIMKOVSKAYA³

1. Russian State Medical University

2. Lomonosov Moscow State University

The Center of Family Planning and Reproduction of the Moscow Healthcare Department

3. Maternity Hospital No. 10 of the Moscow Healthcare Department

PREGNANCY AND RISKS IN PATIENTS 35+

The article presents the results of a retrospective and prospective study: analysis of fertility, Caesarean section frequency, assessment of the course of pregnancy and childbirth, the state of the fetoplacental system in primi- and multiparous women of various age groups – 18-25, 26-28, 29-30, 31-35, 36-40 years, older than 40 years. It is shown that the increase in the number of births is due to an increase in fertility only among patients older than 30 years while among younger women there is a significant decrease in fertility – by 1.3 (due to the age subgroup of 18-25). At the same time, an increase in the number of births in older patients occurred in all three groups of observations (31-35, 36-40, over 40 y.o.) by 1.7-2.1. The increase in the CS frequency (from 1998 to 2008) in the age group under 30 years is due to an increase in this indicator only in women aged 26-28 and 29-30. In the group of patients over 30 years of age, the increase in the CS frequency concerned only the age groups of 31-35, 36-40 years (by 1.6 and 1.3). With the age of the patients, the frequency of gestosis, the severity of fetal growth restriction and the frequency of premature birth increased. The duration of labor in multiparous patients in all age groups identified by us did not depend on the interbirth interval and, therefore, the large time interval between labor itself should not serve as a basis for expanding the indications for planned Caesarean delivery.

Key Words: birth rate, Caesarean section frequency, pregnant and parturient women younger and older than 30 years.

The course of pregnancy and childbirth depends on many factors, among which the age of a patient is not less important. Many authors consider the age of a woman in labor under 18 and over 30-35 years old as a risk factor for a high incidence of complications for both mother and child [3, 4, 5, 12]. At the same time, a number of researchers do not find a significant difference

in the frequency of pregnancy complications in women of different age groups [9, 11].

Most of the studies on the influence of the age factor on the course and outcomes of childbirth concern primiparous women of the older age group. However, there is still not a common view regarding the age “barrier” that would indicate an increased risk of pregnancy complications and childbirth and determine the development of optimal management tactics. The approach to the allocation of groups of patients of “elderly” age is ambiguous: women who give birth for the first time at the age of 30 and older are considered to be such, according to the foreign literature – older than 35 years [1, 6, 7]. There is no finding on the influence of age on the course of pregnancy and childbirth and perinatal outcomes in multiparous patients, there is no information about the value of the interbirth interval in them. There is also no clear data on the birth rate in various age groups.



In connection with the above, we conducted a fertility analysis, a comprehensive assessment of the course of pregnancy and childbirth, the state of the fetoplacental system in first-time and repeat-giving patients of different age groups in two maternity institutions of the city of Moscow.

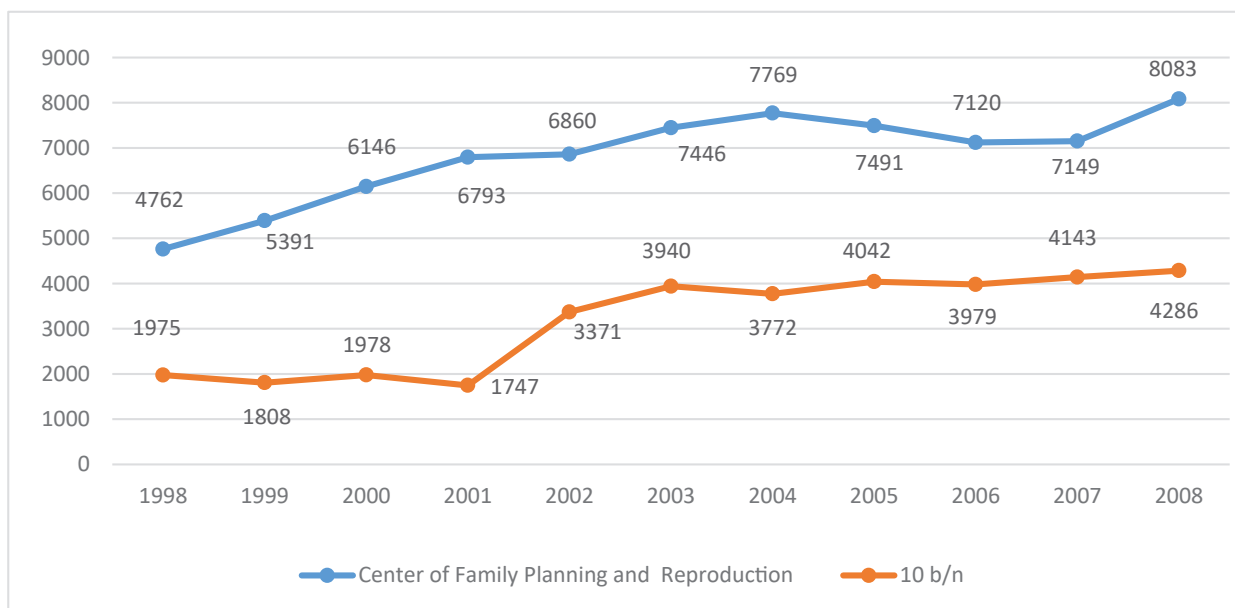
Material and methods of research

At the first stage, in order to analyze fertility, study the peculiarities of pregnancy and childbirth in patients of different age groups, we conducted a retrospective analysis of the birth histories of 79,600 patients (46,067 – primiparous, 33,533 – multiparous women). In the process of retrospective research, we identified the following age groups: 18-25, 26-28, 29-30, 31-35, 36-40, above 40 years.

The prospective study group consisted of 709 patients (277 – primiparous, 432 – multiparous women) with a similar division to age groups. The frequency of premature and delayed labor, gestoses of various severity, fetal growth restriction, labor anomalies, Caesarean section (planned/emergency) were analyzed. The examination of pregnant women in the prospective group, in addition to general clinical and laboratory methods, included ultrasound fetometry and placentometry, dopplerometric assessment of blood flow in the mother-placenta-fetus system, cardiotocography. The peculiarities of the course of childbirth, the duration of childbearing in different age groups were evaluated, considering parity, and in addition, in multiparous women – depending on the interbirth interval.

Research results and their discussion

There has been a clear trend towards an increase in the birth rate in recent years. Thus, in Moscow in 2008, the number of births was 104,876, which was 35,902 more than in 1998. In 2008, the number of births reached 8,083, which is 1.7 times higher than in 1998 in the Center of Family Planning and Reproduction, and in maternity hospital No. 10 the number of births increased by 2.17 times over 10 years (Fig. 1).



Pic. 1. Dynamics of the number of births in the Center of Family Planning and Reproduction and maternity hospital No. 10

Among patients of different age groups we have identified significant differences in the dynamics of fertility. It turned out that the increase in the number of births is due to an increase in fertility only among patients older than 30 years (from 24% in 1997 to 43.2% in 2008) while among younger women there is a significant decrease in fertility – by 1.3 times (Fig. 2).

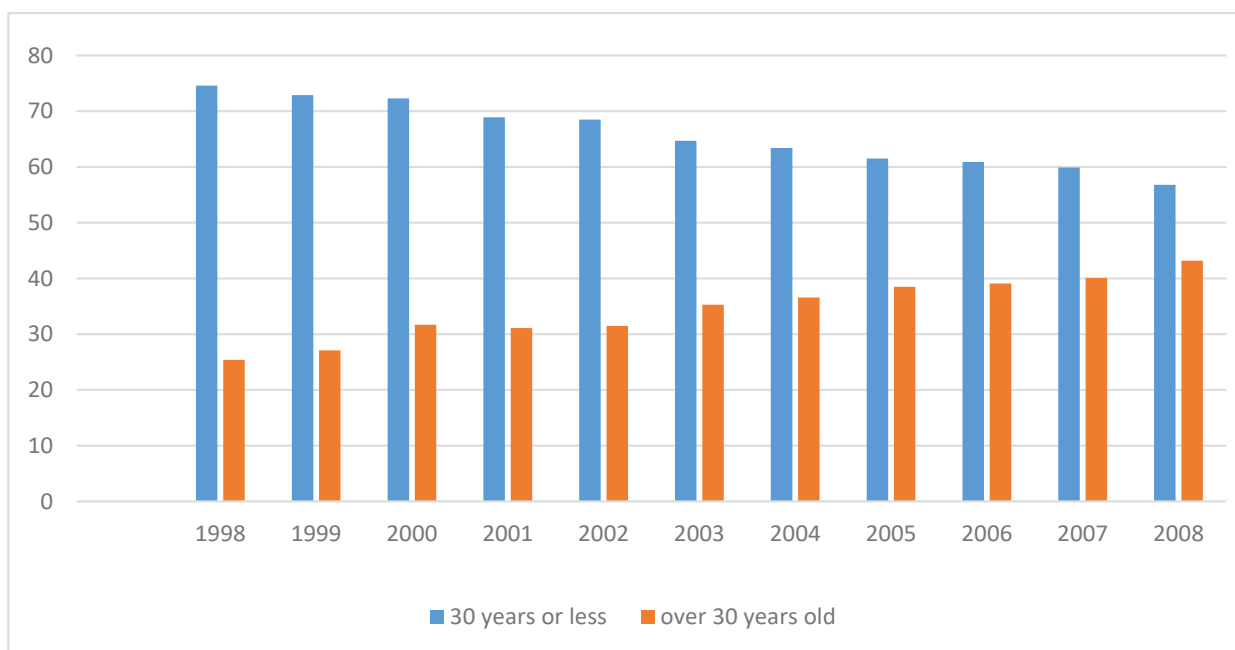


Fig. 2. Distribution of parturient women depending on age (1998-2008)

A more detailed analysis of the birthrate dynamics, considering the identified age groups (18-25, 26-28, 29-30, 31-35, 36-40, above 40 years) showed that it is not quite right to talk about a decrease in the birthrate in the group under 30: a decrease (by 2 times) in the birthrate among patients under 30 years of age occurred only in the age group of 18-25. At the same time, an

increase in the number of births in older patients occurred in all three groups of observations (31-35, 36-40, over 40 years old) by 1.7-2.1 times.

If we analyze the dynamics of fertility according to the parity with the standard division of patients younger and older than 30 years, then the decrease in the number of births among patients younger than 30 years was typical for both primi- and multiparous women from 87.8 to 73.7% and from 55.3 to 37.1%, respectively. The increase in the number of births in older patients also did not depend on parity and increased both in primiparous from 12.2 to 26.3%, and in multiparous women – from 44.7 to 62.9%.

At the same time, a more detailed analysis of the birthrate dynamics in women of the proposed by us age groups, depending on the parity, revealed important patterns (Fig. 3).

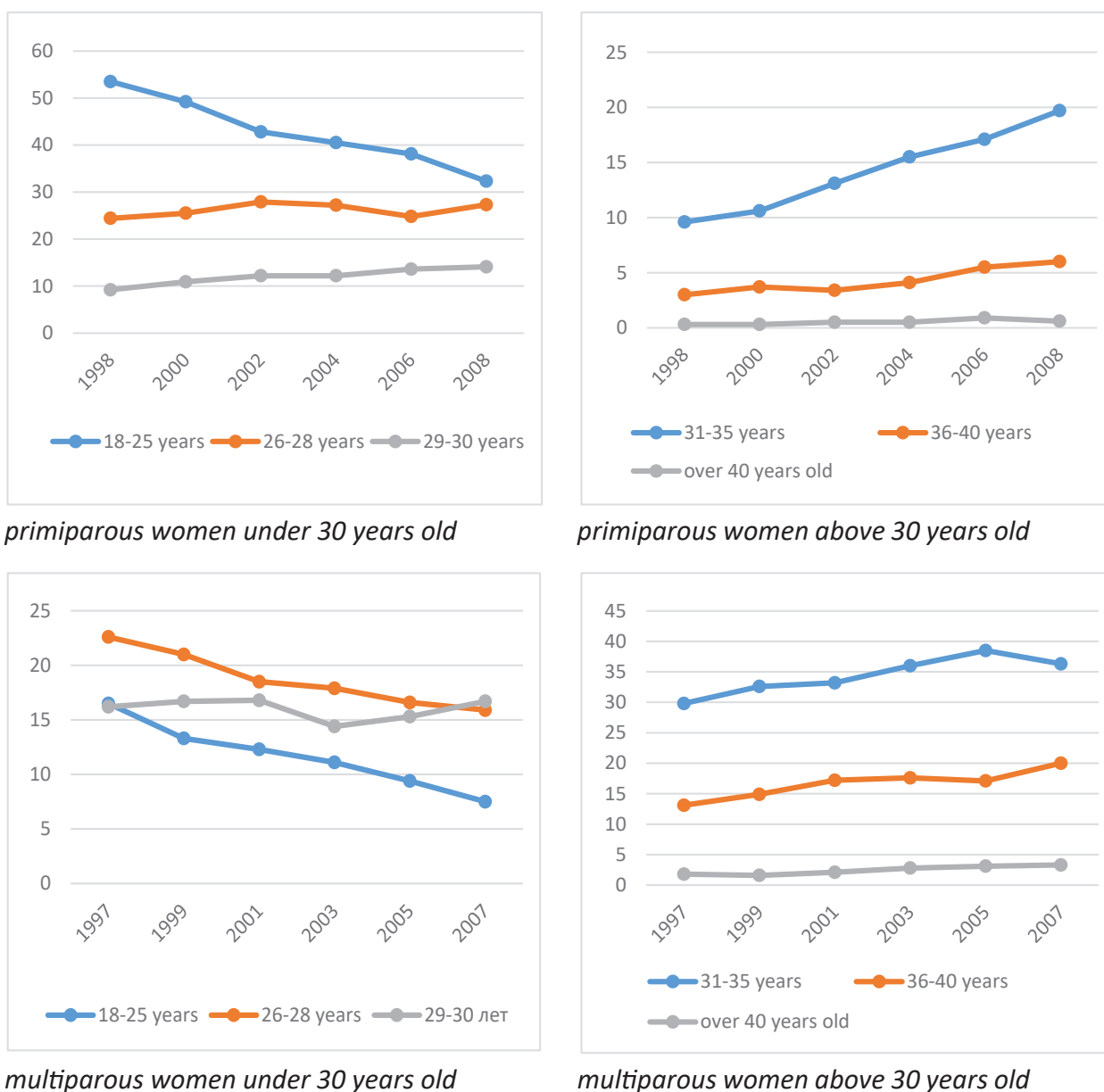


Fig. 3. The number of births, the age of parturient women and parity

As it can be seen from Picture 3, if among multiparous women younger than 30 years, a decrease in the number of births by 2008 was observed in all the groups (18-25, 26-28, 29-30 years),

then in primiparous women, a decrease (by 1.7 times) in the number of births was characteristic only for patients 18-25 years old. As for the older age group, the revealed irregularity – an increase in the number of births – did not depend on parity and was observed in all groups (31-35, 36-40, over 40 years old).

As for operative delivery, with a steadily increasing overall frequency of CS, the growth of this indicator from 1998 to 2008 in the group of patients above 30 years and under 30 years was almost the same – by 1.4 and 1.3 times, respectively (Fig. 4).

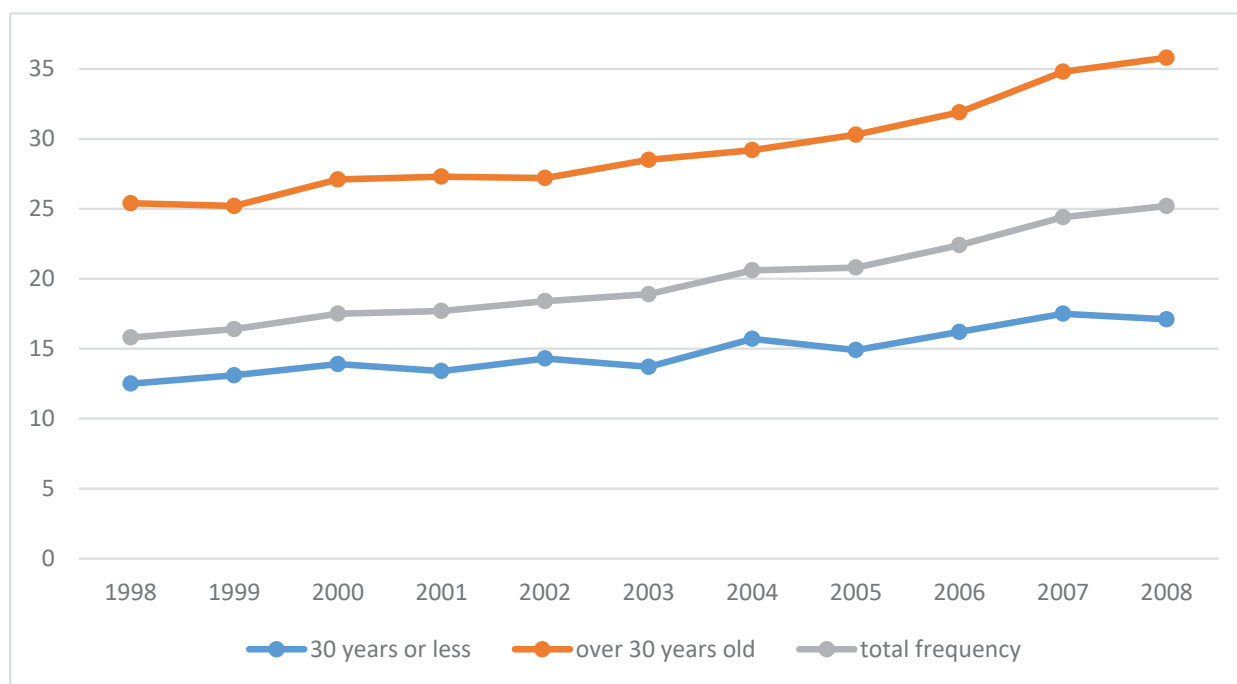


Fig. 4. Frequency of CS and age of maternity

At the same time, it is interesting to note that the percentage of primiparous and multiparous women among all those delivered by CS has undergone significant changes over 10 years. Thus, if in 1998 the share of multiparas was only 33.7% then in 2008 this indicator increased to 48.7%, that is, among the patients operated in 2008, the number of primiparas and multiparas was almost the same. The increase in the frequency of CS in multiparous women can be explained, first of all, by an increase in the number of patients with a uterine scar.

A more detailed analysis with consideration of the identified age subgroups showed that the increase in the frequency of CS (from 1998 to 2008) in the age group under 30 years is related to an increase in this indicator only in women 26-28 and 29-30 of age (by 1.25-1.3 times). In the group of patients over 30 years of age, the increase in the frequency of CS concerned only the age groups of 31-35 and 36-40 years (1.6 and 1.3 times). While in patients aged 18-25 and over 40 the frequency of CS practically did not change (10.6 – 11.9% and 45.2-44.6% respectively).

Further on, as part of a prospective study (709 patients) we analyzed the course of pregnancy, childbirth and perinatal outcomes in patients considering the age categories we identified: 18-25, 26-28, 29-30, 31-35, 36-40, above 40 years.

The course of pregnancy in the prospective group was complicated by gestosis of varying severity in 6.6% of patients. The analysis of this complication frequency considering the se-

lected age groups showed a direct correlation between the frequency of gestosis and the age of patients. Thus, the frequency of gestosis in patients 18-25, 26-28, 29-30, 31-35, 36-40 and older than 40 years was respectively 4,7 %, 5,6 %, 6,3 %, 7,9 %, 8,4 %, 8,5 % and it did not depend on the degree of its severity. Ebclab U., Vilpa T (1994) also indicate a higher frequency of gestosis (by 2 times) in women above 30-35 years, although the authors cite higher rates of this complication [8]. At the same time, Z. Kozinszky et al. (2002), B. Sibai et al. (1997) in their studies showed that the age of a woman is not a risk factor for development of gestosis [10, 13].

We did not find a clear dependence of the frequency of placental insufficiency and fetal growth retention on the age of primiparous women. At the same time, a more pronounced degree of fetal growth retardation (2-3 degrees) among patients above 35 years attracted attention in multiparous women. At the same time, it should be noted that in the group of multiparous of 36-40 years, the ratio of fetus with growth restriction of 2 and 3 degrees was 63.6% and 36.4%. In patients over 40 years of age, these indicators were 71.4% and 28.6%, that is, fetus growth restriction of 3rd degree was more observed. This is to a certain extent consistent with the findings of Belousova V.S. (2004) who showed that fetus growth restriction of 2 and 3 grade was more common (1.9 and 2.2 times) in the group of patients above 30 years [2].

With an increase in the age of the examined patients, the frequency of pre-term labor significantly increased, amounting to 4.3% in the group of 18-25 years and 12.4% in women over 40 years (Fig. 5). This fact can be explained by a higher frequency of multiple pregnancy (5.2%) in the group of patients older than 40 years. And even excluding multiple pregnancies, the frequency of premature births in them exceeded those in patients below 30 years by more than 2 times.

It is important to note that the frequency of premature birth was the highest in primiparous mothers over 40 years old, almost 4 times higher than in multiparous patients of the same age.

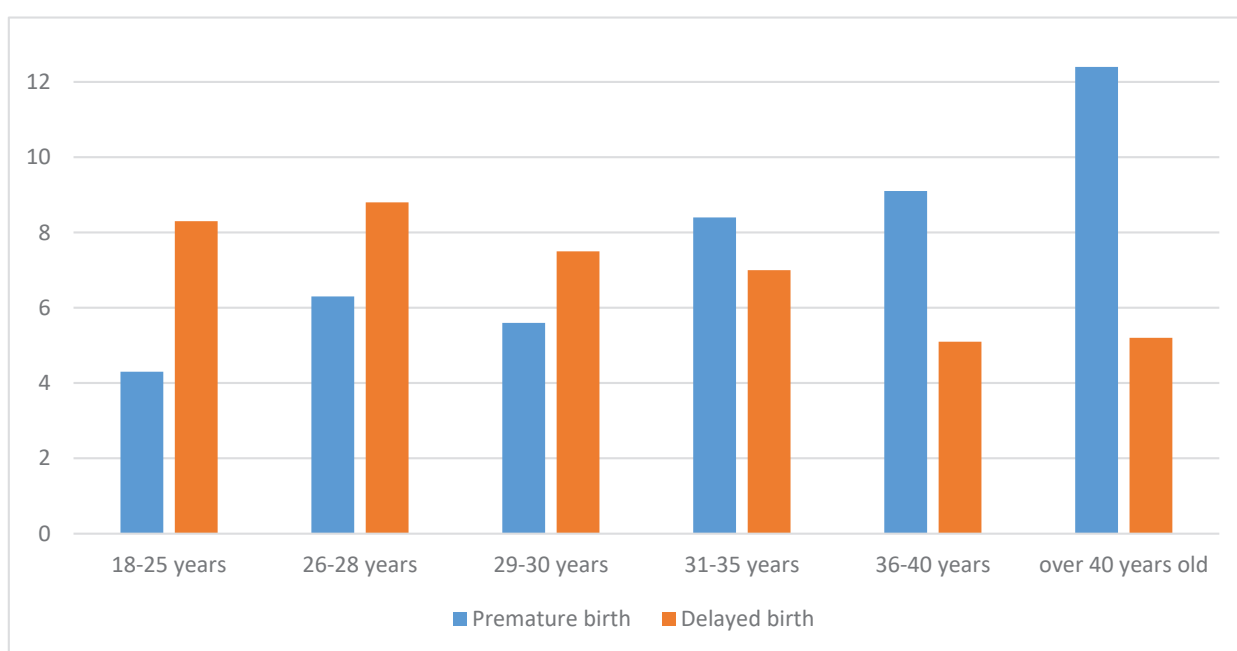


Fig. 5. The frequency of premature and delayed births in different age groups

Unlike a preterm labor, the frequency of delayed labor, as seen on Picture 5, was the highest in patients of 18-25, 26-28 years old. The lower frequency of delayed delivery in patients over 28 years of age can be explained by closer attention to this (“older”) group of pregnant women, active management tactics: prenatal hospitalization and cervix preparation for childbirth, increase of indications for planned Caesarean section, which did not allow delayed birth.

Taking into account the parity, the duration of labor in primiparous women ranged from 7h 10 min. to 8 h 50 min., in multiparous births – from 5 h 5 min. to 6 h 50 min. Of interest is our analysis of labor duration in multiparous patients depending on the intergenetic interval (Fig. 6).

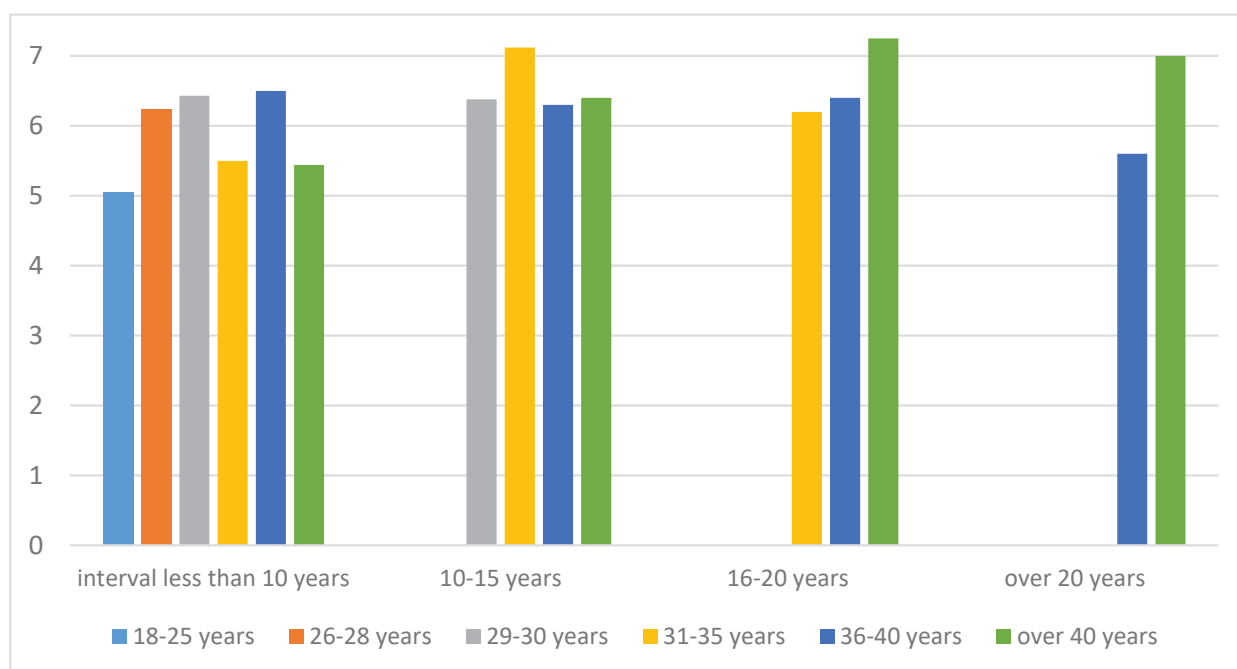


Fig. 6. Duration of labor and the interbirth interval in patients of different age groups.

As our studies have shown, the time interval between deliveries did not affect their duration and frequency of labor strength. Even with an interval of more than 20 years (21-24 years), the duration of labor ranged from 5 to 8 hours.

This contradicts the generally accepted opinion that a long interbirth interval is a risk factor for an increase in the duration of labor, the frequency of labor strength, etc., which often serves as one of the main indications for a planned Caesarean section even in the absence of a complicated course of pregnancy and childbirth.

The frequency of Caesarean section in the prospective group of patients, as expected, correlated with age and increased among both primir – and multiparous patients (Fig. 7).

At the same time, it should be noted that in patients of 18-30 years old, the frequency of CS practically did not depend on parity whereas in the age groups of 31-35, 36-40, and over 40 years, the frequency of Caesarean section was higher in primiparous mothers.

With the age of patients, the frequency of planned Caesarean section increased: from 31% in 18-25 years to 44.2% in women over 40 years old, which is explained by the expansion of indications for abdominal delivery.

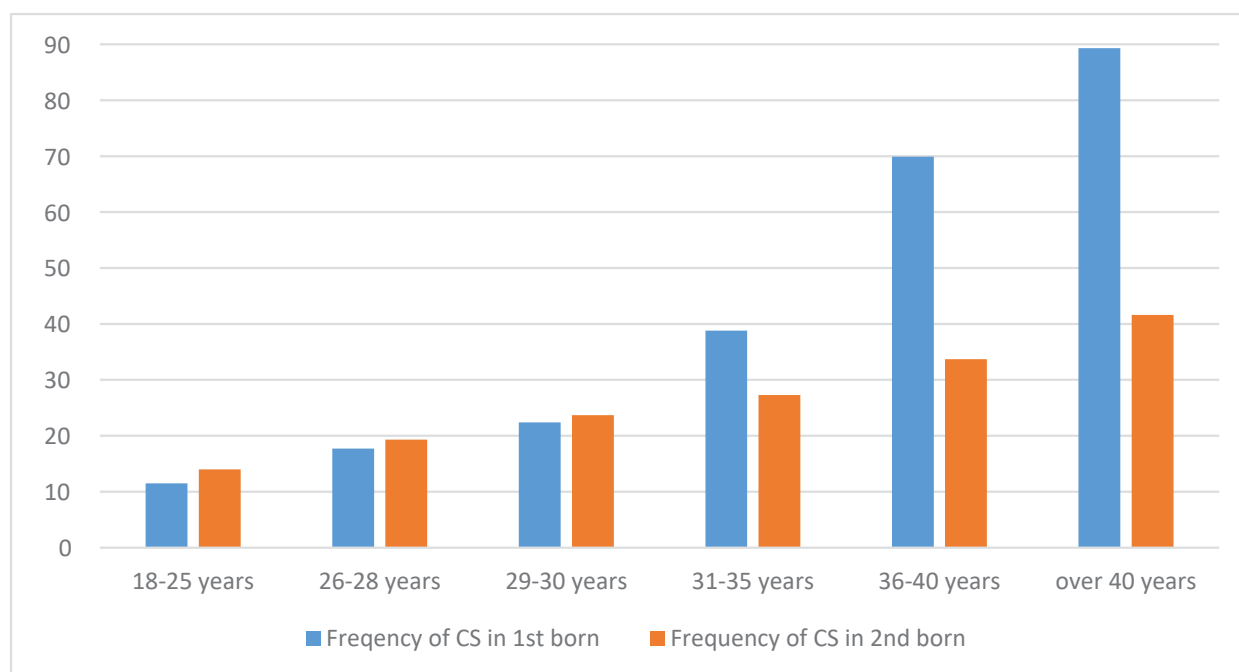


Fig. 7. Frequency of CS in primi – and multiparous women.

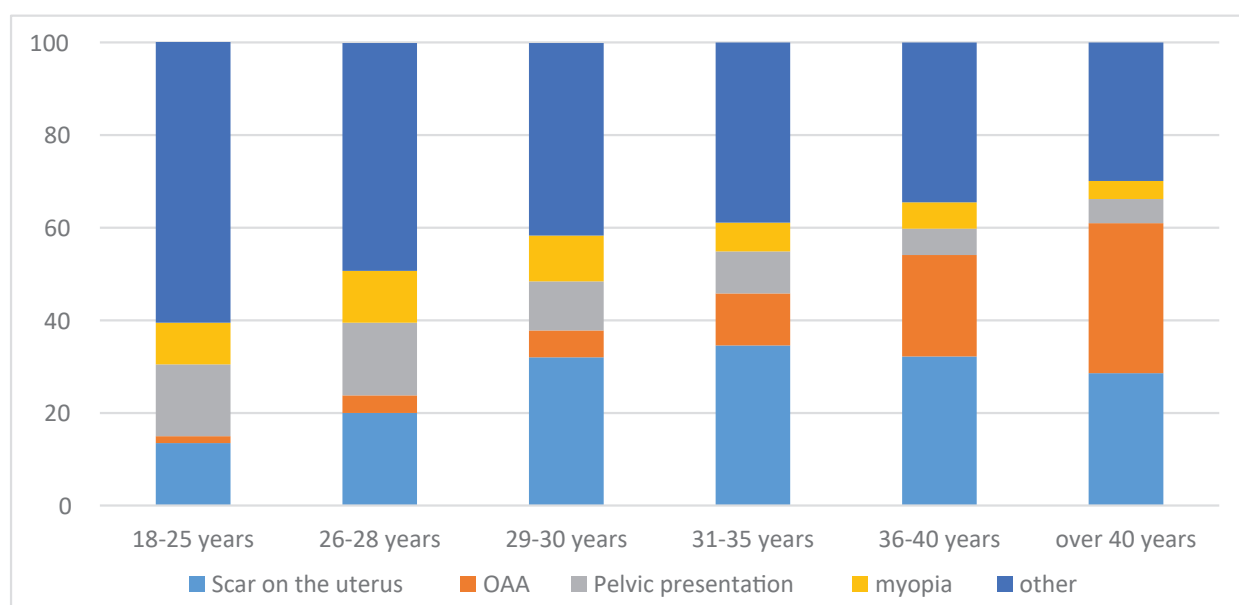


Fig. 8. Leading indications for CS in various age groups.

When studying the structure of indications for Caesarean section, we found that with increasing age of patients, the proportion of such indications for CS as extragenital diseases, unfavorable perinatal outcome in the anamnesis, prolonged infertility, repeated IVF attempts, etc. sharply increases. (Fig. 8).

Thus, to conduct an objective analysis of the dependence of the peculiarities of the pregnancy and childbirth as well as fertility on the patients' age we should use the gradations of age groups proposed by us (18-25, 26-28, 29-30, 31-35, 36-40 years, above 40 years) unlike to the "traditional" division into two age groups (younger and older than 30 years).

The duration of labor in multiparous patients in all age groups we have identified does not depend on the interbirth interval and, therefore, the long time interval between deliveries itself should not serve as a basis for expanding the indications for a planned Caesarean section.

References

to the article by L.G. Sichinava, O.B. Panina, E.P. Ozimkovskoy, T.A. Kolbaya "The course of pregnancy and childbirth in women of different age groups".

1. Baev O.R., Belousova V.S. Anomalies of labor activity in primiparous women above 30 years old// Gynecology, obstetrics and perinatology, 2005. – Vol. 4, No1. – pp. 5-10.
2. Belousova V.S. The course of pregnancy, childbirth and perinatal outcomes in primiparous women over 30 years old. Synopsis. Candidate of Medical Sciences, 2004, p 23.
3. Kamaev I.A., Pozdeyeva T.V., Samartseva I.Yu. Problems of reproductive health in teenage students //Healthcare RF. – 2003. – No. 1. – pp. 34-35;.
4. Savelyeva G.M., Kurtzer M.A., Shalina R.I. The role of intranatal fetus protection in improving perinatal outcomes. Obstetrics and gynecology, 2000, No. 5, pp. 3-8.
5. Strizhakov A.N., Timokhina T.F., Baev O.R. Fetoplacental insufficiency: pathogenesis, diagnosis, treatment. Gynecology, obstetrics and perinatology, 2003, Vol. 2, No. 2, pp. 53-63.
6. Al-Turki H.A., Abu-Heijja A.T., Al-Sibai M.H. The outcome of pregnancy in elderly primigravidas// Saudi Med J. – 2003. – Vol. 24. – pp. 1230 – 1233.
7. Carolan M. Late motherhood: the experience of parturition for first time mothers aged over 35 years// Aust J Midwifery. – 2003. – Vol.16. – pp.17-20.
8. Ebclab U., Vilpa T. Pregnancy in women over forty// Ann Chir Gynaecol Suppl. – 1994. – Vol. 208. – 68-71.
9. Heimann F., Messerer D., Baltzer J. Schwangerschaft, Geburtsverlauf und Foetal Outcome bei Frauen uber 40 Jahre. Geb. u. Frauenh., 1993, №6, pp. 411-415.
10. Kozinszky Z., Orvos H., Katona M. et al. Perinatal outcome of induced and spontaneous pregnancies of primiparous women aged 35 or over. Int. J. Gynecol. Obstet., 2002, v. 76, №1, pp. 23-26.
11. Mahfouz A.A., El-Said M.M., al-Erian R.A., Hamid A.M. Teenage pregnancy: are teenagers a high risk group? Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol., 1995, 59 (1), pp. 17-20.
12. Miletic T., Aberle N., Mikulandra F. et al. Perinatal outcome of pregnancies in women aged 40 and over. Coll. Antropol., 2002, v. 26, №1, p. 251-25.
13. Sibai B., Ewell M., Levine R.J. et al. Risk factors associated with preeclampsia in healthy nulliparous women. Amer. J. Obstet. Gynecol., 1997, v. 177, №5, pp. 1090-1099.

ორსულობა და რისკები 35+ კაციენტებში

სტატიაში წარმოდგენილია რეტროსპექტული და პერსპექტიული კვლევის შედეგები: რეპროდუქციული სისტემის შეფასების მონაცემები, საკეისრო კვეთის სიხშირე, ორსულობისა და მშობიარობის მიმდინარეობის შეფასება, ფეტოპლაცენტური სისტემის მდგომარეობა სხვადასხვა ასაკობრივი ჯგუფის პირველ და მრავალმშობიარე სხვადასხვა ასაკობრივი ჯგუფის ქალებში – 18-25; 26-28, 29-30, 31-35, 36-40 წლის, 40

წელზე უფროსი. ნაჩვენებია, რომ შობადობის რაოდენობის ზრდა განპირობებულია ორსულობათა ზრდით მხოლოდ 30 წელზე უფროსი ასაკის პაციენტებში, ხოლო ახალგაზრდა ქალებში აღინიშნება მისი მნიშვნელოვანი შემცირება – 1.3-ით (18-25 წლის ასაკობრივი ქვეჯგუფის გამო). ამავდროულად, ხანდაზმულ პაციენტებში ცოცხლად მშობიარობის რიცხვის ზრდა დაფიქსირდა სამივე საკვლევ ჯგუფში (31-35, 36-40, 40 წ.-ზე მეტი) 1,7-2,1-ით. საკეისრო კვეთის სიხშირის ზრდა (1998 წლიდან 2008 წლამდე) 30 წლამდე ასაკობრივ ჯგუფში განპირობებულია ამ მაჩვენებლის ზრდით მხოლოდ 26-28 და 29-30 წლის ქალებში. 30 წელზე უფროსი ასაკის პაციენტების ჯგუფში საკეისრო კვეთის სიხშირის მატება ეხებოდა მხოლოდ 31-35, 36-40 წლის ასაკობრივ ჯგუფებს (1.6 და 1.3-ით შესაბამისად). პაციენტების ასაკთან ერთად მატულობდა გესტოზის სიხშირე, ნაყოფის ზრდის შეფერხების სიმძიმე და ნაადრევი მშობიარობის რისკი და სიხშირე. ჩვენ მიერ გამოვლენილ ყველა ასაკობრივ ჯგუფში მშობიარობის ხანგრძლივობა მრავალნამშობიარე პაციენტებში არ იყო დამოკიდებული მშობიარობათაშორის ინტერვალზე და, შესაბამისად, მშობიარობას შორის დიდი ინტერვალი არ უნდა გახდეს გეგმიური საკეისრო კვეთის ჩვენების საფუძველი.

Professor VOLKAN BALTACI

Mikrogen Genetic Diagnosing Laboratory

Yüksek İhtisas University Faculty of Medicine Department of Medical Genetics

DIAGNOSTIC VALUE OF MULTI-GENE PANELS FOR HEREDITARY BREAST AND OVARIAN CANCER (HBOC) DIAGNOSIS

Introduction:

BRCA1/2 screening has become a first tier screening for breast-ovarian cancer patients. Although 10-15% of hereditary breast-ovarian cancer patients are caused by mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes, genes other than BRCA also play a role in some of the patients. In recent years, multi-gene panels have been used to screen for other genes associated with susceptibility to hereditary breast-ovarian cancer in individuals without mutations in BRCA genes.

This study aims to demonstrate the diagnostic value of multi-gene panel test for hereditary breast and ovarian cancer (HBOC) diagnosis. Patients who were negative for a pathogenic BRCA1/2 mutation by standard sequencing and who used a multi-gene panel between January 2022 and January 2023 were included in the study.

Methods/Results:

During the study period, the results of the panel test and clinical data of a total of 50 patients were collected retrospectively. Sequencing was done by NGS method using primers covering exon/exon intron junctions in Breast Cancer Panel (93 genes) genes.

Genes associated with cancer syndromes (PIK3CA, PTEN, ATR, BLM, BRCA1, BRCA2, CASP8, CDH1, CDKN2A, CSMD1, EGFR, ERBB2, ERBB3, EXOC2, FGFR1, HERC1, ITCH, KMT2C, KRAS, MED12, MSH6, MUC16, NEK2, PALLD, PIK3R1, PMS2, PTGFR, RAD51C, RB1, SMARCA4, SYNE1, TP53, XRCC2, AKT1, APC, ATM, FANCC, FGFR2, GATA3, GEN1, HOXB13, MLH1, MRE11, M NF1, PALB2, RAD51D,

SMAD4, STK11, ACVR1B, CBFB, EXT2, PPM1L, SEPT9, AR, BMPR1A, CDK4, FBXO32, IRAK4, NCOR1, RAD50, TRAF5, VHL, MAP2K4, NBN, AXINBRIP, CDK1, AXINBR2, BARDK, CHEK2, CTNNB1, DIRAS3, ERCC4, FAM175A, MEN1, MUTYH, PMS1, RAD51, TGFBI, BAP1, EP300, ESR1, MAP3K1, MDM2, MYC, PBRM1, PCGF2, WEE1, ZBED4, RET, CCND1, EPCAM, XRseq3) were sequenced using Qiaseq library kits and Illumina Miseq instrument.

Results were analyzed using the QIAGEN QCI and Franklin analysis programs. Detected variants were searched in Clinvar, HGMD databases and classified according to ACMG criteria. In total, 45 breast cancer and 3 ovarian cancer cases were included. A panel of 93 cancer predisposing genes resulted in 1 pathogenic variant (MUTHY), 2 possible pathogenic variants (AR), and 17 variants of uncertain significance (VUS) (EP300, CDH1, APC, ATR, CHEK2, NF1, MUC16, ATM, DH1, ATR, MSH2, BLM) described.

Discussion This study shows the clinical importance of elucidating the genetic etiology with multiple gene panels in terms of patient follow-up, screening of family members, and genetic counseling in high-risk patients without BRCA mutations. Due to the difficulties encountered in clinical decision and counseling as a result of the high rate of VUS variant detection with multiple gene panels, new studies are needed to better define variants.

მულტიგენური პანელის დიაგნოსტიკური მნიშვნელობა სარძევე ჯირკვლისა და საკვერცხის მემკვიდრეობითი კიბოს (HBOC) დიაგნოსტიკაში

BRCA1/2 სკრინინგი გახდა პირველი დონის სკრინინგი სარძევე ჯირკვლის კიბოს მქონე პაციენტებისთვის. მიუხედავად იმისა, რომ სარძევე ჯირკვლის მემკვიდრეობითი კიბოს 10-15% გამოწვეულია BRCA1 და BRCA2 გენების მუტაციით, ზოგიერთ პაციენტში კიბოს განვითარებაში BRCA-ს გარდა სხვა გენებიც მონაწილეობენ. ბოლო წლებში გამოიყენება მულტიგენური პანელები სხვა გენების სკრინინგისთვის, რომლებიც დაკავშირებულია სარძევე ჯირკვლის BRCA გენების მუტაციის არმქონე მემკვიდრეობითი კიბოსადმი მიდრეკილებასთან.

კვლევის მიზანია მულტიგენური პანელების დიაგნოსტიკური მნიშვნელობის დემონსტრირება სარძევე ჯირკვლისა და საკვერცხის მემკვიდრეობითი კიბოს (HBOC) დიაგნოსტიკაში. კვლევა მოიცავს პაციენტებს, რომლებშიც სტანდარტული სექვენირების მიხედვით პათოგენური BRCA1/2 მუტაციის სტატუსი უარყოფითია და რომლებმაც გამოიყენეს მულტიგენური პანელი 2022 წლის იანვრიდან 2023 წლის იანვრის ჩათვლით. საერთო

ჯამში გაანალიზდა სარძევე ჯირკვლის კიბოს – 45 და საკვერცხის კიბოს 3 შემთხვევა. კიბოსადმი მიდრეკილების განმსაზღვრელი 93 გენისგან შემდგარი პანელით გამოვლინდა 1 პათოგენური ვარიანტი (MUTHY), 2 შესაძლო პათოგენური ვარიანტი (AR) და 17 გაურკვეველი მნიშვნელობის ვარიანტი (VUS) (EP300, CDH1, APC, ATR, CHEK2, NF1, MUC16, ATM, DH1, ATR, MSH2, BLM).

ეს კვლევა აჩვენებს BRCA მუტაციის არმქონე მაღალი რისკის პაციენტებში მულტიგენური პანელების გამოყენებით გენეტიკური ეტიოლოგიის დადგენის კლინიკურ მნიშვნელობას პაციენტის შემდგომი დაკვირვების, ოჯახის წევრების სკრინინგისა და გენეტიკური კონსულტაციის თვალსაზრისით.