



ivfconferencegrc



Georgia's leading medical magazine

TBILISI, GEORGIA

MEDICAL TIMES

16-17 September 2023 - Special Edition

MAGAZINE №2

4th International Conference and Workshop "Infertility 35+"



"Artificial Collapose Accelerates 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, Diabetology, Isotope Therapy the University of Medicine. Wrocław. Poland

www.ivfggrc.com/conference



Corporate Social Responsibility of
Georgian-German Reproduction Center Foundation

<For You>
to support childless families

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

contact us: 544448343

MEDICAL TIMES

4th International Conference and Workshop “Infertility 35+”

№2

Tbilisi, Georgia
2023

Editor

Tamar MAGULARIA (Georgia)
MD, PhD, Reproductologist, Georgian-German Reproduction Center

Conference Board

Archil KHOMASURIDZE (Georgia)
MD, PhD, Professor, President of the Georgian Association of Reproductology

Nino MUSERIDZE (Georgia)
MD, PhD, TSMU Professor, Pathomorphologist, Embryologist,
Founder and Medical Director of Georgian-German Reproductive Center

Birol AYDIN (Ukraine)
Ovogene, Scientific Director

Adva AIZER (Israel)
Head of the IVF Laboratory Department of Obstetrics and Gynecology, The Sheba Medical Center

Eliezer GIRSH (Israel)
Senior Embryologist, Cofounder & Embryology Director of RefaelCare Ltd, Andro-lab Director of Cryobank Israel,
ELNAT Reproduction - Founder & CEO, DiaperClean - Founder & CEO

Ivan HOFFMANN (Germany)
MD, Urologist, Andrologist, Clinical Andrologist, European Academi of Andrology EAA, Secretary of the German Society of Andrology

Nato SHAMUGIA (Russia)
MD, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, RMANPO,
Medical Director of the GMS IVF Clinic, obstetrician-gynecologist, reproductologist

Vladislav KORSAK (Russia)
MD, PhD, Professor, General Director of ICRM. President of the Russian Association
of Human Reproduction (RAHR), ESHREEIM Community Council member

Dov FELDBERG (Israel)
MD, PhD, Gynecologist, Reproductologist, Co-Chairman Reproductive Endocrinology & Infertility (REI)Commit-
tee of International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)

Orit Malka Peer
Manor Medical Center (Israel)

Project manager

Nato NIZHARADZE



Cover design

Lasha MOSIASHVILI

Designer

Dato MOSIASHVILI

Corrector

Maia SHVELIDZE

ISSN 2720-8508

ISBN 977-2720-8-5000-5

4TH INTERNATIONAL MEDICAL CONFERENCE "INFERTILITY 35+" SUPPORTING COMPANIES



CONTENTS

- 10** **Dr. Robert Fischer**
The Benefit of Polar Body Aneuploidy Testing in ART Treatment
- 12** **Dr. Andrzej Milevich**
Thyroid Function and Reproduction
- 14** **Dr. Andrzej Milevich**
Thyroid Function and Fertility in Women
- 18** **Dr. Howard J.A. Carp**
Biochemical Pregnancies and their Management
- 25** **Dr. Archil Khomasuridze**
Mifepristone: The Georgian Experience
- 33** **Dr. Tamara Nadirashvili**
Immunotherapy in In Vitro Fertilization: A Review and Analysis for Recurrent Pregnancy Loss and Implantation Failure
- 38** **Dr. Tea Kolbaia**
Pregnancy and Risks in Patients 35+
- 48** **Dr. Maka Gegechkori**
Pregnancy after 35. What Happens Then?
The Difficulties of the Long Awaited 280 Days...
- 51** **Dr. Ramaz Kurashvili**
Gestational Diabetes Mellitus –
Results of the Israeli-Georgian Program Diabetes in Pregnancy

CONTENTS

- 54** **Dr. Natalia Asatiani**
Preexisting Diabetes Mellitus – Twenty-Six Years Results of the Israeli-Georgian Program Diabetes in Pregnancy
- 57** **Dr. Nikolay Kornilov**
Live Birth in a Woman with Resistant Ovary Syndrome after in vitro Oocyte Maturation and Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidy
- 60** **Dr. Ivane Kutivadze**
Dr. Ana Aivazova
Personalized Controlled Ovarian Stimulation
- 62** **Dr. Oliko Murgulia**
Double Vs Single Stimulation In Poor Prognosis Patients
- 64** **Dr. M. Mgaloblishvili**
Dr. N. Nakaidze
Dr. T. Kopaliani
Dr. A. Ghvaladze
The Role of Age on Sperm Quality in Males Over and Below 30 Years Old
- 66** **Dr. Aleksander Khelaia**
Fertility Preservation in Male Cancer Patients

CONTENTS

- 72** **Dr. Jenaro Kristesashvili**
Risks of Gonadal Malignancy and Reproductive Prognosis
in Individuals with Congenital Sex Development Disorders
- 81** **Dr. Nino Chikobava**
Reproductive Outcomes after Breast Cancer in Women with
vs without Fertility Preservation
- 83** **Dr. Nikoloz Sarauli**
Practical Application of Endoscopic Surgery and Ultrasound Research
for Evaluation and Improvement of Female Reproductive Potential
- 87** **Dr. Avi Tsafirir**
Planned Oocyte Cryopreservation: Clinical and Psychosocial Aspects
- 89** **Dr. Maka Mantskava**
Rheological Studies as New Approaches to the Choosing a Fertility
Method in Young Women – Patients With Oncological Diagnoses
- 94** **Dr. Nino Kikvadze**
Oncofertility-international Experience, Modern Achievements
and Challenges
- 98** **Dr. Nino Museridze**
Management of Reproductive Health in Cancer Patients

CONTENTS

- 103** **Dr. Alain Rico**
Premium Preimplantation Genetic Testing Solutions for Confident Analysis of Embryo Aneuploidy and Beyond
- 105** **Dr. Madona Jugheli**
Philosophy of Sexual Aging and Dysfunction
- 107** **Dr. Birol Aydin**
Ovarian Tissue Cryopreservation for Onco Gynaecological Patients
- 112** **Dr. Michael Halaska**
Gonadotoxicity of Oncological Treatment and Gonadotoxic Protection
- 114** **Dr. Elene Mariamidze**
Fertility Preservation in Breast Cancer Patients –
Esmo Guideline and New Findings – Oncologist’s Perspective
- 117** **Dr. Eka kvirkvelia**
A Review of ESHRE and ESMO Protocols for Fertility Preservation
In Oncology Patients
- 120** **Dr. Rene Laky**
Fertility Sparing in Cervical Cancer – Update 2023
- 122** **Dr. Olga Lavrinovich**
Importance of Fertility Preservation in Cancer Patients

CONTENTS

- 125** **Dr. Maka Osepaishvili**
IVM Opportunities, Realities and Perspectives in ART
- 129** **Dr. Süleyman Aktuna**
The Contribution of Next Generation Sequencing Technologies to Female Infertility
- 134** **Dr. Volkan Baltaci**
Diagnostic Value of Multi-gene Panels for Hereditary Breast and Ovarian Cancer (HBOC) Diagnosis
- 137** **Dr. Adva Aizer**
Artificial Collapose Accelerates Frozen – Thawed Blastocyst Re-expansion Rate and Improves Cycle Outcome as Reflected By Morphokinetic Analysis
- 139** **Dr. Eliezer Girsh**
Israeli Experience of Fertility Preservation in Cancer Patients or in vitro Ovarian Activation (IVA) in Low Responders
- 142** **Dr. L. Nadirashvili**
Dr. M. Pavlova
Dr. N. Nizharadze
Dr. V. Kazarinov
Reproductive Potential and Ploidy Comparison of 5, 6 and 7-day Blastocysts: an Analysis of Implantation, Clinical Pregnancy and Live Birth Rates



The Georgian-German Reproductive Center GGRC, with the support of the Associations of Reproductologists, Obstetricians, Gynecologists, and Urologists of Georgia, is hosting the 4th international scientific conference, “Infertility 35+,” on September 16-17, 2023, at “The Sheraton Grand Tbilisi Metekhi Palace.”

Traditionally, the conference is dedicated to the ongoing progress in the field of reproductive medicine in the world and the development of the field in Georgia. Leading professionals of reproductive medicine, obstetrics and gynecology, urology, clinical oncology, endocrinology and oncology from Israel, Austria, Italy, Poland, Germany, USA, Turkey, France, Ukraine, Russia, Kazakhstan and Georgia will talk about current research and results, news and challenges in this field. The main line of this year’s conference will be new methods and ways of maintaining, postponing and treating the fertility of patients with oncological diagnoses.

This year, along with conference partners and traditional speakers, special guest speakers are visiting the conference for the first time:

- Andrea R. Genazzani, MD, PhD, HCD, FRCOG, FACO, President of the International Academy of Human Reproduction, President of the International Society of Gynecological Endocrinology and European Society of Gynecology, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology at the University of Pisa (Italy).
- Howard J. A. Carp, Professor of Obstetrics and Gynecology at Tel Aviv University and an honorary clinical professor at the University of Nicosia (Cyprus).
- Andrzej Milewicz, MD, PhD, Professor of Endocrinology at the University of Medicine in Wroclaw, honorary Member of European, Polish, Czech, Slovak, and Ukrainian Endocrine Societies.

The main theme of the conference is oncology and fertility.

The medical magazine Medical Time is a special edition dedicated to the conference “Infertility 35+” and will introduce its speakers and presentations to the readers in the form of abstracts and articles.

The international scientific conference “Infertility 35+” is accredited by the Ministry of Labor, Health and Social Defense of Georgia. By the decision of the Professional Development Council, the program “Infertility 35+” was awarded 8 UPG points for certified doctors.

ქართულ-გერმანული რეპროდუქციული მედიცინის ცენტრი GGRC-ის ორგანიზებით და საქართველოს უროლოგთა, მეან-გინეკოლოგთა, ენდოკრინოლოგთა და რეპროდუქტოლოგთა ასოციაციების მხარდაჭერით, 2023 წლის 16-17 სექტემბერს „შერატონ გრანდ თბილისი მეტეხი პალასი“ რიგით მეოთხე საერთაშორისო სამეცნიერო კონფერენციას – „უნაყოფობა 35+“ მასპინძლობს.

ტრადიციულად, კონფერენცია ეძღვნება მსოფლიოში რეპროდუქციული მედიცინის დარგში მიმდინარე პროგრესსა და საქართველოში ამ დარგის განვითარებას. წინასწარ დარეგისტრირებული მონაწილეები მოისმენენ მოხსენებებს რეპროდუქტოლოგიის, მეან-გინეკოლოგიის, უროლოგიის, კლინიკური ონკოლოგიის, ენდოკრინოლოგიისა და ონკოქირურგიის მიმართულებით, წამყვანი ქართველი და უცხოელი ექიმების რაელიდან, ავსტრიიდან, იტალიიდან, პოლონეთიდან, გერმანიიდან, აშშ-დან, თურქეთიდან, საფრანგეთიდან, უკრაინიდან, რუსეთიდან, ყაზახეთიდან და საქართველოდან ისაუბრებენ მიმდინარე კვლევებსა და შედეგებზე, ამ სფეროში არსებულ სიახლეებსა და გამოწვევებზე. წლევანდელი კონფერენციის მთავარი საზი ონკოლოგიური დიაგნოზის მქონე პაციენტების ფერტილობის შენარჩუნების, გადავადების და მკურნალობის ახალი მეთოდები და გზები იქნება.

წელს, კონფერენციის პარტნიორებსა და ტრადიციულ მომხსენებლებთან ერთად, სპეციალური მოწვევით პირველად ესტუმრებიან მომხსენებლები:

- პროფესორი ანდრეა რიკარდო ჯენაზანი, MD, PhD, HcD, FRCOG, FACOG, გინეკოლოგიური ენდოკრინოლოგიის საერთაშორისო ასოციაციის პრეზიდენტი;
- ჰოვარდ ჯ. ა. კარპი, MB BS, FRCOG, შებას სამედიცინო ცენტრი თელ ჰამომერისა და საკლერის სამედიცინო ცენტრი, თელ-ავივის უნივერსიტეტი – მეანობა-გინეკოლოგიის კლინიკური პროფესორი;
- პროფესორი ანდრეა მილევჩიჩი, ევროპის ენდოკრინოლოგთა საზოგადოების საპატიო წევრი.

სამედიცინო ჟურნალი Medical Time სპეციალური გამოცემაა, რომელიც ეძღვნება კონფერენციას „უნაყოფობა 35+“ და მკითხველს წარუდგენს მომხსენებლებსა და პრეზენტაციებს აბსტრაქტებისა და სტატიების სახით.

საერთაშორისო სამეცნიერო კონფერენცია – „უნაყოფობა 35+“ აკრედიტებულია საქართველოს ოკუპირებული ტერიტორიებიდან დევნილთა, შრომის, ჯანმრთელობისა და სოციალური დაცვის სამინისტროს მიერ. პროფესიული განვითარების საბჭოს გადაწყვეტილებით, პროგრამას – „უმვილობა 35+“ მიენიჭა 1 ტიპის 8 უპგ ქულა სერტიფიცირებული ექიმებისთვის.

„GEORGIAN-GERMAN REPRODUCTIVE CENTER“ / „ქართული-გერმანული რეპროდუქციული ცენტრი“

- 📍 51 g. V. Barnovi st., 0179 Tbilisi / ვ. ბარნოვის ქ. 51 გ, 0179 თბილისი
- ☎ (+995) 544 44 83 43
- ☎ 032 283 34 43; 032 2 509 509
- 🌐 WWW.IVFGGRC.COM

THE BENEFIT OF POLAR BODY ANEUPLOIDY TESTING IN ART TREATMENT

Dr. **ROBERT FISCHER**

Reproductive Endocrinologist Medical Director MVZ Fertility Center, Hamburg GmbH, Germany

SUMMARY

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 most critical 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.

Other benefits include the possibility of Embryo Transfer in the same cycle and the lack of the problem of dealing with mosaic results.

From 2011 to 2019, we performed 1774 a-CGH and 3048 NGS analyses after Polar Body biopsy (1st and 2nd Polar Body). The results will be shown during the presentation.

ody 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 females of the same age (same IR).

Comparing Pregnancy rates and live birth rates to another centre in Brazil 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.

Cysts 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.

Keywords: Polar body testing, aneuploidy, ART treatment, advanced maternal age, embryo quality, pregnancy rates, reproductive competence

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 ანეუპლოიდაზე 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 ნორმალიზდება 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 ანეუპლოიდაზე შესაძლოა გახდეს ბლასტოციტის ტროფექტოდერმის ბიოფსიის კარგი ალტერნატივა.

საძიებო სიტყვები: პოლარული სხეული, გენეტიკური ტესტირება, ანეუპლოიდია, ემბრიონის ხარისხი, ART მკურნალობა, ხანდაზმული ასაკი, განმეორებითი დანაკარგები

THYROID FUNCTION AND REPRODUCTION

MILEWICZ ANDRZEJ, Prof.
University of Medicine, Wrocław, Poland

SUMMARY

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 are expressed in the endometrium, and it has been proved that thyroid hormones influence endometrial function. Transcripts required for thyroid hormone synthesis and metabolism, such as thyroid peroxidase, thyroglobulin, and 5 deiodinase type 2, were identified in human endometrium, suggesting possible thyroid hormone production. TSH significantly upregulates leukemia inhibitory factor expression in endometrial cell cultures, suggesting a potential role of TSH in the implantation process. For that reason, we can expect reproduction disturbances in the case of thyroid disorders. In hypothyroidism, we can expect a decrease in serum estradiol and SHBG, an increase in prolactin and androstenedione, as well as impaired GnRH secretion, which causes menstrual irregularities and anovulation. The l-thyroxin is the first-choice therapy and is very successful. Studies 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 the first trimester of pregnancy, PTU and in the second trimester, MHI therapy is recommended. It is not a contraindication to breastfeeding in women treated with hypo – and hyperthyroidism.

Keywords: Thyroid hormones, granulosa cells, endometrium, hypothyroidism, hyperthyroidism, fertility, TSH

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 პროტეინკინაზას საშუალებით. ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონებისადმი მგრძობიარე 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 საშვილოსნოს 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 ესტრადიოლისა 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 არაკონტორირებადი, რეტროსპექტრული კვლევების სახითაა წარმოდგენილი. ჰიპოთირეოზთან ასოცირებული პირველადი ან მეორადი უნაყოფობის სიხშირე შეადგენს 0,9-5,8%-ს.

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

საძიებო სიტყვები: ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონები, ფერტილობა, ენდომეტრიუმი, ჰიპოთირეოზი, ესტრადიოლი, გონადოტროპინ რილიზინგ ჰორმონი (GnRH), L-თიროქსინი

THYROID FUNCTION AND FERTILITY IN WOMEN

MILEWICZ ANDRZEJ, Prof.
University of Medicine, Wrocław, Poland

SUMMARY

Thyroid hormones, by affecting prolactin and sex hormone-binding globulin levels and 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 fertility disorders accompany hyperthyroidism. Hypothyroidism in pregnancy is a factor in its risk, as therapy in the first trimester is proposed propylthiouracil. In contrast, thiamazole is recommended in the second and third trimesters due to its hepatotoxic effects. Breastfeeding should occur immediately after taking the drugs and 3 hours before the next feeding. Abnormalities in monthly bleeding and ovulation accompany hypothyroidism and are 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.

Keywords: Thyroid, fertility, pregnancy, hyperthyroidism, hypothyroidism

INTRODUCTION

Thyroid hormones are essential for the proper development and differentiation of all human body cells and affect the female reproductive organ. Directly affecting the ovary and endometrium during the luteal phase and the trophoblast and placenta via the TH receptors (TRs): TRa1, TRa2, and TRb1.^{1, 2, 3} Combined 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 embryo implantation 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 regulate 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 influence free sex hormone 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 essential 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 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. An increased risk of miscarriage accompanies this. 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 several 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 medications outweigh the benefits. To determine the etiology of hyperthyroidism, measuring the level of antibodies to the receptor for TSH (TRAb) is recommended. 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 contraindicated. In the first trimester, propylthiouracil (PTU) is used. Due to the hepatotoxic effects of PTU, therapy 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 two weeks and after reaching euthyroidism every 2-4 weeks. Liver enzymes and white blood cell counts should be monitored during PTU treatment. 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 reduction 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 and 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 significant 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. To achieve a TSH level of 2.0-2.5 mIU/ml, it is advisable to administer l-thyroxine, mainly if an elevated titer of anti-TPO antibodies is found. Once pregnancy is achieved, the dose of l-thy-

roxine should be increased by 30-50%. The TSH level should be checked every four weeks. After delivery, return to the starting dose and check TSH every 4-6 weeks. The use of L-tyroxine is not a contraindication to breastfeeding.^{1,2} In summary, in a woman who is planning a 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 the case of hyperthyroidism and pregnancy, you can use drugs according to the recommendations discussed above; in the case of hypothyroidism, there is no contraindication to the use of medications during pregnancy.

REFERENCES

1. Mata MAS, Ferreira AC, Carvalho DP, et al. Thyroid hormone resistance: Multicentric case series study. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020; 34(4): 101378.
2. Hubalewska-Dydejczyk A, Duntas LH, Acharya S, et al. Thyroid disorders in pregnancy: Guidelines of the Polish Society of Endocrinology. *Endokrynol Pol.* 2021; 72(5): 425-436.
3. Hubalewska-Dydejczyk A, Lewiński A, Stasiak M, et al. Thyroid disease and fertility disorders. *Endokrynol Pol.* 2022; 73(4): 645-655.
4. Millar LK, Wing DA, Leung AS, et al. Low birth weight and preeclampsia in pregnancies complicated by hyperthyroidism. *Obstet Gynecol.* 1994; 84: 946-949.
5. Krassas GE, Poppe K, Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev.* 2010; 31(5): 702-755.
6. Poppe K, Glinoe D, Tournaye H, et al. Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women. *Thyroid.* 2002; 12(11): 997-1001.
7. Krassas GE, Pontikides N, Kaltsas T, et al. Menstrual disturbances in thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994; 40(5): 641-644.
8. Sturgis SH, Woolridge RL, Rytand DA. The menstrual pattern in thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1952; 12(7): 846-855.
9. Van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, et al. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: A systematic review. *Hum Reprod Update.* 2011; 17(5): 605-619.
10. Feldthusen AD, Laurberg P, Faber J. Impaired fertility associated with subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity: The Danish General Suburban Population Study. *J Pregnancy.* 2015; 2015: 132718.

BIOCHEMICAL PREGNANCIES AND THEIR MANAGEMENT

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

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

SUMMARY

There is little information in the literature about biochemical pregnancies (BP). However, BP (a pregnancy that regresses before imaging with ultrasound) is a significant problem in IVF and recurrent miscarriage clinics. The incidence of between 13-22% of pregnancies may be confounded as today's sensitive pregnancy tests may detect endometrial, pituitary, or phantom hCG. A false positive result may also 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, several biochemical pregnancies are early ectopic pregnancies that fail to develop further.

We see a subsequent live birth rate of 53% in untreated patients with two 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 BPs 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 favorably 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 pregnancies, with 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.

Keywords: Biochemical pregnancy (BP), hCG levels, in vitro fertilization (IVF), recurrent pregnancy loss (RPL), ectopic pregnancy, implantation enhancement, methotrexate treatment

Biochemical Pregnancy

The most common definition of a biochemical pregnancy (BP) is a positive β hCG test with no pregnancy on ultrasound. The most recent terminology is from the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) in 2015.¹ The classification is based on previous definitions. If there is a decreasing β hCG level and no 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, it is known as a resolved pregnancy of unknown location after expectant management.⁴

However, in in vitro fertilization (IVF) programs, low levels of β hCG may be diagnosed and interpreted as a biochemical pregnancy. Consequently, past definitions include β hCG levels of 10-1000 IU and a rising level.^{5,6} An alternative nomenclature suggests raised isolated hCG levels and biochemical or non-visualized pregnancy if the hCG level rises without extraneous hCG administration.

It is questionable whether BPs should be recognized as pregnancies, early miscarriages, or implantation failures. The American Society of Reproductive Medicine (ASRM) distinguishes BPs from clinical pregnancies and does not recognize BPs 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 BPs cannot be localized, every biochemical pregnancy is a pregnancy of unknown location (PUL). PULs may be early ectopic pregnancies. The ESHRE recognizes BPs as miscarriages, partly based on Kolte et al's² 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 BPs and recurrent BPs. Our experience is similar to Kolte's² experience. Hence, the author does classify BPs 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 ovulation⁷ and can be used clinically from 9 days after the LH surge. A positive hCG after 12 days is usually 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 harbors anti-animal antibodies after exposure to the same animal used in the test, there may be a false positive result. If hCG is 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 Kol⁹ showed hCG as present in Corifollitrophin α . Intra- and inter-laboratory variation may also lead to false positive results. These low levels of hCG are raised isolated hCGs, 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%) 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 depend 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, created 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 miscarriages 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 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 six after ovum pickup. The incidence of BPs was approximately 25% in all three groups. Hence, embryonic chromosomal aberrations were not the cause of BPs in most patients.

Maternal Causes:

Endometrial thickness has been reported to impact biochemical pregnancies. In Dickey et al.'s report,²³ BPs 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 more significant 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 F₂α 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 has led to patients leaving IVF programs.²⁶

The occurrence of a BP is a negative predictor for subsequent pregnancy outcomes, as BPs 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 sporadic BP have an ectopic pregnancy.³⁰

Management

BPs may be non-viable or present with persistent raised hCG levels. In some cases, methotrexate (MTX) may be required 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, which are not evidence-based.

If there is one isolated BP, the author believes there is little need for active treatment. If there are two consecutive BPs, there is still little need for active treatment. However, ESHRE regards two BPs as two pregnancy losses and, therefore, can be assumed to support treatment to prevent recurrence. If there are three or more BPs, the author treats the patients as if there were three or more miscarriages. Our database contains the details of 87 patients with two or more BPs who did not receive active treatment in the index pregnancy. There were 61 subsequent live births (70%), not significantly different from 22/41 (54%) in the control group.

Power analysis shows that 410 patients are 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 the 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 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 BPs. 26 subsequent pregnancies terminated as live births (76%). However, the numbers are too small to determine if this 76% live birth rate significantly differs from the 61% seen in the control group (11 live births in 18 pregnancies). The author has used intravenous immunoglobulin in patients with five or more BPs. Ten live births were achieved in 20 pregnancies (50%).

CONCLUSIONS

Much more data is necessary on biochemical pregnancies. Databases must be combined to increase the number of patients available for assessment. One possible source of "big data" is the Society for Assisted Reproductive Technology (SART), but BPs should be reported as BPs and not early pregnancy losses. Detailed histological studies need to be performed on failed pregnancies. It is essential to understand if hCG-H levels are deficient and, if so, if hCG-H may prevent BPs.

REFERENCES

1. 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. Available from: <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. *Early Pregnancy*. New York: Cambridge University Press; 2010.
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; 31:112-115.
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: 547-557.
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: 503-509.
11. Coulam CB, Chapman C, Rinehart JS. What is a preclinical pregnancy loss? *J Assist Reprod Genet*. 1998; 15: 184-187.
12. Liu HC, Jones HW Jr, Rosenwaks Z. The efficiency of human reproduction after in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril*. 1988; 49: 649-653.
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: 783-788.
15. Bjercke S, Tanbo T, Dale PO, Mørkrid L, Abyholm T. Human chorionic gonadotrophin concentrations in early pregnancy after in-vitro fertilization. *Hum Reprod*. 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. *Reprod Biomed 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: 112-118.
19. Evans J. Hyperglycosylated hCG: a unique human implantation and invasion factor. *Am J Reprod Immunol*. 2016; 75: 333-340.
20. Sasaki Y, Ladner DG, Cole LA. Hyperglycosylated human chorionic gonadotropin and the source of pregnancy failures. *Fertil Steril*. 2008; 89: 1781-1786.
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: 449-450.
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: 453-458.
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? *J Reprod Immunol*. 2011; 90: 155.
30. Kirk E, Bottomley C, Bourne T. Diagnosing ectopic pregnancy and current concepts in the management of pregnancy of unknown location. *Hum Reprod Update*. 2014; 20: 250-261.
31. Morley LC, Simpson N, Tang T. Human chorionic gonadotrophin (hCG) for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; (1)

ბიოქიმიური ორსულობის შემთხვევები და მათი მართვა

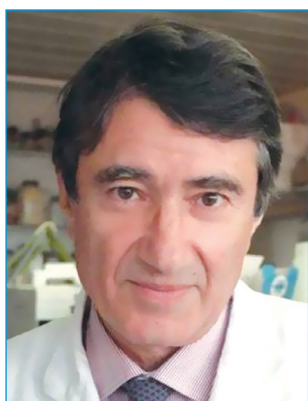
ბიოქიმიური ორსულობის (BP) შესახებ ლიტერატურაში მცირე ინფორმაცია მოიპოვება. თუმცა BP-ის შემთხვევები (ორსულობა, რომელიც წყდება ულტრაბგერით დიაგნოსტიკამდე) წარმოადგენს მნიშვნელოვან პრობლემას in vitro განაყოფიერებისას (IVF) და განმეორებითი აბორტებისას. მისი სიხშირე, ორსულობების 13-22%, შესაძლოა იყოს დამაბნეველი, 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 გამორიცხავს ექტოპიური ორსულობის არსებობას შესაძლოა საჭირო გახდეს მეტოტრექსატის გამოყენება საშვილოსნოს გარე ორსულობის ადრეულ სტადიაზე.

საძიებო სიტყვები: ბიოქიმიური ორსულობა, hCG-ის ტესტირება, განმეორებითი აბორტები, IVF, რეპროდუქციული ტექნოლოგიები, ემბრიონის ანეუპოიდია, იმუნო-გლობულინის თერაპია

MIFEPRISTONE: THE GEORGIAN EXPERIENCE

ARCHIL KHOMASURIDZE, MD, PhD, Prof.

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



Etienne-Emile Baulieu

SUMMARY

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. Still, the new possibilities of medicine were revealed in the following years. But before recognizing those possibilities, from the first days of the creation of the preparation, it has had unequal combat for many years, which continues until now, and active participants of which, on the mifepristone's side, are the Zhordania Institute and myself. Even though 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 the 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, the compound was withdrawn from distribution. However, the French government, especially the Minister of Health Claude Evin, 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 the Government's approval for the drug was granted, RU-486 became the moral property of women, not just the property of a drug company". Following the use by 34 000 women in France from April 1988 to February 1990 of mifepristone distributed free of charge, Roussel-Uclaf began sell-

ing 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 Roussel-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 28 more countries over the following decade.

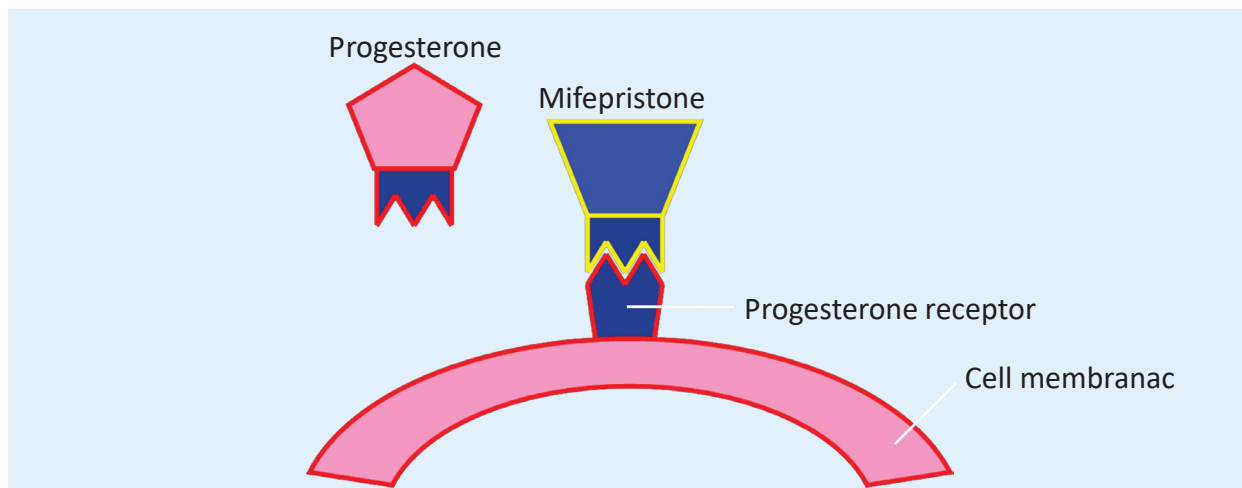


Mifepristone Approval

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

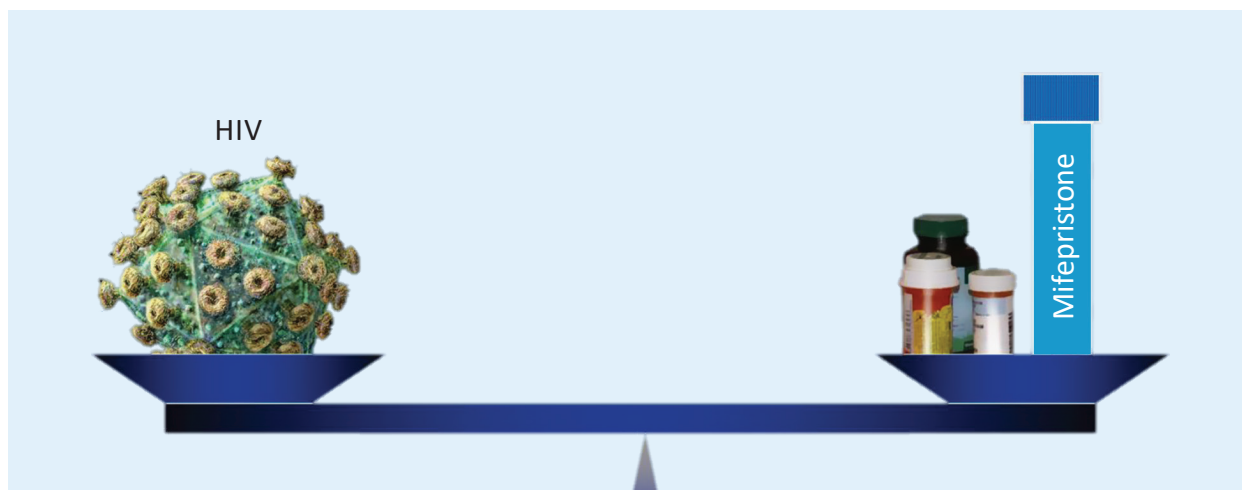
The unrighteous nicknaming of mifepristone as an “Abortion pill” was proved in following years, when it was found out that the compound can not only terminate the pregnancy, but it can do anything not needing progesterone or when its regulated decrease is needed. Mifepristone exercises this unique way – by temporarily “occupying” progesterone receptors and not influencing 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 not long ago.

HIV and Mifepristone

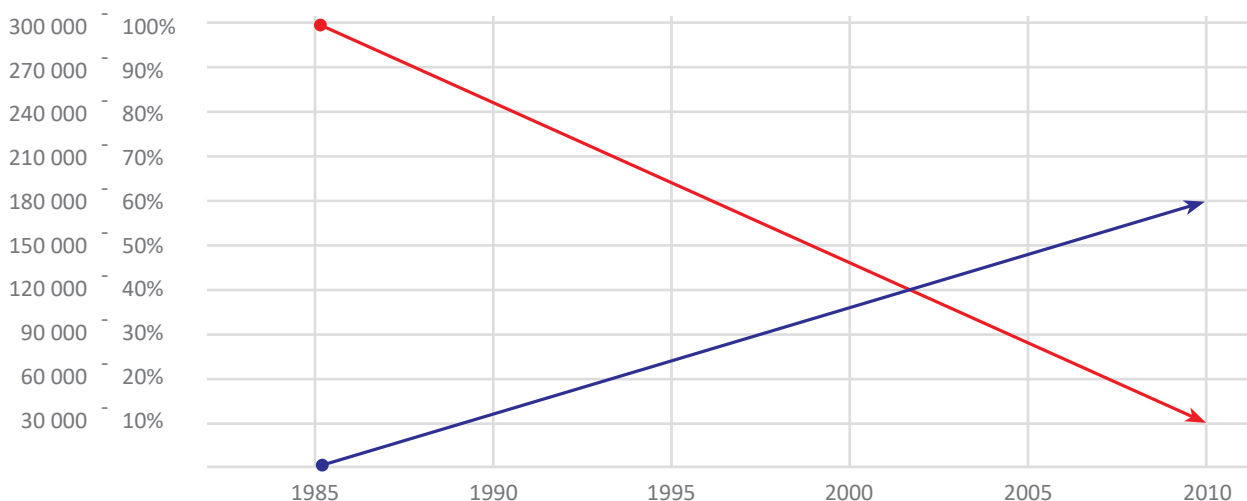


Alongside everything said, we’ve revealed that mifepristone’s efficacy not only for II and III trimester pregnancy termination (by medical indication) but also for painkilling before and during physiologic labor by its fantastic ability of cervical maturation. I’ve been involved in the struggle for the “rights” of mifepristone and its introduction into practice since 1982, when I lived in the Soviet Capital, Moscow. It was a period of inquisition for reproductology and contraception. Despite this, I managed to carry out the first Soviet history vacuum aspiration procedure for abortion in 1981 and used smuggled mifepristone for the first medical abortion in 1984.



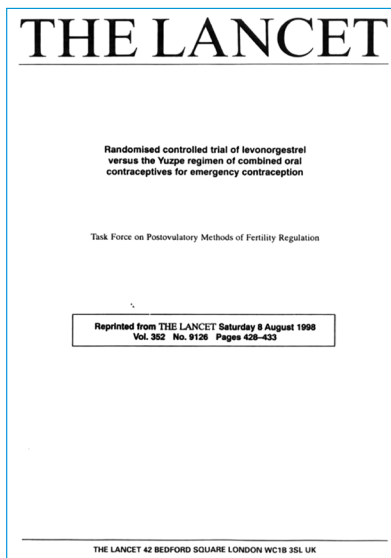
I did the same for Georgia in 1985 when I was transferred to live and work there as a General Director of the Zhordania Institute of Human Reproduction, the oldest establishment of this type in the World. It was a challenging and even dangerous period for the person of my profession since it was a time of rage against the powerful mafia of “abortion makers,” the combat against which can be compared with the struggle against Latin American drug makers. As you see, I’ve survived at the Zhordania Institute. Anyway, in Georgia (with a population of 5 million), where 300,000 abortions (on 100,000 laborers) were carried out annually, and the contraception index was 0%, now we’ve only 15,000 registered abortions. The prevalence of modern contraception exceeded 60% (the most significant and quickest “jump” in the history of contraception). Of Course, mifepristone has occupied its deserved position in the process above, and it has been de-facto used in Georgia since 1988. The official registration was carried out in 2002.

Abortion and Contraception in Georgia





Registracion of Mifepristone in Georgia



Some publication on Mifepristone

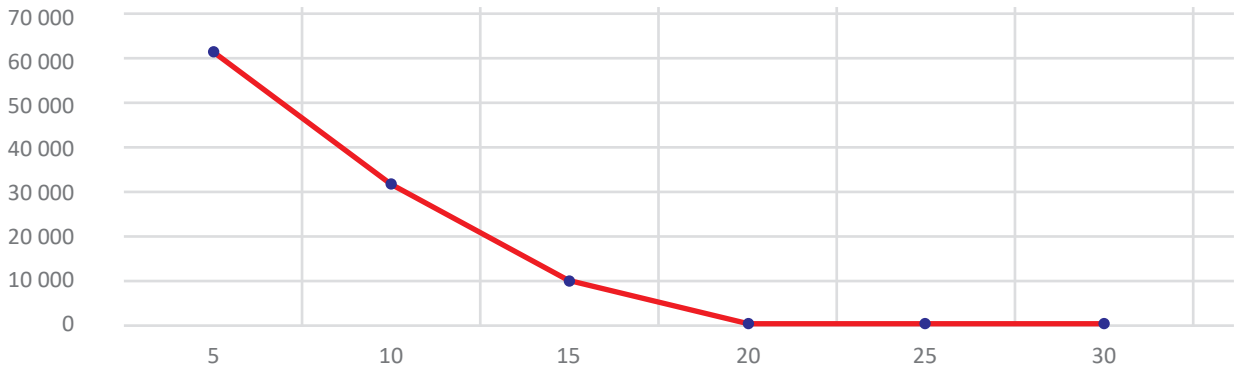


For the period up to now, mifepristone has been used by more than 80,000 patients for different purposes. This figure is colossal for a small country like Georgia. It is worth noting that Georgia belongs to a minimal number of countries where the compound is officially recommended not only for I-trimester 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. I do not intend, and also, it's beyond my abilities to surprise anybody from this audience with the results of basic science investigations on mifepristone, even though we, as the acting WHO Collaborating Centre, have carried out ten 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 for 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 with 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 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 a diagnostic biopsy.

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 existing medical methods. The frequency of complications and side effects is minimal;
- 2) The mifepristone dose of up to 400 mg + 800 mg misoprostol (vaginal) is enough for up to 20-22 week pregnancy termination, and the compound's effectiveness increases (the dose decreases) parallel to the duration of pregnancy.

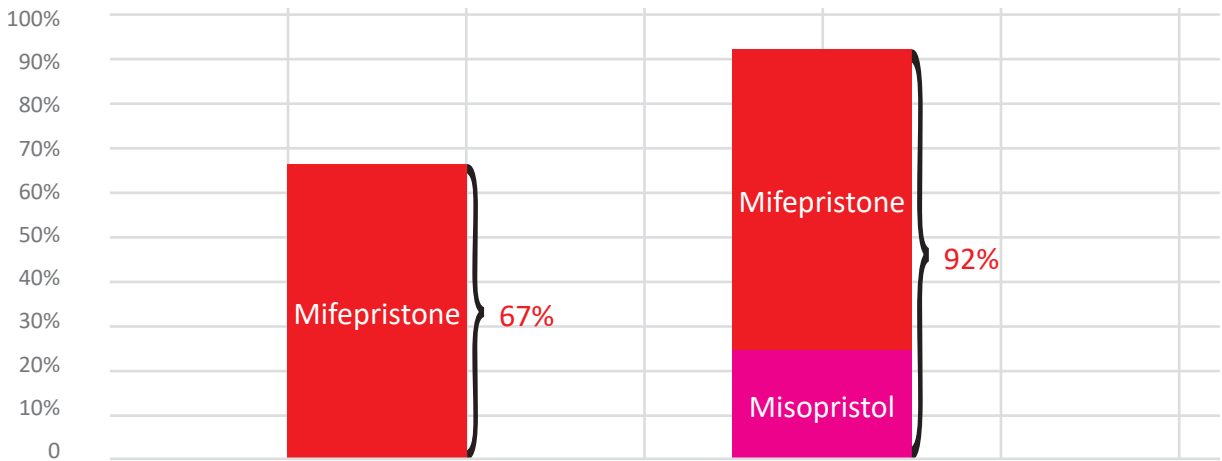
Secretion of β -Choriogonine after First Trimester Medical Abortion



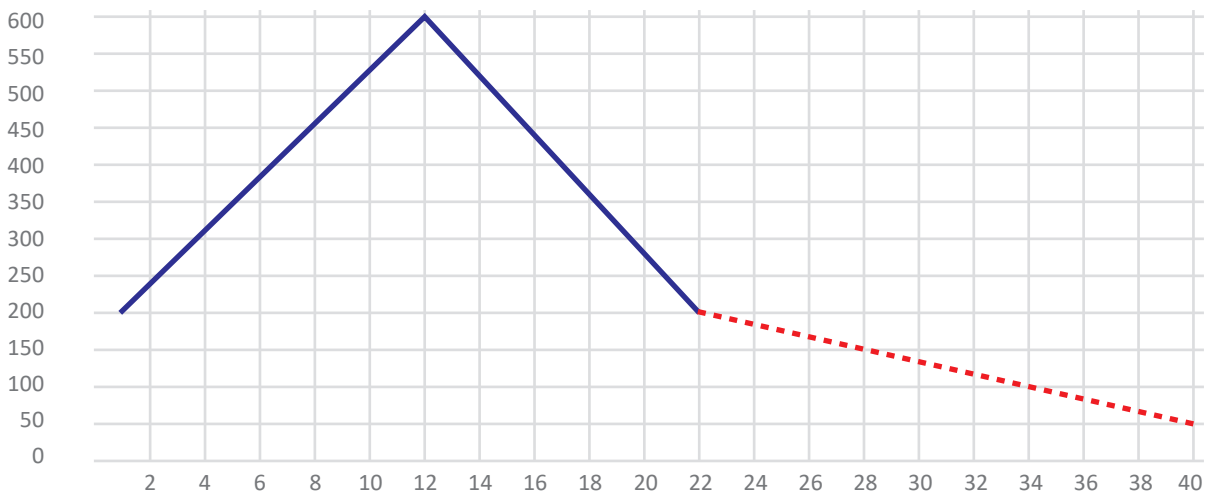
Mifepristone for III Trimester Abortion

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

The Role of Mifepristone in Medical Abortion



The Sensitiveness to Mifepristone by Duration of Pregnancy



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 suitable 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 the mentioned contraceptive efficacy for 150 hours after intercourse;

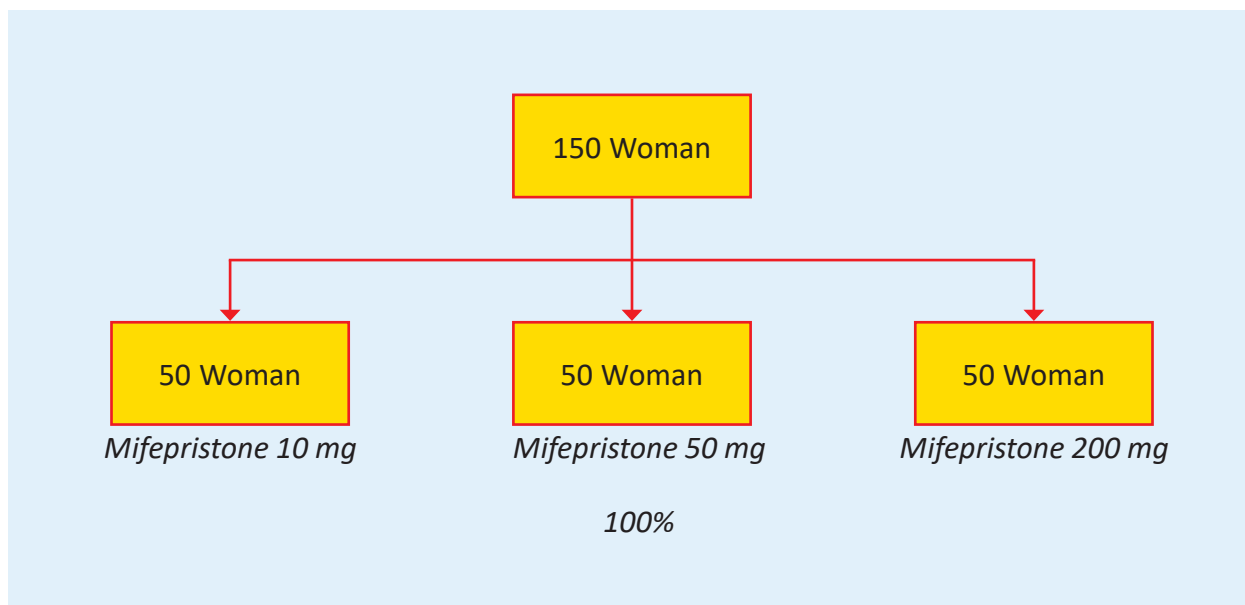
2) Due to mifepristone’s mechanism of action, it is inevitable that the compound’s tiny doses (0.5-1 mg) can be suitable for creating new monophasic and multiphasic contraception.

Mifepristone for treatment of myomas

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

Keywords: Mifepristone, RU-486, medical abortion, regulatory history, France, reproductive rights, FDA approval

Mifepristone for Emergency Contraception



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 პირმშოს – 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, როგორცაა თვითნებური აბორტი, ნაყოფის სიმახინჯეები, ვადაგადაცილებული ორსულობა, ლეიომიომების სამკურნალოდ და პოსტკოიტალური კონტრაცეფციის 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.

საძიებო სიტყვები: მიფეპრისტონი, პროგესტერონის რეცეპტორების ბლოკირება, ორსულობის შეწყვეტა, ლეიომიომების მკურნალობა, პოსტკოიტალური კონტრაცეფცია, ფიზიოლოგიური მშობიარობა, საშვილოსნოს ყელის მომწიფება

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

NADIRASHVILI TAMARA, MD, PhD,¹ NADIRASHVILI LASHA²

¹Reproductologist, Gynecologist, Georgian-German Reproduction Center, Tbilisi, Georgia

²Embryology Department, Georgian-German Reproduction Center, Tbilisi, Georgia

SUMMARY

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 (PB-MCs), and autologous platelet-rich plasma (PRP). The analysis seeks to elucidate the impact of these therapies on pregnancy 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 is promising for enhancing ART outcomes in specific patient subgroups, further well-designed randomized controlled trials are necessary to establish its definitive efficacy. This study's findings contribute valuable information for clinicians

and researchers in reproductive medicine, informing future investigations and clinical decision-making.

Keywords: IVF, repeated implantation failure, recurrent pregnancy loss, immunomodulation, immunotherapy

ვიმნოთერაპია ინ ვიტრო განყოფიერებისას: ორსულობის განმეორებითი დანაკარგებისა და წარუმატებელი იმპლანტაციის დროს – მიმოხილვა და ანალიზი

ინ ვიტრო განყოფიერებამ (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 ადიუვანტური 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). თურაგავლენა აქვს ამ თერაპიას და ორსულობის რა შედეგებია ამ დრო - 35 ისთვის 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.

საძიებო სიტყვები: ინ ვიტრო განაყოფიერება (IVF), იმუნოთერაპია, რეპროდუქციული ტექნოლოგიები (ART), განმეორებითი სპონტანური აბორტი, იმპლანტაციის უკმარისობა, ინტრაუტერიული ინფუზიური თერაპია, მორეციდივე აბორტი



GGRC is a concept that combines 'one stop' clinics and 'day surgery' operations as an alternative to traditional out patient consultations and in patient surgery. We issue here an advancing women and men reproductive health care.

- Infertility treatment - IVF, ICSI, PICSI
- Androgy, Urology
- Screening and treatment of gynecological disorders
- Treatment of endometriosis
- Congenital disorders of reproductive system
- Sexually transmitted diseases
- Spermogram, morphological test and DNA fragmentation
- Diagnosis and treatment of cervix uteri pathology
Colposcopy
- Microscopic and computer-assisted diagnosis of testicular fluid
- Pregnancy monitoring
- Sonohysterography
- Endocrine gynecology
- Aesthetic endocrinology (hirsuties, acne/ seborrhea, overweight)
- Neuroendocrinology (climacteric and premenstrual syndromes)
- Cryopreservation
- Surrogacy and Donation

For Oncology Patients

Selection of protocol of maintenance and management of reproductive function of oncology patients on the basis of case conference involving foreign and Georgian fertility specialists, oncologists and chemotherapists.



+995 32 2 509 509

+995 544 44 83 43



Tbilisi, 51g V. Barnovi str.



ggcreproduction



www.ivfggrc.com





info@ivfggrc.com

Together for new life!





GGRC IS THE FIRST IN VITRO CLINIC IN GEORGIA WHICH OBTAINED ISO CERTIFICATION, AND QUALITY CERTIFICATIONS FROM AMERICAN FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA) AND ISRAELI HEALTH MINISTRY

 Clinic GGRC actively cooperates with foreign companies working in the field of medical tourism. There is a surrogacy-donation program on the basis of the clinic, which connects Georgian surrogate mothers with foreign childless couples.

 Corporate Social Responsibility of the clinic is the charity fund "For You", which helps Georgian childless couples with co-financing program for In vitro fertilization.

NEW!

 PRP and stem cell regenerative therapy is considered an innovation in the field of infertility treatment in both men and women. The Georgian-German Reproductive Center GGRC is one of the first in Georgia to introduce this innovation and will give many hopeless couples another chance to have a child.

 The ultra-modern and first time in Georgia - embryological laboratory, "Timelapse", which allows to follow the growth of biological materials until the full formation of the embryo



PREGNANCY AND RISKS IN PATIENTS 35+

KOLBAIA TEA,³ SICHINAVA L.G.,¹ PANINA O.B.,² OZIMKOVSKAYA E.P.³

¹ Russian State Medical University, Russia

² Lomonosov Moscow State University, The Center of Family Planning and Reproduction of the Moscow Healthcare Department, Russia

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

SUMMARY

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 the rise in fertility only among patients older than 30 years. At the same time, there is a significant decrease in fertility – by 1.3 (due to the age subgroup of 18-25) among younger women. 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 the rise in this indicator only in women aged 26-28 and 29-30. In the group of patients over 30, the increase in the CS frequency concerned only the age groups of 31-35 and 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.

Keywords: Birth rate, caesarean section frequency, pregnant and parturient women younger and older than 30

INTRODUCTION

The course of pregnancy and childbirth depends on many factors, among which a patient's age 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, several 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 no standard 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, childbirth, and perinatal outcomes in multiparous patients, and there is no information about the value of the interbirth interval in them. There is also no precise 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, and the state of the fetoplacental system in first-time and repeat-giving patients of different age groups in two maternity institutions in Moscow.

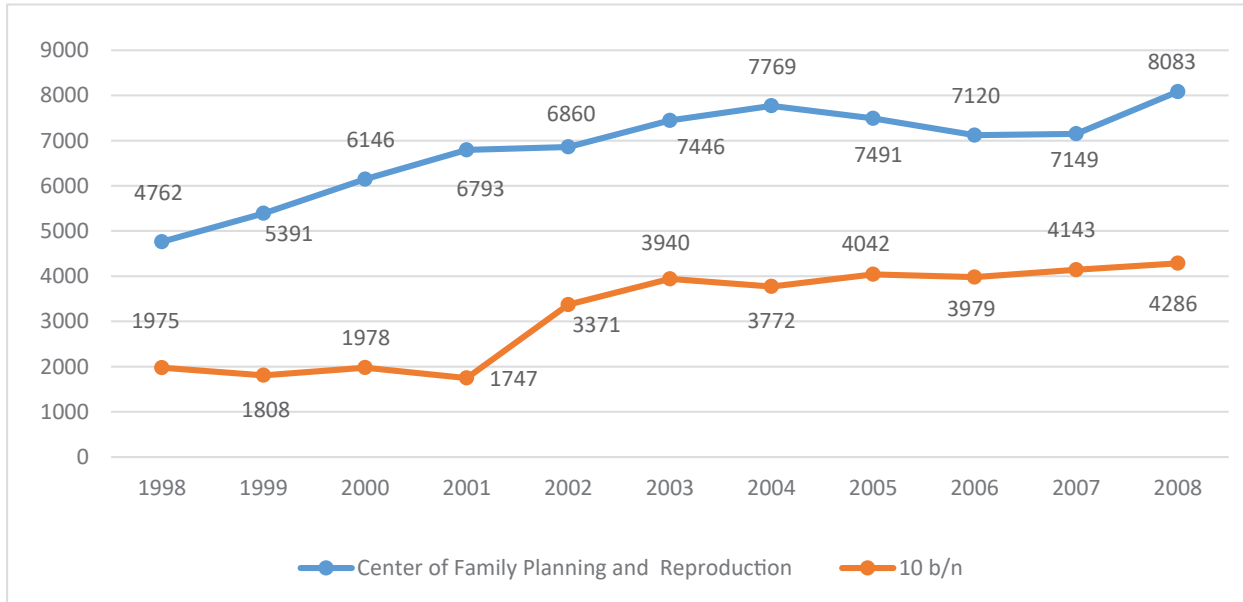
MATERIAL AND METHODS OF RESEARCH

In the first stage, to analyze fertility and 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, and 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, and cardiotocography. The peculiarities of the course of childbirth and 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).



Picture 1. Dynamics of the number of births in the Center of Family Planning and Reproduction and Maternity Hospital No. 10

We have identified significant differences in fertility dynamics among patients of different age groups. The increase in the number of births is due to the rise in fertility only among patients older than 30 years (from 24% in 1997 to 43.2% in 2008), while among younger women, fertility significantly decreases by 1.3 times (Fig. 2).

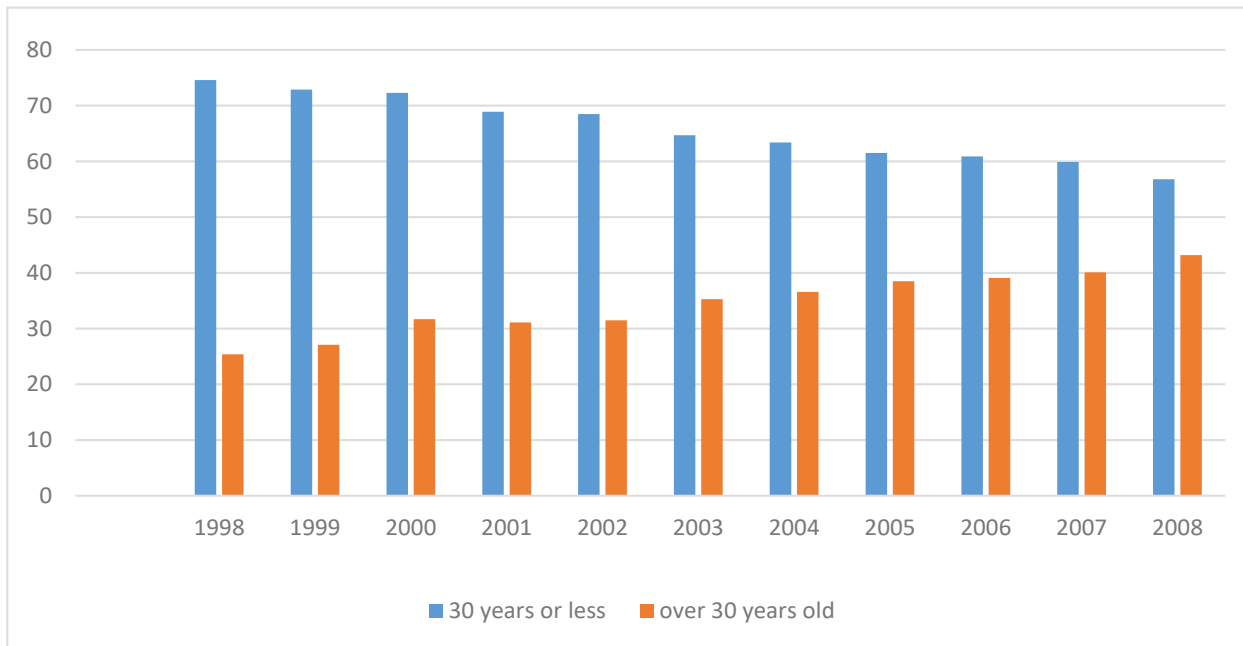


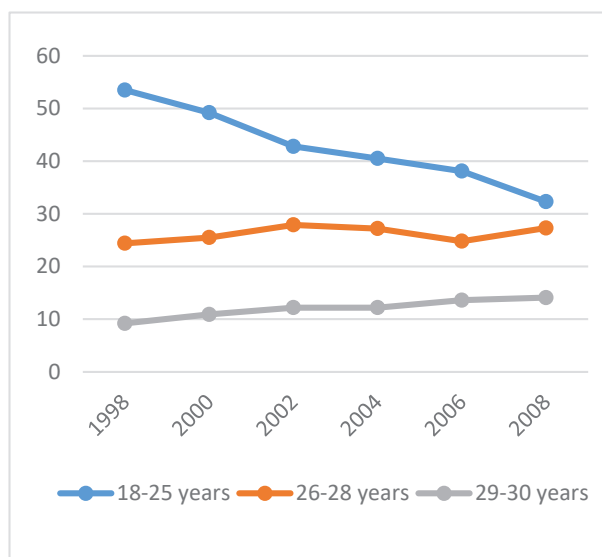
Figure 2. Distribution of parturient women depending on age (1998-2008)

A more detailed analysis of the birthrate dynamics, considering the identified age groups (18-25, 26-28, 29-30, 31-35, 36-40, and 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

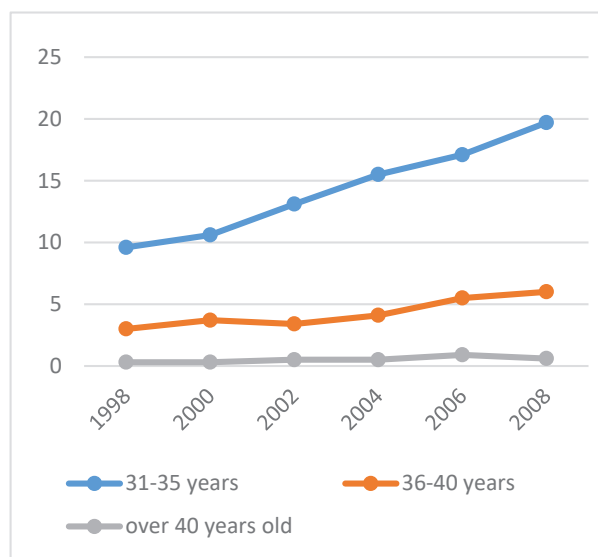
increase in the number of births in older patients happened in all three groups of observations (31-35, 36-40, over 40 years old) by 1.7-2.1 times.

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%.

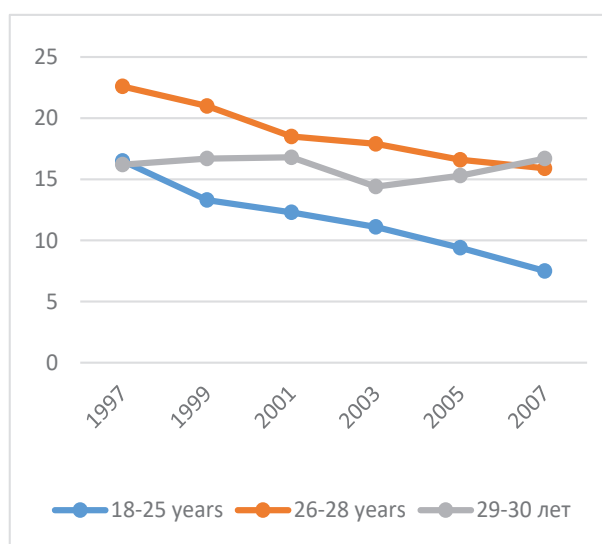
At the same time, a more detailed analysis of the birthrate dynamics in women of the proposed age groups, depending on the parity, revealed important patterns (Fig. 3).



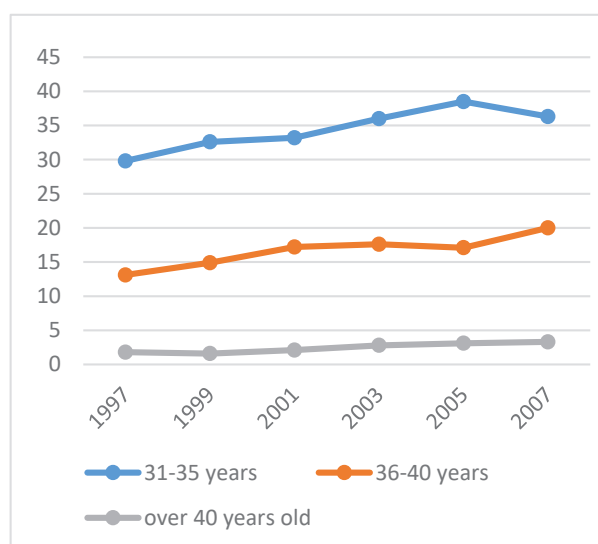
Primiparous women under 30 years old



Primiparous women above 30 years old



Multiparous women under 30 years old



Multiparous women above 30 years old

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

As 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).

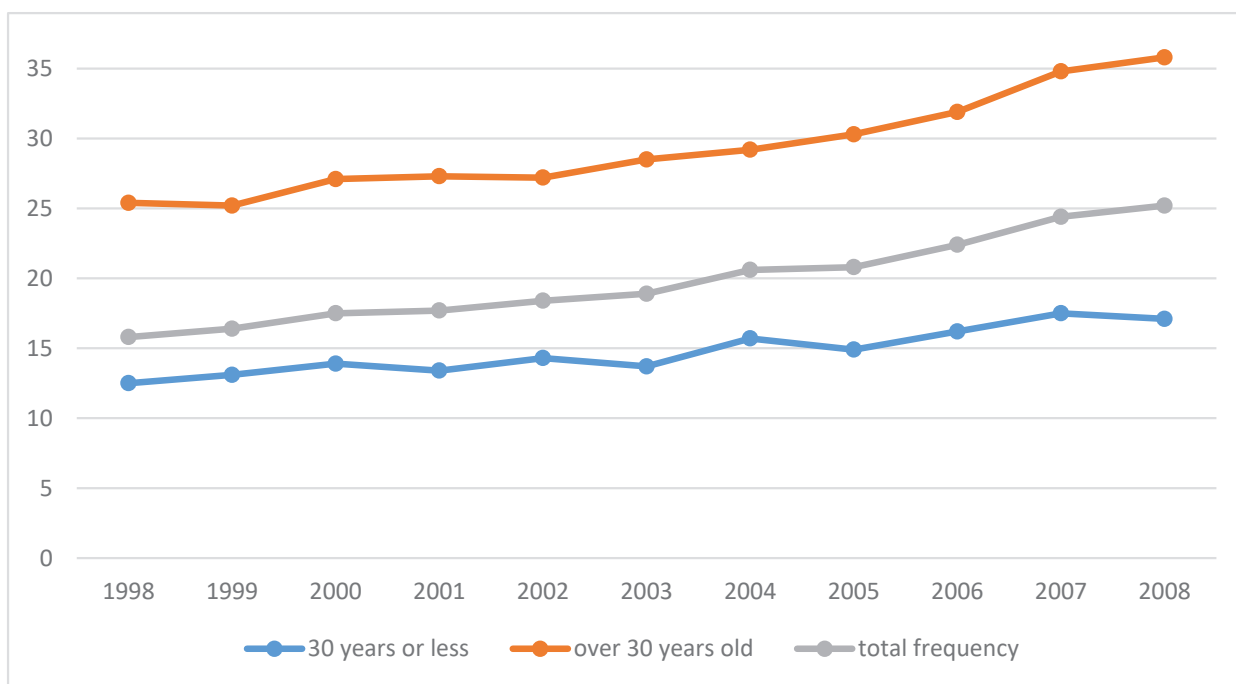


Figure 4. Frequency of CS and age of maternity

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 on 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 the rise 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 the rise 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 was only concerned with the age groups of 31-35 and 36-40 years (1.6 and 1.3 times). 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, 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, and above 40.

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. and 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) and B. Sibai et al. (1997) in their studies showed that the age of a woman is not a risk factor for the 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 multiparous of 36-40 years, the ratio of fetuses with growth restriction of 2 and 3 degrees was 63.6% and 36.4%. In patients over 40, these indicators were 71.4% and 28.6%; that is, fetus growth restriction of 3rd degree was observed more. 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 pregnancies (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.

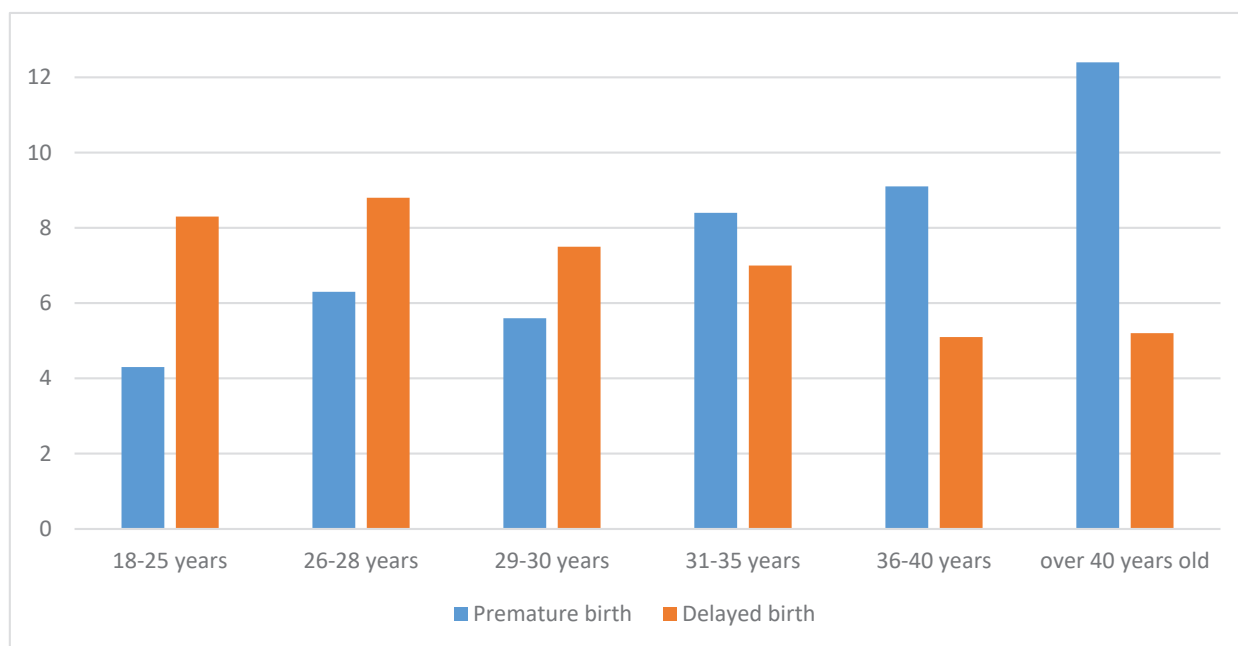


Figure 5. The frequency of premature and delayed births in different age groups.

Unlike preterm labor, the frequency of delayed labor, as seen in Picture 5, was the highest in patients 18-25 and 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, and an increase in indications for planned Caesarean section, which did not allow delayed birth.

Considering parity, the labour duration in primiparous women ranged from 7h 10 min. to 8 h 50 min., and 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).

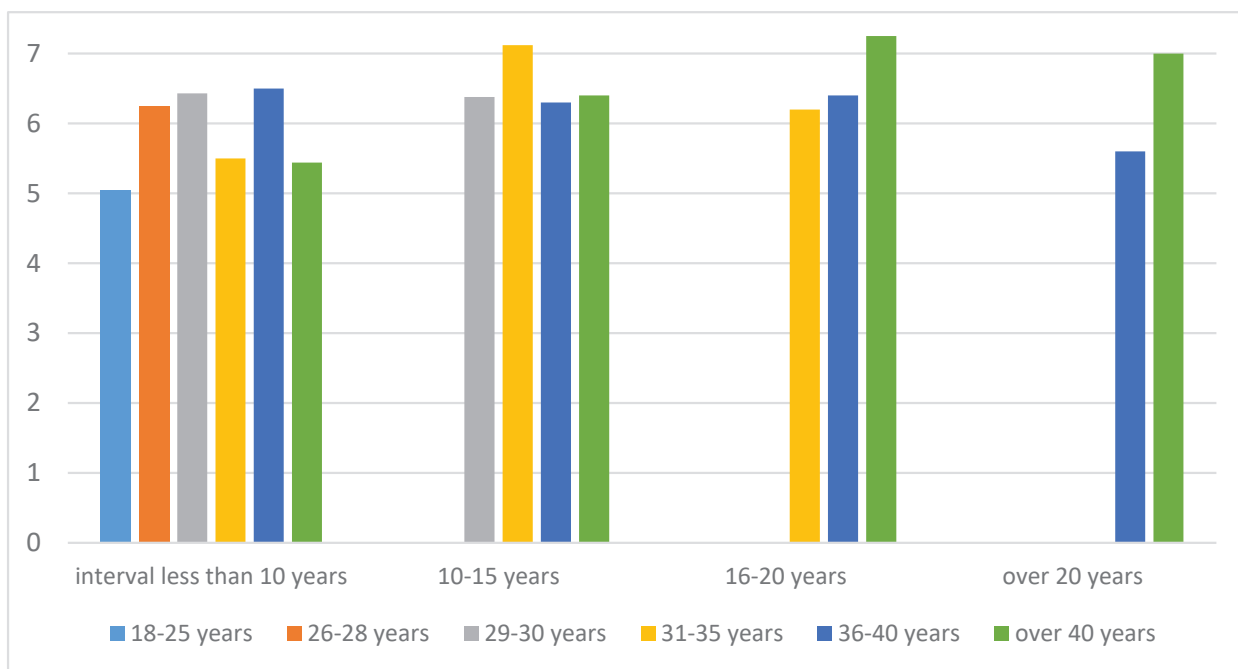


Figure 6. Duration of labor and the interbirth interval in patients of different age groups.

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.

As expected, the frequency of Caesarean sections in the prospective group of patients correlated with age and increased among both primer– and multiparous patients (Fig. 7).

At the same time, it should be noted that in patients 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, 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.

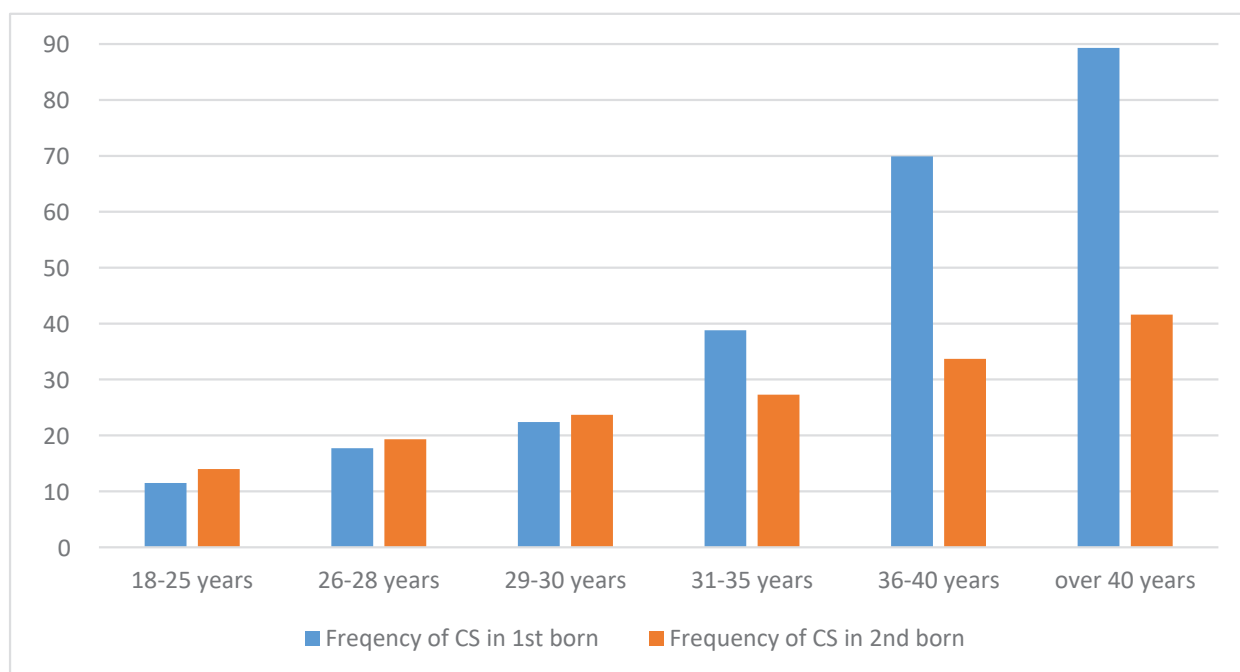


Figure 7. Frequency of CS in primi – and multiparous women.

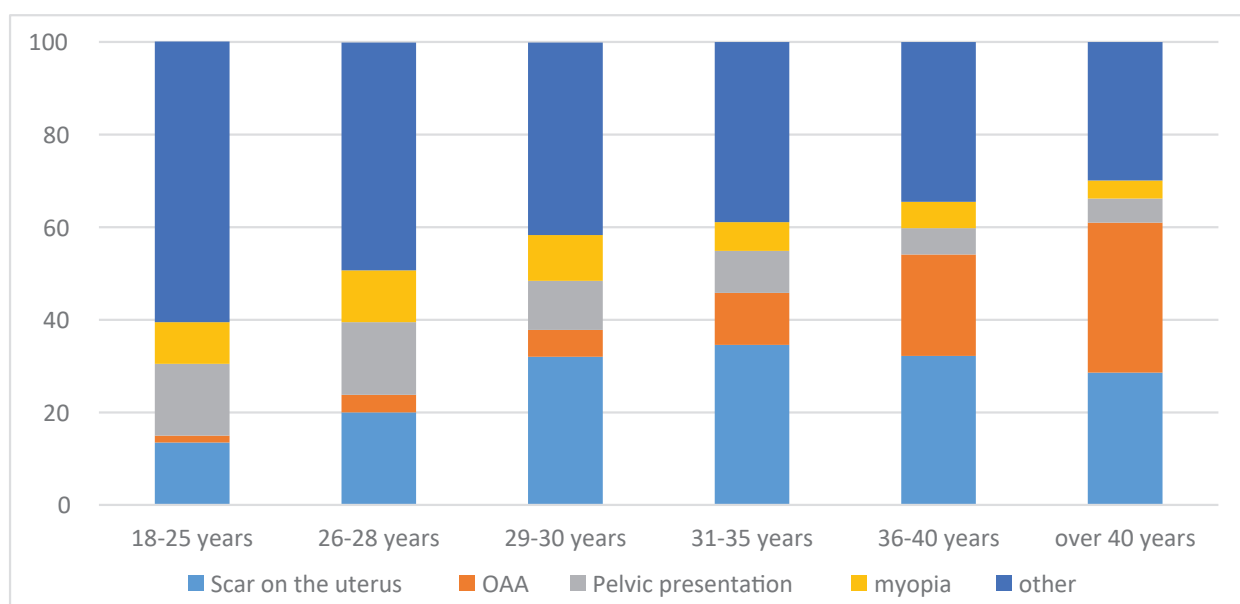


Figure 8. Leading indications for CS in various age groups.

When studying the structure of indications for Caesarean section, we found that with increasing patient age, 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 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 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 interval between deliveries 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, and T. A. Kolbaya, “The course of pregnancy and childbirth in women of different age groups”.

1. Baev OR, Belousova VS Anomalies of labor activity in primiparous women above 30. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2005; 4(1): 5-10.
2. Belousova VS. The course of pregnancy, childbirth and perinatal outcomes in primiparous women over 30 years old. Synopsis. Candidate of Medical Sciences; 2004: 23.
3. Kamaev IA, Pozdeyeva TV, Samartseva IY. Problems of reproductive health in teenage students. *Healthcare RF*. 2003; (1): 34-35.
4. Savelyeva GM, Kurtzer MA, Shalina RI. The role of intranatal fetus protection in improving perinatal outcomes. *Obstetrics and Gynecology*. 2000; (5): 3-8.
5. Strizhakov AN, Timokhina TF, Baev OR. Fetoplacental insufficiency: pathogenesis, diagnosis, treatment. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2003; 2(2): 53-63.
6. Al-Turki HA, Abu-Heija AT, Al-Sibai MH. The outcome of pregnancy in elderly primigravidas. *Saudi Med J*. 2003; 24: 1230-1233.
7. Carolan M. Late motherhood: the experience of parturition for first time mothers aged over 35 years. *Aust J Midwifery*. 2003; 16: 17-20.
8. Ebclab U, Vilpa T. Pregnancy in women over forty. *Ann Chir Gynaecol Suppl*. 1994; 208: 68-71.
9. Heimann F, Messerer D, Baltzer J. Schwangerschaft, Geburtverlauf und Fetal Outcome bei Frauen über 40 Jahre. *Geb. u. Frauenh.* 1993; (6): 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; 76(1): 23-26.
11. Mahfouz AA, El-Said MM, al-Erian RA, Hamid AM. Teenage pregnancy: are teenagers a high risk group? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1995; 59(1): 17-20.
12. Miletic T, Aberle N, Mikulandra F, et al. Perinatal outcome of pregnancies in women aged 40 and over. *Coll Antropol*. 2002; 26(1): 251-255.
13. Sibai B, Ewell M, Levine RJ, et al. Risk factors associated with preeclampsia in healthy nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol*. 1997; 177(5): 1090-1099.

ორსულობა და რისკები 35+ პაციენტებში

სტატიაში წარმოდგენილია რეტროსპექტიული და პერსპექტიული კვლევის შედეგები: რეპროდუქციული სისტემის შეფასების მონაცემები, საკეისრო კვეთის სიხშირე, ორსულობისა და მშობიარობის მიმდინარეობის შეფასება, ფეტოპლაცენტური სისტემის მდგომარეობა სხვადასხვა ასაკობრივი ჯგუფის პირველ და მრავალნამშობიარებ სხვადასხვა ასაკობრივი ჯგუფის ქალებში – 18-25; 26-28, 29-30, 31-35, 36-40 წლის, 40 47 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 განდეს გეგმიური საკეისრო კვეთის ჩვენების საფუძველი.

საძიებო სიტყვები: შობადობის სტატისტიკა, ორსულობის მიმდინარეობა, საკეისრო კვეთის სიხშირე, გესტოზის სიხშირე, ასაკობრივი ჯგუფები, ფეტოპლაცენტური სისტემა, მრავალნამშობიარეული ქალები.

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

GEGECHKORI MAKHA, MD, PhD, Prof.
TSMU, Zurab Sabakhtarashvili Reproductive Clinic, Tbilisi, Georgia

SUMMARY

Age is one of the most severe 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 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 start to reduce in the 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, and 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, age-related changes, fetal programming factors associated with maternal metabolism, and nutritional risks. Coagulation factors, age patterns of thrombophilia and associated decidualization, placentation, 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.

Keywords: Pregnancy after 35, age-related fertility, ovarian reserve, chromosomal abnormalities, reproductive pathologies, pregnancy complications, IVF outcomes

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

ასაკი არის ერთ-ერთი ყველაზე სერიოზული ფაქტორი, რომელიც გავლენას ახდენს ქალის დაორსულების და ჯანმრთელი ბავშვის გაჩენის შანსზე. ჯანმოს მიერ აღიარებული უნაყოფობის სტანდარტული დეფინიციის მიუხედავად, 35 წელზე უფროს ასაკზე ორიენტირებული შეფასება, კვლევა და დროული მართვა შედარებით ნაადრევად უნდა მოხდეს – 35-40 წლის ასაკში. ინტერვალში 6, ხოლო 40 წლის შემთხვევაში, 3 თვეში უნდა იქნეს განხილული წყვილის ფერტილობის მიღწევის გზები. ორსულობის მიღწევის შემდეგ კვლავ გრძელდება პრობლემური სიტუაციების მთელი კასკადი – ასაკთან ასოცირებული საფრთხეები, რომელიც მნიშვნელოვანია ორსულობისას ორივე ორგანიზმისთვის. 35 + ასაკის დახასიათება – ე.წ. „კლინიკური-რეპროდუქციული პორტრეტი“ – საკვერცხეების „ბიოლოგიური საათის“ მდგომარეობა – საკვერცხის ოოციტური რეზერვის კლების ტენდენციები 30 წლიდან, ინტენსივობის მატება 35 წლის შემდეგ, და მნიშვნელოვანი ფუნქციური დეფიციტი 38 წლიდან. ეს ტენდენციები ეხება საკვერცხის ორივე ფუნქციას – ფოლიკულოგენეზს – ოოციტების რეზერვსა და ხარისხს; სასქესო სტეროიდების სინთეზის დისფუნქციას, ანოვულაციას. ასაკთან ერთად არსებობს მნიშვნელოვანი რეპროდუქციული ორგანოების ისეთი ქრონიკული, პროგრესირებადი სტრუქტურული დაზავებების განვითარების მეტი ალბათობა, როგორცაა 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, პრეეკლამფსია, ანტე- და ინტრანატალური სიკვდილი, გესტაციური დიაბეტი) ასაკობრივი განწყობები;
- ინ ვიტრო განაყოფიერების ასაკობრივი რისკები და შანსები.

საძიებო სიტყვები: ორსულობა 35+, სქესობრივი ჯანმრთელობა, საკვერცხეების რეზერ-
ვი, ასაკთან დაკავშირებული საფრთხეები, ქრომოსომული დარღვევები, პროგესტერონი,
ფერტილობის მართვა

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

KURASHVILI RAMAZ, MD, PhD, Prof., ASATIANI N., MD, PhD, SHELESTOVA E.
National Center for Diabetes Research, Tbilisi, Georgia

SUMMARY

According to former recommendations that were still in use in Georgia in the early 90-ies, diabetes mellitus (DM) was an absolute counter-indication for pregnancy due to very high rates of maternal, fetal and infant morbidity and mortality during pregnancy and labour. No screening for GDM was ever carried out in the country. False concepts on Diabetes in Pregnancy – the 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, which 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 were: 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 the 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 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, polyhydramnios, and glycosuria in the 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). The percentage 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 were observed for either parameter.

Per cent of Cesarean sections 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 reasonable glycemic control maintained through pregnancies in both groups, the percentage of macrosomia was high: 20.0%/Gr.1 and 23.0%/Gr.2. The per cent of neonatal hypoglycemia was statistically lower in Gr1 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.

Keywords: Diabetes, gestational diabetes, pregnancy outcomes, insulin therapy, metformin, perinatal mortality, maternal health

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 სინშირე 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 გარეშად რეულად 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) ნორმოგლიკემიასთან 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.

საძიებო სიტყვები: შაქრიანი დიაბეტი, გესტაციური დიაბეტი, სკრინინგი, მკურნალობა, პერინატალური სიკვდილიანობა, ინსულინი, მეტფორმინი

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

ASATIANI NATALIA, MD, PhD, KURASHVILI R., KUBLASHVILI S., SHELESTOVA E.
National Center for Diabetes Research, Tbilisi, Georgia

SUMMARY

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, cesarean section, preterm 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, considering that “normoglycemia” in pregnant patients without diabetes is lower than in the non-pregnant state. Good glycemic control during pregnancy decreases the likelihood of adverse maternal, fetal, and newborn outcomes. Since patients often do not know 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.

METHODS

The study included 458 women with type 1 preexisting diabetes (mean age 23 ± 6 years, diabetes duration 12.4 ± 7.5 years). The patients were divided into three groups:

- Group 1: 258 patients who received specialized pre-conception care.
- Group 2: 134 patients enrolled in the program at < 10 weeks of gestation.
- Group 3: 66 patients enrolled in the program at > 10 weeks of gestation.

RESULTS

At entry, HbA1c (%) levels for Groups 1, 2, and 3 were 8.12 ± 0.05 , 9.08 ± 0.6 , and 8.09 ± 1.6 , respectively. By the end of preconception care, HbA1c levels in Group 1 ($6.0 \pm 0.65\%$) were statistically lower than in Groups 2 and 3 ($P = 0.000$). By term, HbA1c levels significantly decreased in all groups ($P = 0.024$, $P = 0.000$, and $P = 0.000$, respectively). The rate of spontaneous abortions was lower in Group 1 (1.6%) compared to Group 2 (5.8%) ($P < 0.022$, OR = 6.0). The percentage of preterm deliveries was lower in Group 1 compared to Groups 2 and 3 ($P_{1-2} = 0.0057$, OR = 2.3; $P_{1-3} = 0.0006$, OR = 4.6). Perinatal mortality was observed in Group 1 (1.55%), Group 2 (4.47%), and Group 3 (7.5%) ($Gr.1-2 = 0.105$, OR = 2.88; $Gr.1-3 = 0.02$, OR = 4.881).

The comparison of pregnancy outcomes in women with microalbuminuria and normoalbuminuria in the 1st and 2nd trimesters showed that the chances of developing preeclampsia in patients with microalbuminuria were 12 times higher than in patients with normoalbuminuria.

Keywords: Pregestational diabetes, glycemic control, pregnancy outcomes, preconception care, hba1c levels, preeclampsia, preterm delivery

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 პრეეკლამფსია, 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 ჩატარდა 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 დაიწყეს

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.

საძიებო სიტყვები: პრეგესტაციური დიაბეტი, ორსულობა, გლუკოზის კონტროლი, პრეეკლამფსია, მაკროსომია, მიკროალბუმინურია, პერინატალური სიკვდილიანობა

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

KORNILOV NIKOLAY,^{1,2} MD, PAVLOVA M.,¹ YAKOVLEV P.²

¹“Next Generation Clinic”, St. Petersburg, Russia

²“Next Generation Clinic”, Moscow, Russia

The first description of resistant ovarian syndrome (ROS) was made in 1969 by Georgiana Jones, a pioneer in ovarian stimulation. This syndrome is also known as Savage Syndrome, named after one of Jones’s patients (Jones, 1969). The main characteristic of ROS is the resistance of antral follicles to both endogenous and exogenous gonadotropins in patients with a normal female phenotype and karyotype. ROS is characterized by elevated serum levels of FSH and LH within the menopausal range, normal levels of AMH and antral follicle counts, primary or secondary amenorrhea, or progressively prolonged menstrual cycles, and normal secondary sexual characteristics.

According to Galvão et al., ROS is a heterogeneous condition. Their data suggest that patients with ROS can present with not only primary amenorrhea but also a normal menstrual cycle, irregular cycles, or 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 potentially heterogeneous as well. ROS may have a genetic or immunologic basis. Hormone resistance could be caused by inactivating mutations in gonadotropin receptors or by post-receptor defects. The presence of antibodies to endogenous and cross-reactive exogenous gonadotropins may also contribute to 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 among women with ROS. In vitro maturation (IVM) of oocytes is an alternative approach to conventional methods of assisted reproductive technologies. IVM is currently defined as the maturation in vitro of immature cumulus-oocyte complexes collected from antral follicles.

Until 2013, treatment of infertility in patients with ROS, as well as in POI, relied on the use of egg donation because ovarian follicles were unresponsive to exogenous FSH. However, IVM has

become a viable alternative to egg donation for women with ROS. The first pregnancy and live birth after IVM in a case of ROS were reported in 2013. Since then, the IVM method has offered a revolutionary solution, enabling patients with this syndrome to have their genetic child.

In 2017, a 23-year-old woman with three years of primary infertility was referred to our IVF center. Her menarche had occurred at age 17, and she had been on combined oral contraceptive pills. She denied any autoimmune disorders, and her karyotype was normal. Previous tests indicated the presence of heterozygous FSH receptor polymorphisms: FSHR A919G, Thr307Ala (rs6165), and FSHR A2039G, Asn680Ser (rs6166). She had elevated baseline FSH levels ranging from 21 to 25 IU/L and was resistant to ovarian stimulation.

Before coming to our center, she had undergone five attempts at ovulation induction and ovarian stimulation. Two cycles involved Clomiphene at doses of 50 mg and 100 mg. The remaining three cycles used recombinant FSH (rFSH) with doses ranging from 50 to 250 IU for 9 to 17 days, with the addition of menotropins and aromatase inhibitors. After she attempted controlled ovarian stimulation, she was diagnosed with ROS and was therefore advised to pursue donor oocytes.

A fertility investigation was conducted. Her hormonal and ovarian reserve testing, performed in the absence of hormone replacement therapy, revealed elevated FSH at 25.34 IU/L (normal range: 3.5-12.5 IU/L) and elevated luteinizing hormone (29.6 IU/L; normal range: 2.4-12.6 IU/L). Her estradiol levels were decreased (15.2 pg/mL; normal range: 12.5-166 pg/mL). Despite the elevated FSH, the patient’s AMH level was also elevated (38.0 ng/mL; normal range: 1.58-13.5 ng/mL). Ultrasound examination showed more than 40 antral follicles up to 2 mm in size.

The patient delivered a healthy boy weighing 4070 g after frozen embryo transfer (FET) with hormone replacement therapy (HRT), IVM, intracytoplasmic sperm injection (ICSI), and preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A). One blastocyst remains for future use. No FSH priming or trigger was used.

	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

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

Resistant ovary syndrome is a rare endocrine disorder. Treating infertility in patients with ROS is a significant challenge for both patients and clinicians. We report a successful pregnancy and live birth achieved using IVM and PGT-A in a woman with ROS.

Keywords: Resistant ovarian syndrome, savage syndrome, fertility preservation, in vitro maturation, anovulatory infertility, oocyte cryopreservation, preimplantation genetic testing

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

წარმოგიდგინთ 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 მალუთეინიზირებელი ჰორმონის (LH) დონის მატება (29,6 მსე/მლ), ესტრადი ოლის 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 ასპირაცია 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\MPBS). 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.

საძიებო სიტყვები: რეზისტენტული საკვერცხეების სინდრომი (ROS), ინ ვიტრო ოოციტის მომწიფება (IVM), ემბრიონის გენეტიკური ტესტირება (PGT-A), მოიმწიფებელი კვერცხუჯრედი, ინტრაციტოპლაზმური ინიექცია (ICSI), ცოცხალი ნაყოფით მშობიარობა, გონადოტროპინების გარეშე სტიმულაცია

PERSONALIZED CONTROLLED OVARIAN STIMULATION

KUTIVADZE IVANE, MD,¹ AIVAZOVA ANA, MD¹, Gelava Bela²

¹ *Reproductologist, Gynecologist, GGRC, Tbilisi, Georgia*

² *Resident, Tbilisi, Georgia*

SUMMARY

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 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 needs, considering 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 practical approach to fertility treatment. However, it is essential 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.

Keywords: Personalized controlled ovarian stimulation, assisted reproductive technology, in vitro fertilization, ovarian reserve, gonadotropins, ovarian hyperstimulation syndrome, fertility treatment

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, როგორცაა 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, როგორცაა 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.

საძიებო სიტყვები: პერსონალიზებული კონტროლირებადი საკვერცხეების სტიმულაცია, დამხმარე რეპროდუქციული ტექნოლოგიები (ART), ინ ვიტრო განაყოფიერება (IVF), საკვერცხის რეზერვი, გართულებების რისკის მინიმიზაცია, ულტრაბგერითი მონიტორინგი, ჰორმონალური შეფასებები

DOUBLE VS SINGLE STIMULATION IN POOR PROGNOSIS PATIENTS

OLIKO MURGULIA MD, PhD

Gynecologist, Reproductologist at Georgian-German Reproduction Center, Tbilisi, Georgia

SUMMARY

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 the 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 a 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 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 of equivalent quality but that the second stimulation helped increase the proportion of patients with 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 who chose regular IVF was 7%, and only 17 patients who were not pregnant returned for a second stimulation after the first attempt 63 (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, transferred in a subsequent frozen embryo transfer cycle.

Keywords: DuoStim, IVF, poor prognosis, ovarian stimulation, euploid blastocyst, live birth rate, frozen embryo transfer

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.

საძიებო სიტყვები: ორმაგი სტიმულაცია, DuoStim, საკვერცხის სტიმულაცია, IVF, კვერცხუჯრედების ხარისხი, ეუპლოიდური ბლასტოცისტი, ცოცხალი ნაყოფით შობადობა

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

MGALOBESHVILI MANANA,¹ NAKAIDZE N. Prof.² KOPALIANI T.,¹ GHVALADZE A.¹

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

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

SUMMARY

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 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 exact instructions on how to prepare for sperm submission. Sperm quality was assessed using 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.

Keywords: Male infertility, sperm quality, age, retrospective study, spermogram, odds ratio, reproductive medicine

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, როგორცაა 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 ღვაწლით 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.

საძიებო სიტყვები: კაცის უნაყოფობა, სპერმის ხარისხი, ასაკობრივი ჯგუფები, უქმად ველური წყვილები, ცხოვრების სტილი, კვების ფაქტორები, რეტროსპექტიული ანალიზი

FERTILITY PRESERVATION IN MALE CANCER PATIENTS

KHELAIA ALEKSANDER, MD, PhD, Prof.

Associate Professor of European University, Tbilisi, Georgia

Board Member, EAU Section of Urologists in Office (ESUO), Arnhem, the Netherlands

National Center of Urology Tbilisi, Georgia

Georgian German Reproduction Center, Senior Andrologist, Tbilisi, Georgia

SUMMARY

The incidence of cancer diagnoses in children and young adolescents is on the rise. With advancements in treatment, an increasing number of young cancer survivors are reaching reproductive age. As a result, it has become crucial to discuss fertility preservation with these patients before beginning cancer treatment. Seventy-six per cent 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 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 years, and about 26% of them are younger than 20 years.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 years, accounting for 17% of all cancers occurring in men below that age.⁴ Every year in the 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%, 25% with Hodgkin's lymphoma, 57% with leukemia, and 33% with gastrointestinal malignancies.⁶ With Hodgkin's disease, semen abnormalities were detected in 47-67% of patients. There was 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 treatment option 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 concerning 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, a 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 largely depends 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, standard 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 tech-

niques (ART). Lack of information about fertility preservation—only 26% of oncologists and 38% of hematologists 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 an eightfold increase (from 8% to 68%) in the proportion of adolescents and young adult males who banked sperm 12 months after implementation.¹²

Sperm Cryopreservation and its Subsequent Utilization for Infertility Treatment—Pacey et al. reported the utilization rates of banked sperm as very low (<10%), and most samples were kept for many years without being used.¹³ “Safety time” for sperm DNA before attempting 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 There is no evidence to suggest that the offspring 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 mainly dependent 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 a patient’s fertility potential was secured, it helped them in the emotional battle against cancer.¹⁵

Keywords: Fertility preservation, cancer treatment, semen cryopreservation, spermatogenesis, radiation therapy, chemotherapy, young cancer survivors

REFERENCES

1. Schover LR, Lipshultz LI, et al. Knowledge and experience regarding cancer, infertility, and sperm banking in young male survivors. *J Clin Oncol*. 2002; 20: 1880-1889.
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: 611-617.
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: 2097-2105.
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: 611-617.
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 fertility preservation in males. *Fertil Steril.* 2011; 96: 286-290.
 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.
 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: 83-88.
 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.
 13. Pacey Monitoring fertility (semen analysis) by cancer survivors who banked sperm before cancer treatment. *Hum Reprod.* 2012; 27(11): 3132-3139.
 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): 266-273.
 15. Saito K, Suzuki K, Iwasaki A, Yumura Y, Kubota Y. Sperm cryopreservation before cancer chemotherapy helps in the emotional battle against cancer. *Cancer.* 2005; 104(3): 521-524.

შვილოსნობის შენარჩუნება ონკოლოგიური დიაგნოზის შემდეგ 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 ჰყავდეს შვილი. ასევე მრავალი პაციენტი აღნიშნავს, რომ ონკოლოგიასთან ბრძოლის გამოცდილება მათ უკეთეს მშობლად აქცევს! ონკოლოგიური დაავადებების აღრეული დიაგნოსტიკების და მკურნალობის მიღწევები განაპირობებს 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 გამოყენებული 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.

საძიებო სიტყვები: შვილოსნობის უნარის შენარჩუნება, ონკოლოგიური დაავადებები, სპერმატოგენეზი, სპერმის კრიოპრეზერვაცია, რეპროდუქციული მედიცინა, დამხმარე რეპროდუქციული ტექნოლოგიები, ემოციური ბრძოლა

პვერსი



AVERSI



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

KRISTESASHVILI JENARO, MD, PhD, Prof.,^{1,2} **KOBALADZE LEVAN**, MD, PhD, MPA,²
JIBLADZE ANA, resident^{2,3}

*Iv. Javakhishvili Tbilisi State University, Faculty of Medicine, Department of Obstetric, Gynecology and Reproductology, Tbilisi, Georgia
Center for Reproductive Medicine "Universe", Tbilisi, Georgia
Obstetrics and Gynecology of Tbilisi Medical Academy, Tbilisi, Georgia*

SUMMARY

The risk of gonadal malignancy varies according to the type of sex development disorder. It depends on the presence of the Y chromosome in the karyotype and the location of the 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 examinations. In 32 cases, gonadectomy was performed. A Histomorphological study of excised gonads was carried out. Based on conducted examinations, a complete form of 46,XY gonadal dysgenesis (Swyer syndrome) was identified in 3 cases, in 2 cases – a partial form of gonadal dysgenesis with a background of the Turner syndrome phenotype. The complete form of androgen insensitivity syndrome (CAIS) was diagnosed in 33 cases, and a 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 the 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 the birth of a healthy child was achieved with egg donation.

Keywords: Gonadal malignancy, Y chromosome, sex development disorder, gonadectomy, androgen insensitivity syndrome, reproductive prognosis, Swyer syndrome

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 a patient with CAIS at the age of 18, a seminoma of the intra-abdominal gonad has been detected, which is extremely rare. A 41-year-old patient with CAIS gonadoblastoma was diagnosed by histomorphological examination in the inguinal located gonad after gonadectomy.

In adolescent patients with female phenotype and PAIS with a high risk of gonadal malignancy, gonadectomy was performed immediately after diagnosis, regardless of gonadal localization, to prevent malignancy and to stop the 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 a 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. Patient management and reproductive prognosis are similar to the CAIS in such cases.

Conclusions: Timely and correct diagnosis and management of congenital sex development disorders is the most reliable approach to gonadal malignancy prevention. After that, it is possible to select adequate methods 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 essential not only for minimizing main complaints related to the reproductive system of patients (delayed sex development, amenorrhea, inadequate sexual development, infertility, etc.) but also for preventing 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 the 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 the karyotype.

MATERIALS AND METHODS

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

All patients underwent clinical, gynecological, hormonal, and ultrasound examinations. In 32 cases, gonadectomy was performed. Histomorphological study of excised gonads was carried out. Based on conducted examinations, a complete form of 46, XY gonadal dysgenesis (Swyer syndrome) was identified in 3 cases, in two instances – a partial form of gonadal dysgenesis with a background of the Turner syndrome phenotype. The complete form of androgen insensitivity syndrome (CAIS) was diagnosed in 33 cases, and a 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

All the adult participants and parents of adolescent individuals signed a written consent form.

RESULTS AND DISCUSSION

Among the patients with SDD under our observation, three were diagnosed with Swyer syndrome (a complete form of gonadal dysgenesis). The patients' ages corresponded to 15, 19, and 24.

All three patients were of the female phenotype and were of average height. No somatic anomalies or visceropathies were observed. In all cases, clinical and hormonal features characteristic of hypogonadotropic hypogonadism were established. The 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. As a result of the treatment, patients showed secondary sexual characteristics and an 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, two 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, and the clitoris was not sharply hyperplastic. Ultrasonographic examination revealed a streak uterus and unilateral streak gonad; on the other side, a gonad without follicles. In both cases, the karyotype was mosaic 45, X/46, and XY.

A diagnosis of mixed, partial gonadal dysgenesis was made. In such cases, taking into account the 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, and the uterus also grew. One patient tried to become pregnant through in vitro fertilization using an egg donation program after becoming sexually active, but two attempts were unsuccessful.

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

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

33 patients (12-28 years old) were diagnosed with a complete form of androgen insensitivity syndrome (CAIS), and eight patients (14-16 years old) with female phenotype were diagnosed with a 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 localizations were detected (localized intra-abdominally, inguinally, or at the thickness of the labia majora).

In all cases, hormonal parameters were typical for males, and the karyotype was consistent with the 46, XY male norm. Considering that the risk of gonadal malignancy in CAIS cases is low, patients with intra-abdominal and inguinal localizations underwent gonadectomy after puberty was completed. 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 a decrease in libido after gonadectomy. No changes in sexual function were detected after gonadectomy in patients under our observation. One patient postponed orchiectomy because she 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 the 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 the low risk of gonadal malignancy in patients with CAIS, considering rare cases, it is advisable to monitor intra-abdominally localized testes from the puberty period. 76

All patients with PAIS⁸, who were assessed as girls with female psychosexual disposition, were referred to us due to revealing the signs of masculinization during adolescence. As soon as the diagnosis was made, regardless of the 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, an 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 a 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 the 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 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 estrogen.

It is impossible to consider ovotesticular disorder as a single syndrome because there is no typical phenotype or karyotype characteristic for it. Thus, the presence of ovotestis is a determinant in diagnosis, which is established only by histomorphological study. Phenotypes may differ: 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 the development of modern reproductive technologies in the recent period, in individual cases, it is possible to consider the 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

The literature describes 12 cases of spontaneous pregnancy in patients with 46, XX ovotesticular SDD with a female phenotype.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 the ovotesticular disorder and female phenotype with 46, XX karyotype was diagnosed by diagnostic laparoscopy and gonadal biopsy, having an ovary on one side

and 77 ovotestes on the other side with signs of ovulation. Taking into account the patient's desire, it was planned to cryopreserve the eggs and subsequently use them in the surrogacy program, as the patient did not have a uterus, and only Müllerian derivatives were presented. Müllerian derivatives were excised during surgery.

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

CONCLUSION

- 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 the 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 a 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 the high risk of malignancy and to prevent the progression of masculinization in any location of the gonads. Feminizing genitoplastic surgery and estrogen replacement therapy are necessary to achieve feminization, improve quality of life, and prevent long-term complications. Reproductive prognosis is similar to complete forms of androgen insensitivity syndrome.
- Considering the 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 the testicle on the other side increases the chances of ovulation in the ovotestis. Comprehensive clinical polymorphism of patients with ovotesticular disorders requires an individualized approach in selecting the type of assisted reproductive technology, taking into account the anatomy of the gonads and internal genital organs.

REFERENCES

1. Ovidiu B, Marcu DR, Dan LD, Mischianu DL, Poiana CC, Camelia C, et al. The challenges of androgen insensitivity syndrome. *Arch Med Sci.* 2022; 18: 881-889.
2. Taylor H, Pal L, Seli E. Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 9th ed. *Wolters Kluwer;* 2020.
3. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA; LWPES Consensus Group; ESPE Consensus Group. Consensus statement on management of intersex disorders. *Arch Dis Child.* 2006; 91: 554-563.

4. Elsheikh M, Dunger D, Conway G, Wass J. Turner's syndrome in adulthood. *Endocr Rev.* 2002; 23(1): 120-140.
5. Salomskiene L, Andriuskeviciute I, Jurkeniene L, Sinkus A. The Lithuanian collection of 224 Turner syndrome patients. *Eur J Hum Genet.* 2005; 13(1): 147.
6. Gulia C, Baldassarra S, Zangari A, et al. Androgen insensitivity syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018; 22: 3873-3887.
7. Consortium on the Management of Disorders of Sex Development. Clinical guidelines for the management of disorders of sex development in childhood. *Intersex Society of North America;* 2006.
8. Cools M, Looijenga LH, Wolffenbuttel KP, T'Sjoen G. Managing the risk of germ cell tumourigenesis 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 intersex gonad: Old paths, new directions, moving frontiers. *Endocr Rev.* 2006; 27(5): 468-484.
10. Cools M, Stoop H, Kersemaekers AF, et al. Gonadoblastoma arising in undifferentiated gonadal tissue within dysgenetic gonads. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(6): 2404-2413.
11. Hoepffner W, Horn LC, Simon E, et al. Gonadoblastomas in 5 patients with 46, XY gonadal dysgenesis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2005; 113(4): 231-235.
12. El Moussaif N, Haddad NE, Iraqi N, Gaouzi A. 45, X/46, XY mosaicism: Report of five cases and clinical review. *Ann Endocrinol (Paris).* 2011; 72(3): 239-243. doi: 10.1016/j.ando.2011.04.004
13. Wolffenbuttel KP, Hersmus R, Stoop H, et al. Gonadal dysgenesis in disorders of sex development: Diagnosis and surgical management. *J Pediatr Urol.* 2016; 12: 411-416.
14. Batista RL, Costa EMF, Rodrigues ADS, et al. Androgen insensitivity syndrome: A review. *Arch Endocrinol Metab.* 2018; 62: 227-235.
15. Chen C, Chern S, Chen B, Wang W, Hwo Y. Hamartoma in pubertal patient with complete androgen insensitivity syndrome and R831X mutation of the androgen receptor gene. *Fertil Steril.* 2000; 74(1): 182-183.
16. Schultz BA, Roberts S, Rodgers A, Ataya K. Pregnancy in true hermaphrodites and all male offspring to date. *Obstet Gynecol.* 2009; 113: 534-536.
17. Domic M, Lin-Su K, Leibel N, et al. Report of fertility in a woman with predominantly 46, XY karyotype in a family with multiple disorders of sexual development. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 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 80 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 ღონაცია-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.

საძიებო სიტყვები: გონადების მალიგნიზაციის რისკი, სქესობრივი განვითარების დარღვევები (სგდ), Y ქრომოსომა, ანდროგენრეზისტენტობა, გონადექტომია, ჰორმონოთერაპია, რეპროდუქციული პროგნოზი

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

CHIKOBAVA NINO, MD, PhD

General Surgeon; Surgical Oncologist; Mammologist Georgian-German Reproduction Center, Tbilisi, Georgia

SUMMARY

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 nonpreservation group. However, there is a need for further research to understand better the long-term reproductive outcomes and potential risks associated with fertility preservation techniques in this population.

Keywords: Breast cancer, fertility preservation, reproductive outcomes, pregnancy rates, live birth rates, oocyte cryopreservation, embryo cryopreservation

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

სარძევე ჯირკვლის კიბო მეტად გავრცელებულია ქალებში და მისმა მკურნალობამ შეიძლება უარყოფითი ზეგავლენა მოახდინოს ქალის რეპროდუქციულ ფუნქციაზე. ამ პრობლემის გადასაჭრელად შემუშავებულია რეპროდუქციული ფუნქციის შენარჩუნების ტექნიკა, როგორც 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, როგორც ცაა 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 კვერცხუჯრედი დის დროს, ვიდრე არშენახულის. თუმცა, საჭიროა შემდგომი კვლევები ამ პოპულაციაში ფერტილობის შენარჩუნების ტექნიკასთან დაკავშირებული გრძელვადიანი რეპროდუქციული შედეგებისა და პოტენციური რისკების უკეთ გასარკვევად.

საძიებო სიტყვები: სარძევე ჯირკვლის კიბო, რეპროდუქციული ფუნქციის შენარჩუნება, კვერცხუჯრედის კრიოკონსერვაცია, ორსულობის მაჩვენებლები, ცოცხალი შობადობის მაჩვენებლები, სპონტანური აბორტი, ნაადრევი მშობიარობა

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

SARALI NIKOLOZ, MD, PhD

Obstetrician-Gynecologist, Onco-Surgeon, Georgian-German Reproduction Center, Tbilisi, Georgia

SUMMARY

Introduction: There is a growing interest worldwide, including in Georgia, in detecting and preventing contributory factors for the thyroid gland and reproductive tract malignancies during thyroid pathologies. The 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 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

A 44-year-old woman was admitted to the hospital with general weakness, an increase in abdominal size, pain and heaviness in the hypogastrium. The patient's medical history and clinical manifestations are suspected of a malignant ovarian tumor. Clinical-laboratory examinations were performed using MRI / IV contrast, abdominal ultrasound examination, chest radiography, laparocentesis CA-125, CEA, CA. Examinations revealed a Left ovarian mass of 15cm in size and a significant amount of free fluid in the abdominal and pelvic cavities. CA125-1,800 IU/L CEA and CA-19,9 IU/L. Evaluation of free ascitic fluid was performed, but malignant cells were not found.

SURGICAL TREATMENT

The decision was made to perform unilateral oophorectomy with express morphology intraoperatively. Morphological examination confirmed the diagnosis of “proliferative ovarian goiter”.

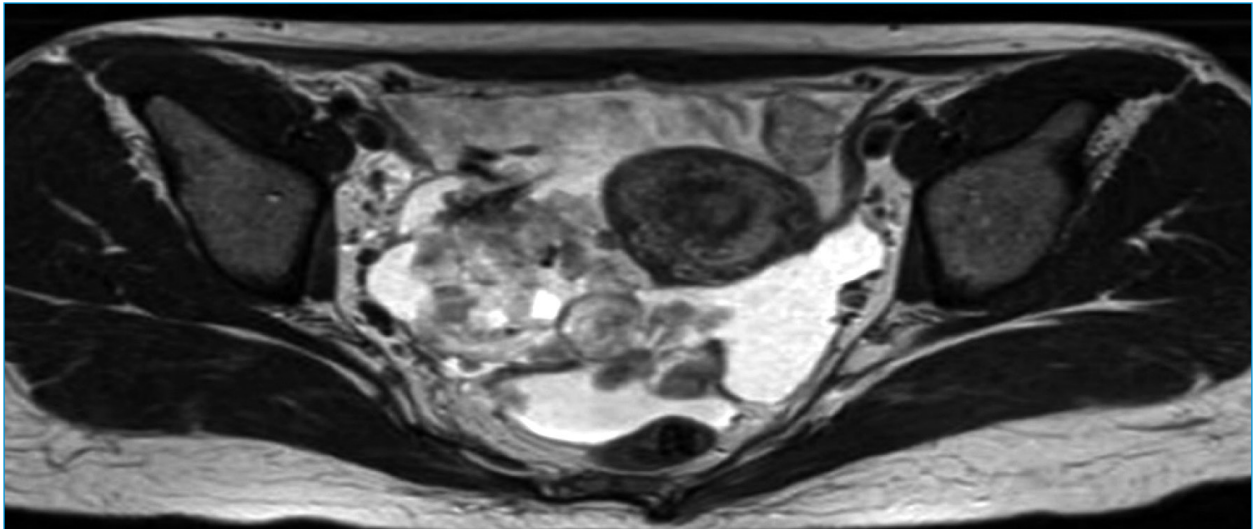
Result: Postoperative period – proceeded without complications, postoperatively under the supervision of an endocrinologist.

COMMENT

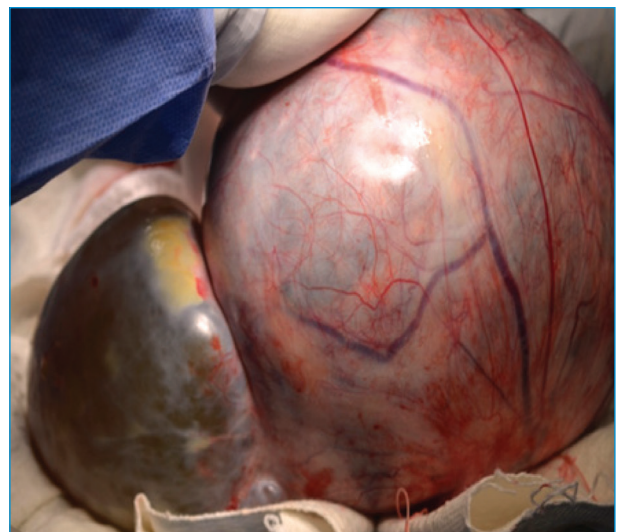
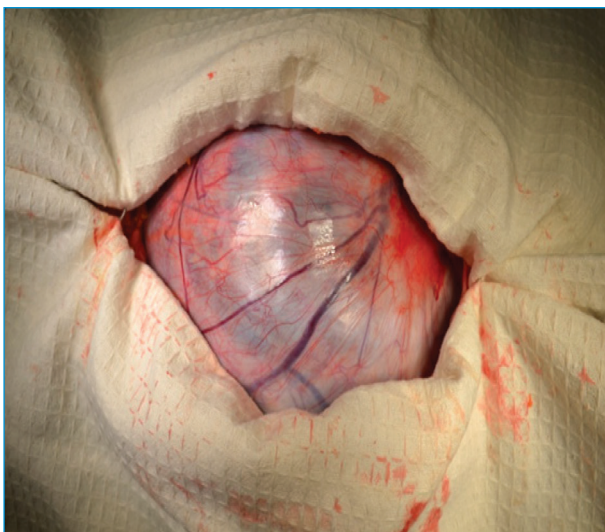
Unlike the most common types of teratoma, namely mature and immature subtypes, struma ovarii does not demonstrate lipid material on either CT or MRI. When struma ovarii are accompanied by foci of fatty tissue, they can be considered as areas of dermoid cyst associated with struma ovarii. In these circumstances,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

Keywords: Struma, ovarii

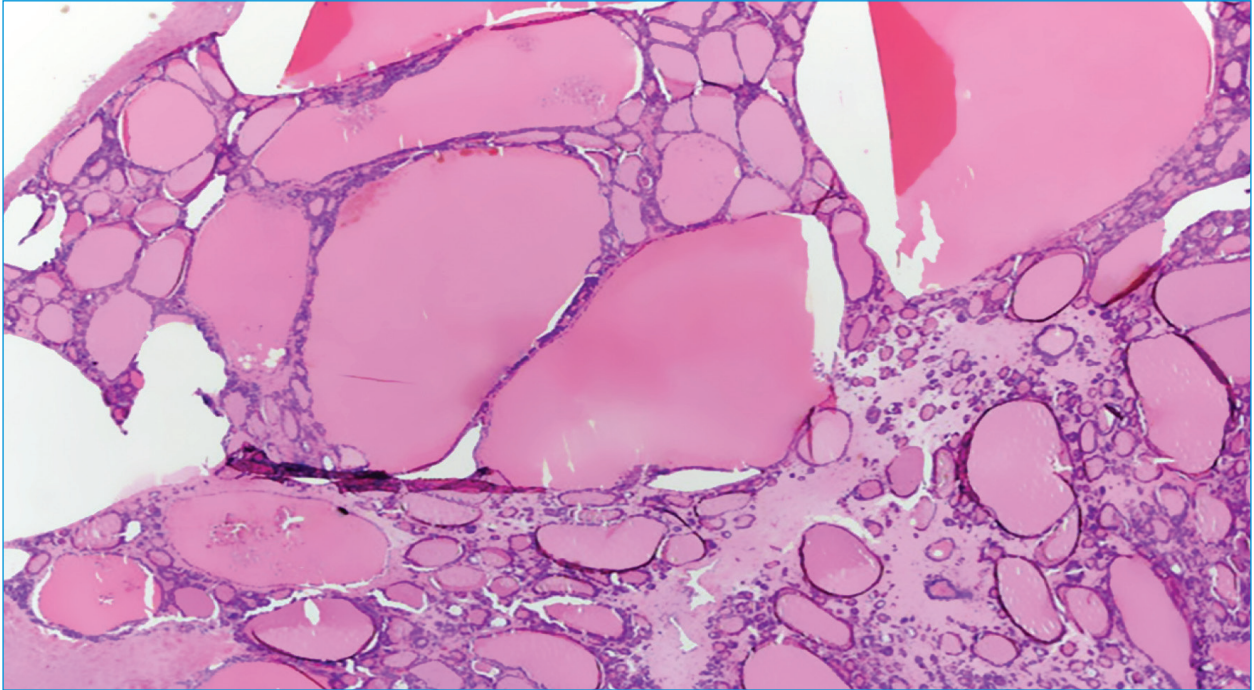
Remark: Full text is available at “sciencedirect.com” 2016



Picture 1. MRI scan with contrast.



Picture 2. Intraoperative images of ovarian mass. **Picture 3.** morphology “proliferative goiter.”



ენდოსკოპიური ქირურგიისა და ულტრაბერითი გამოკვლევის პრაქტიკული გამოყენება ქალის რეპროდუქციული კოტენციის შესაფასებლად და მასაუმჯობესებლად

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 მესამე ადგილს, ხოლო ქალთა საერთაშორისო სიკვდილიანობის მაჩვენებლების მიხედვით, ის, სამწუხაროდ, პირველ ადგილზეა. საშვილოსნოს ყელის სიმსივნეები უჩრდული 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 დაკლინიკური ნიშნებიდან

გამომდინარე, ეჭვი იქნა მი ტანილი საკვერცხის ავთვისებიან სიმსივნეზე. ჩატარდა კლინიკურ-ლაბორატორიული გამოკვლევები მრტ / ივ კონტრასტირებით, მუცლის დრუს ულტრაბგერითი გამოკვლევა, გულმკერდის რენტგენოგრაფია, ლაპაროცენტეზი CA-125, CEA, CA. კვლევებით გამოვლი ნდა მარცხენა საკვერცხის 15 სმ-ის წარმონაქმნი, ასევე მნიშვნელოვანი რაოდენობით თავისუფალი სითხე მუცლისა და მენჯის დრუებში. 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 პათო მორფოლოგიური 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 მო უმწიფებელი ქვეტიპებისგან განსხვავებით, struma ovarii-ის დროს არც კტ-ზე და არც მრტ-ზე არ ვლინდება ლიპიდური მასალა. როდესაც struma ovarii-ის თან ახლავს ცხი მოვანი ქსოვილის ფოკუსები, ისინი შეიძლება ჩაითვალოს დერმოიდული კისტის არეე ბად, რომლებიც ასოცირებულია struma ovarii-სთან. ასეთ შემთხვევებში, დერმოიდული კისტის არსებობა წარმოადგენს ძლიერ მინიშნებას struma ovarii-ზე.

საძიებო სიტყვები: ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებები, რეპროდუქციული ტრაქტის სიმსივნეები, სტრუმა ოვარი, ავთვისებიანი სიმსივნეები, ტრანსპრანტული გამოკვლევა, პათოლოგიური ანალიზი, ქალთა ონკოლოგიური დაავადებები

PLANNED OOCYTE CRYOPRESERVATION: CLINICAL AND PSYCHOSOCIAL ASPECTS

TSAFRIR AVI, MD

IVF unit, Shaare Zedek Medical Center Faculty of Medicine, Hebrew University, Jerusalem, Israel

SUMMARY

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 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.

Keywords: Oocyte cryopreservation, vitrification, IVF, reproductive age, planned oocyte cryopreservation, live-birth success, outcomes analysis

მოციტის გეგმიური კრიოკონსერვაცია: კლინიკური და ფსიქოლოგიური ასპექტები

IVF ლაბორატორიებში ვიტრიფიკაციის ტექნიკის დანერგვით კვერცხურედის კრიოკონსერვაცია გახდა კვერცხურედების კონსერვაციის ეფექტური მეთოდი მათი სამომავლო გამოყენებისთვის, განსაკუთრებით მოგვიანებით რეპროდუქციულ ასაკში. ეს პროცედურა შესაძლებლობას აძლევს ქალებს, გაზარდონ დაორსულების შანსები საკუთარი კვერცხურედების გამოყენებით მაშინ, როდესაც სხვაგვარად ასეთი შედეგის

მიღწევა იშვიათიან 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.

საძიებო სიტყვები: ვიტრიფიკაცია, კვერცხუჯრედის კრიოკონსერვაცია, რეპროდუქციული ასაკი, დაორსულების შანსები, გეგმიური კრიოკონსერვაცია (POC), ცოცხალი ნაყოფით მშობიარობა, ალტერნატიული საშუალებები

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

MANTSKAVA MAK, MD, PhD,^{1,2} **MOMTSELIDZE NANA**, PhD, Prof.^{4,5}

¹ *Head, Rheology and Diagnostic Analytical Services Laboratory of Ivane Beritashvili Experimental Center of Biomedicine, Tbilisi, Georgia*

² *Rector, Multidisciplinary Science High School, Tbilisi, Georgia*

³ *Senior Researcher, European University, Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia*

⁴ *Senior Researcher, Rheology and Diagnostic Analytical Services Laboratory of Ivane Beritashvili Experimental Center of Biomedicine, Tbilisi, Georgia*

⁵ *Head, Clinical Experimental Study Department of Multidisciplinary Science High School, UNIK-Kutaisi University, Kutaisi, Georgia*

SUMMARY

The survival rate of patients with a cancer diagnosis 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 secondary. The biomedical approach focuses on survival rate, but fertility is not considered an essential component of the management of women 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”, the possibility of achieving personal goals of any scale and difficulty exists. One of the parameters of the healthy emotional and socialization of a young nulliparous woman is the perspective and possibility of the birth of a child. A young woman who has oncological disorders in anamnesis has additional stress due to her thinking about fertility. Achieving the goal is associated with the type of cancer and its sensitivity to hormones and 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 biological substance flow such as blood, lymph, and plasma, rheological monitoring of patients with oncological disorders is necessary even before 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 to fulfil 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 in participating in the health care strategy for the socio-psychological protection of women with cancer, ensuring the choice of the proper 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 სიტყვების რეოლოგიური კვლევები, როგორცაა სისხლი, ლიმფა, პლაზმა და რეოლოგიური მონიტორინგი, აუცილებელია ქიმიოთერაპიის დაწყებამდე. თუ ონკოლოგიური დიაგნოზის მქონე პაციენტებში დარღვეულია რეოლოგიური სტატუსი (ფორმიანი 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: შვილოსნობის უნარი, რეოლოგიური სტატუსი, სისხლის ნაკადი.

საძიებო სიტყვები: შვილოსნობის უნარი, რეოლოგიური სტატუსი, ქიმიოთერაპია, ემბრიონი, ინ ვიტრო განაყოფიერება, ფსიქოლოგიური დაცვა



ThermoFisher
S C I E N T I F I C

About Company

„ABM LTD” is one of the rapidly growing and reliable companies on the Georgian market since 2011. The principal activity of the company is the implementation of advanced laboratory equipment, furniture, accessories, reagents, and consumables for research and diagnostic purposes, in the laboratory field.

The company offers customers a reliable partnership in IVF field, professional support and timely delivery of products. By cooperating with us, our clients can solve complex tasks efficiently with minimal costs. On the local market, ABM represents a worldwide well-known brand such as Thermo Fisher Scientific & Astec



Our Brands

A long-term and stable relationship with manufacturing companies allows us to offer our customers a wide range of products.

For already 6 years ABM has been representing Thermo Fisher Scientific in Georgia – a leading American company in the world that provides laboratory equipment, research, and diagnostic test systems.

ThermoFisher
S C I E N T I F I C

nunc[™]
The Com

AB applied
biosystems[™]

invitrogen[™]

f fisher
scientific
by Thermo Fisher Scientific

B • R • A • H • M • S

ion torrent
by Thermo Fisher Scientific

ONE LAMBDA

unity
lab services

ACRÖS
ORGANICS

Thermo Fisher Scientific in turn combines several different brands, including:

- Thermo Scientific
- Nunc
- Applied Biosystems
- Invitrogen
- Fisher Scientific
- BRAHMS
- Ion Torrent
- One Lambda
- Unity Lab Services
- Acros Organics



ONCOFERTILITY-INTERNATIONAL EXPERIENCE, MODERN ACHIEVEMENTS AND CHALLENGES

KIKVADZE NINO^{1,2} KOCHUASHVILI NINO^{1,2} GABUNIA LUIZA^{3,4} GRIGALASHVILI KETEVAN⁵

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

SUMMARY

Fertility preservation is a relatively new era in the reproductive discipline, which was developed 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, the 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 broad list of FP opportunities, this field still has some challenges. For example, in some cases, specific 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 50% successful sperm retrieval. However, male patients also face some challenges.

Apart from the current achievements, some exciting research areas could be used 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 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, etc. however, to overcome these difficulties, modern models of care (MOC) are being developed and refined, focusing on 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.

Keywords: Oncofertility, fertility preservation, achievements, challenges

ონკოფერტილობა-საერთაშორისო გამოცდილება, თანამედროვე მიღწევები 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. 96 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-რილიზინგ 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 დასაწერად, მართალია, ისინი საჭიროებენ სამომავლო კვლევებს, თუმცა ერთ-ერთ მათგანზე შეგვიძლია უკვე გავამახვილოთ ყურადღება. ეს განსაკუთრებით 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 სხვადასხვარეგიონშიმეტ-ნაკლებად მაინცვაწყლებით. ერთ-ერთისაყურადღებოსაკითხი 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- 97 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 მუან-გინეკოლოგი, თსსუ-ის პირველი საუნივერსიტეტო კლინიკის პერინატოლოგიის მიმართულების გინეკოლოგიის განყოფილების გამგე.

საძიებო სიტყვები: ონკოფერტილობა, ფერტილობის შენარჩუნება, კვერცხუჯრედის კრიოკონსერვაცია, ონკოლოგიური დიაგნოზი, რეპროდუქციული ფუნქცია, სპერმის ბიო-ბანკინგი, ინ ვიტრო გამეტოგენეზი.

MANAGEMENT OF CERVICAL GLANDULAR INTRAEPITHELIAL NEOPLASIAS OF IVF PATIENTS

NINO MUSERIDZE, MD, PhD, Prof.¹ JUGELI B., MD,¹ JUGELI M., MD, PhD²

¹ Georgian-German Reproduction Center, Tbilisi, Georgia

² Caraps Medline, Tbilisi, Georgia

SUMMARY

Introduction

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

AIM

Our study aimed to identify immunohistochemical diagnostic criteria for cervical glandular intraepithelial Neoplasias (CGIN), reveal malignancy risk, and observe 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 the 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 99 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 histological algorithm. p16 was positive in – 40% during CGIN3.

CONCLUSIONS

The results suggest that evaluating a cervical glandular intraepithelial neoplasia grade 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).

Keywords: Cervical glandular intraepithelial neoplasia, CGIN, immunohistochemistry, Ki-67, p16, CEA, in vitro fertilization.

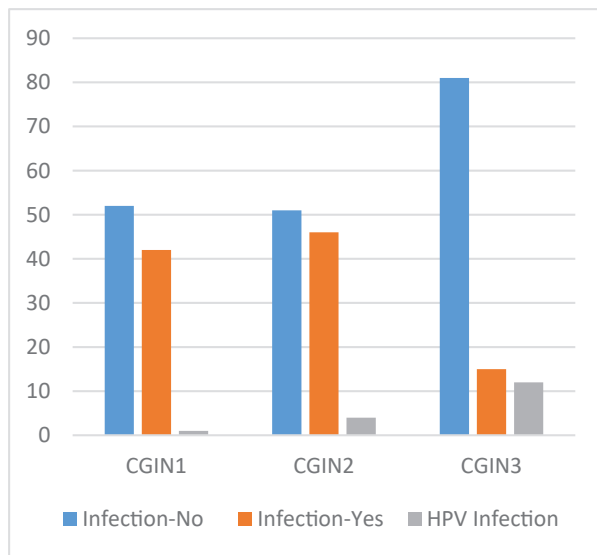


Fig. 1. Clinical Data

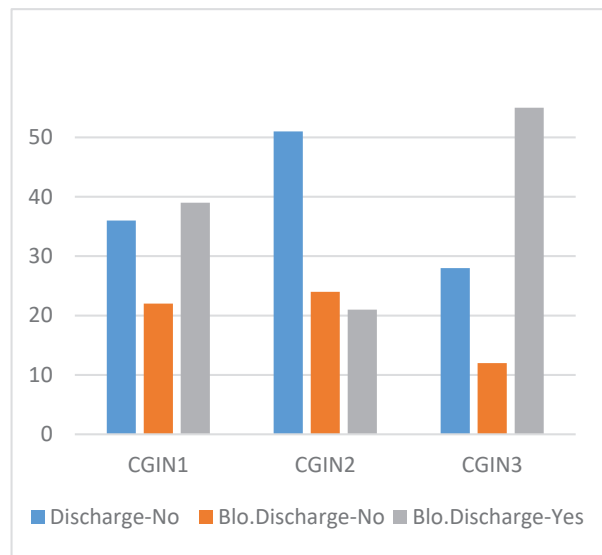
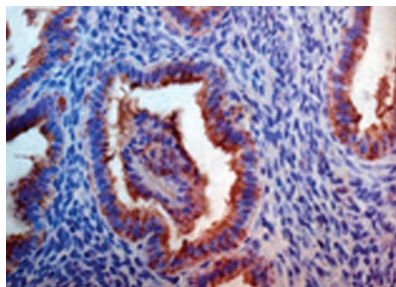
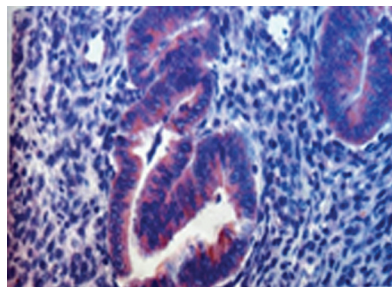


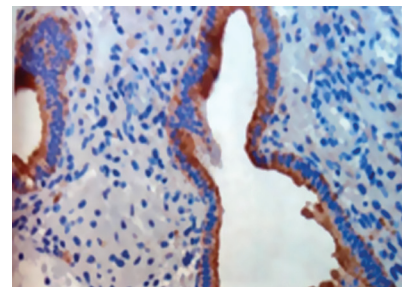
Fig. 2. Clinical complains



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

Table 1. Differential diagnostic criteria of atypical glandular cells.

ACKNOWLEDGEMENT

We would like to thank GGRC Georgian-German Reproductive Center, Caraps Medline, and Tbilisi State Medical University for their research opportunity, assistance, and support throughout the research period.

REFERENCES

1. Cameron RI, Maxwell P, Jenkins D, McCluggage WG. 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; 41(4): 313-321.
2. Bonds L, Baker P, Gup C, Shroyer KR. Immunohistochemical localization of cdc6 in squamous and glandular neoplasia of the uterine cervix. *Arch Pathol Lab Med*. 2002; 126(10): 1164-1168.
3. Brown LJR, Wells M. Cervical glandular atypia associated with squamous intraepithelial neoplasia: A premalignant lesion? *J Clin Pathol*. 1986; 39: 22-28.
4. 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; 417(6): 477-484.
5. Liao SY, Stanbridge EJ. Expressing MN/CA9 protein in Papanicolaou smears containing atypical glandular cells of undetermined significance is a diagnostic biomarker of cervical dysplasia and neoplasia. *Cancer*. 2000; 88(5): 1108-1121.
6. Riethdorf L, O’Connell JT, Riethdorf S, Cviko A, Crum CP. Differential expression of MUC2 and MUC5AC in benign and malignant glandular lesions of the cervix uteri. *Virchows Arch*. 2000; 37(4): 365-371.

7. Farley J, Gray K, Nycum L, Prentice M, Birrer MJ, Jakowlew SB. 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; 78(2): 113-122.

საშვილოსნოს ყელის ჯირკვლოვანი ინტრაეპითელური ნეოპლაზიების მართვის მენეჯმენტი ინ ვიტრო კაციენტებში

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 102 ხარისხის საშვილოსნოს ყელის ჯირკვლოვანი ინტრაეპითელური ნეოპლაზია – CGIN 2 და მაღალი ხარისხი – CGIN 3. შედეგები იმუნოჰისტოქიმიური გამოკვლევით დადგინდა, რომ ჯირკვლოვანი ეპითელიუმის ატიპიის ხარისხის ზრდის პარალელურად 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.

საძიებო სიტყვები: საშვილოსნოს ყელის ინტრაეპითელური ნეოპლაზია (CGIN), იმუნოჰისტოქიმია, მონოკლონური ანტისხეულები, ჰისტოლოგიური ალგორითმი, Ki-67, P16, ავთვისებიანი სიმსივნე

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

RICO ALAIN

*Senior Global Market Development Manager
Clinical Sequencing Solutions, Paris, France*

SUMMARY

Infertility is a global issue, and genomics can help to resolve it. In 2023, according to the 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 understand 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 tiny percentage of aneuploid embryos surviving until birth. In women of advanced maternal age, the rate of embryos with abnormal chromosomal status increases up to circa 80% at age 47. And the percentage of failed cycles follows the same trend, primarily due to failed implantation or miscarriage. Screening for abnormal chromosomal events is crucial in helping 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 study of cancer predisposition genes and fertility preservation in the context of cancer.

Keywords: Infertility, genomics, aneuploidies, preimplantation genetic testing, next-generation sequencing, reproductive health, cancer predisposition

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

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 პრევენტაციაში განხილულია რეპროდუქციული ჯანმრთელობის სფეროში გენეტიკური ტესტირების მნიშვნელობა უნაყოფობის, ასევე გენეტიკური დარღვევების ან კიბოს გადაცემის რისკის ძირეული მიზეზების დადგენაში. ანეუპლოიდია და სხვა ქრომოსომული აბერაციები ხშირია ემბრიონის ბლასტოცისტის 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.

საძიებო სიტყვები: პრეიმპლანტაციური გენეტიკური ტესტირება, უნაყოფობა, ანეუპლოიდია, ქრომოსომული აბერაციები, ბლასტოცისტის სტადია, რეპროდუქციული ჯანმრთელობა, ინ ვიტრო ციკლები

PHILOSOPHY OF SEXUAL AGING AND DYSFUNCTION

JUGHELI MADONA, MD, PhD, Prof.

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

SUMMARY

Sexual health is an essential part of general health, particularly in ageing men, women, and couples. It is determined by a complex interaction of the individual partners' biological, psychological, and sociocultural factors 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 and the medical and psychosocial history. Problems and resources of the couple are assessed by inviting both partners to the consultation. Various therapeutic strategies are now available, and all of them should be applied in the framework of a comprehensive therapeutic concept. This concept includes listening, information, and education in a respectful and accepting atmosphere. Medical interventions, ranging from systemic and local hormones to drugs interacting with sexual neurophysiology, may be indicated, as well as various psychosexual therapies. It's important to note that these therapies are not one-size-fits-all. They have to be tailored to the individual and the couple, ensuring that each patient receives the personalized care they deserve.

Keywords: Sexual health, ageing, biopsychosocial approach, sexual difficulties, therapeutic strategies, personalized care, psychosexual therapies

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 სოციო-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 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.

საძიებო სიტყვები: სექსუალური ჯანმრთელობა, ბიო-ფსიქო-სოციალური მიდგომა, ინტიმური ურთიერთობები, დიაგნოზი, მკურნალობის სტრატეგიები, ფსიქოსექსუალური თერაპია, სექსუალური პრობლემები

OVARIAN TISSUE CRYOPRESERVATION FOR ONCO GYNAECOLOGICAL PATIENTS

BIROL AYDIN, MD

Ovogene, Bratislava, Slovakia

SUMMARY

Ovarian Tissue Freezing: Is that an Emerging Option for Fertility Preservation? Ovarian tissue freezing (cryopreservation) is essential in 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 according to a particular protocol 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 is still not performed. The most important reason is that the procedure requires profound 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 the laparoscopic 108 methods. Follicle development, estrogen, and progesterone increase were detected with gonadotropin stimulation about 15 weeks after the operation. Hormonal activity in this first case continued for about ten months. Any condition that threatens the ovarian reserve and reduces the chances of future

fertility may be an indication of 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 been vital 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, cutting them in the right proportions, and storing them in special vials without any damage will increase the success of transplantation.

Keywords: Ovarian tissue freezing, fertility preservation, vitrification, oncological patients, ovarian transplantation, cryopreservation, primordial follicles

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, როგორცაა ტერნერის სინდრომი და საკვერცხის კეთილთვისებიანი დაავადებები, მაგალითად, ენდომეტრიოზი, რომლებიც საჭიროებს ქირურგიულ ჩარევას. იმისათვის, რომ საკვერცხის ქსოვილი წარმატებით გაიყინოს და გადღობის შემდეგ წარმატებული ტრანსპლანტაციისას ფუნქციონირებდეს, აუცილებელია მუშაობა სპეციალური პროტოკოლის მიხედვით. ტექნიკის სანდოობა 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.

საძიებო სიტყვები: კრიოკონსერვაცია, შვილოსნობის უნარის შენარჩუნება, ოვულაციის სტიმულაცია, ვიტრიფიკაცია, საკვერცხის ქსოვილის ტრანსპლანტაცია, გონადოტოქსიური მკურნალობა, ენდოკრინული ფუნქციის აღდგენა

LL Group

ONLY THE HIGHEST



LLGroup LTD is a pharmaceutical distributor company that was established in 2010 in Tbilisi. LLGroup LTD is a licensed distributor of medical pharmaceuticals including prescription and OTC products and natural health products. From 2010 LLGroup actively imports and distributes products as follows:

PHARMACEUTICAL PRODUCTS:



Injectable;



Suppositories;



Tablets/Capsules.



Food supplements.

LLGroup LTD has significant capabilities to provide end-to-end service to international partners looking to expand their business in Georgia.

Working groups are: **Gynecology, Reproductology, Urology, Andrology, Gastroenterology, and lately added - pediatric line.**

QUALITY PRODUCTS!

LLGroup is an exclusive distributor of Lenus Pharma products:
the 1st study proven fertility pills- Profertil and Profertil Female.



With all employees working together as a single team, the company strives to develop pharmaceutical and healthcare industry by continuing to launch products that meet market needs and better serve its partners and customers.

OUR COMPETITIVE ADVANTAGES ARE:

- Satisfied existing customers and strong reputation;
- Close business network in leading company shareholders and executive team;
- Highly qualified and motivated team.

LLGROUP PRODUCTS CAN BE FOUND IN THE FOLLOWING PLACES:



PHARMACY

Vazha-Pshavela ave. N7
Tbilisi, Georgia
T: 032 223 81 07
+995 599 900 347



WEB-SITE

www.llgroup.ge
www.profertil.ge



FACEBOOK

www.llgroup.ge
LLGroup - ელელგრუპი

GONADOTOXICITY OF ONCOLOGICAL TREATMENT AND GONADOTOXIC PROTECTION

HALASKA MICHAEL, MD, PhD, Prof.

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

SUMMARY

Cancer itself and oncological treatment have an impact on ovarian function. Several effects have been described apart from 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 effects. 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. The 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.

Keywords: Ovarian function, oncological treatment, chemotherapy effects, GnRH agonist, radiation exposure, ovarian follicles, gonadal shielding

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-რილიზინგ 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.

საძიებო სიტყვები: კიბოს საწინააღმდეგო თერაპია, საკვერცხეების ფუნქცია, ჰორმონალური ბალანსი, ქიმიოთერაპია, სხივური თერაპია, გონადოტროპინ-რილიზინგ ჰორმონი, აღნეუსექტომია

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

MARIAMIDZE ELENE, MD

Todua Clinic Department of Oncology and Hematology, Tbilisi, Georgia

SUMMARY

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 of completing family plans. Although fertility preservation guidelines exist, we know from global surveys that 40-50% of practising oncologists from LMICs (Low- and middle-income countries) 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 massive 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. Current work will aim to increase awareness and answer hot topics related to fertility preservation strategies from an oncologist’s perspective.

Our teams’ and associates’ last two works have been highlighted globally recently. 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.

Six 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 0.96, 95% CI 0.75 – 1.24, p=0.781). Our results strengthen the evidence that having a pregnancy in women with a 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. At the same time, no differences between the pregnant and non-pregnant cohort resulted if a pregnancy occurs later after breast cancer healing.

Keywords: Fertility preservation, breast cancer, oncologist perspective, ESMO guidelines, hormone receptor-positive, pregnancy safety, post-treatment outcomes

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

რეზიუმე

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 უგულვებლყოფა 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 განმარტებული კვლევა, რომელიც ასევე უსვამს ხაზს ფუნქციონირების 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“.

გამოყვნილი 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 0.96, 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, ისე 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.

საძიებო სიტყვები: ფერტილობის შენარჩუნება, ძუძუს კიბო, ონკოლოგის ხედვა, ESMO გაიდლაინები, ჰორმონ რეცეპტორ-დადებითი, ფენმძიმობის უსაფრთხოება, მკურნალობის შემდგომი შედეგები

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

KVIRKVELIA EKA, Prof.

Resident of Reproductology Zhordania, Tbilisi, Georgia

Khomasuridze Institute of Reproductology, Tbilisi, Georgia

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 significant effect of the treatment of cancer and other severe 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 rapid development of this field in clinical practice, yet with limited data on outcomes, has led to the need to evaluate the underpinning evidence and develop 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 fertility, 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 recommends 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

Keywords: Fertility preservation, gonadotoxic treatments, oocyte vitrification, ovarian tissue cryopreservation, post-pubertal women, cancer survivors, ESHRE guideline

REFERENCES

1. Fertility and reproductive hormone preservation: an overview of care before 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 კაცინტების ფერტილობის შენარჩუნების ESHRE/ESMO გაიდლაინების განხილვა

შესავალი რეპროდუქციული ფუნქცია შესაძლოა სამუდამოდ დაირღვეს სხვადასხვა დაავადების, გენდერის აფირმაციისა თუ კიბოს მკურნალობის ფონზე. გონადოტოქსიური მკურნალობა მოიცავს ქიმიოთერაპიას, რადიაციულ თერაპიასა და ქირურგიულ რეზექციებს (დაავადებების მკურნალობის ან გენდერის აფირმაციისათვის). თუმცა, შესაბამისი წინასწარი მომზადების დაგეგმვითა 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-119 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 კლინიკისტიების ასისტირებისა და უსაფრთხო და ეფექტური იმპლემენტაციისთვის. მაილდინში 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. ეს 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

საძიებო სიტყვები: ფერტილობის პრეზერვაცია, გონადოტოქსიური მკურნალობა, ოოციტების ვიტრიფიკაცია, ოვარიული ქსოვილის კრიოპრეზერვაცია, პოსტპუბერტული ქალები, კიბოს გადატანილი პაციენტები, ESHRE-ის გაიდლაინი

FERTILITY SPARING IN CERVICAL CANCER – UPDATE 2023

RENE LAKY, Prof.

Division of Gynecology Medical University of Graz, Austria

SUMMARY

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 are ≤ 45 years old. Combined with a trend towards delayed childbearing, many of these women may desire to preserve their fertility at the time of cancer diagnosis. This research aims 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.

Keywords: Cervical cancer, fertility-sparing, invasive cancer, treatment options, ESGO guidelines, ESTRO guidelines, women's health

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.

საძიებო სიტყვები: სარშვილოსნოს ყელის კიბო, ქალები, შვილოსნობის უნარი, ინვაზიური კიბო, მართვის სტრატეგიები, ESGO/ESTRO/ESP გაიდლაინები, შვილის გაჩენის ტენდენცია

IMPORTANCE OF FERTILITY PRESERVATION IN CANCER PATIENTS

LAVRINOVICH OLGA, MD, KARITCKIY A. P. N., Petrov N.
National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

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%. However, according to foreign publications, less than 50% of oncologists discuss with patients of reproductive age the risks of infertility as a side effect 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. 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 the clinical situation correctly, recommend the ART methods in time, determine the follow-up period, and assess the persistence of cancer remission to decide on the timing and method of achieving pregnancy.

Modern medicine urgently needs to develop legal support, clinical recommendations, and algorithms for the interaction of specialists and increase doctors' awareness of innovative ART methods and the safety of their use for cancer patients.

Keywords: oncofertility, cancer treatment, fertility preservation, gonadotoxicity, assisted reproductive technology (ART), reproductive health, cancer survivorship

REFERENCES

1. Keegan THM, Ries LAG, Barr RD, Geiger AM, Vollmer Dahlke D, Pollock BH, Bleyer WA. Comparison of cancer survival trends in adolescents and young adults in the United States with those in children and older adults. *Cancer*. 2016; 122(7): 1009-1016. 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. *Psychooncology*. 2017; 27(3): 748-756. doi:10.1002/pon.4518.
3. Ussher JM, Parton C, Perz J. Need for information, honesty and respect: Patient perspectives on healthcare professionals' communication about cancer and fertility. *Reprod Health*. 2018; 15(2).

შვილოსნობის უნარის შენარჩუნება კიბოს მქონე პაციენტებში

ავთვისებიანი სიმსივნეების სიხშირის ზრდის მიუხედავად, დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის 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 ავადმჯობელებს 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 გონადოტოქსიკური 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 ონკოფერტილობის 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 გონადოტოქსიკურ 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.

საძიებო სიტყვები: ონკოფერტილობა, ავთვისებიანი სიმსივნე, რეპროდუქციული ფუნქცია, გონადოტოქსიკური მკურნალობა, კრიოკონსერვაცია, დახმარებითი რეპროდუქციული ტექნოლოგიები (ART), ონკოლოგი და რეპროდუქტოლოგი

IVM OPPORTUNITIES, REALITIES AND PERSPECTIVES IN ART

OSEPAISHVILI MAKHA, MD, PhD, KORNILOV NIKOLAY, MD, PhD

Clinic of Reproduction and Genetics "Next Generation Clinic", Saint-Petersburg, Russia

SUMMARY

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 experiences 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 the in vitro maturation of immature oocyte-cumulus complexes (OCCs) derived from antral follicles. Michel De Vos 2016.10

The evolution of positive outcomes of the IVM technique is as follows:

1991 Cha KY4 – the first live birth of a child after laparoscopically obtained oocytes from antral follicles and IVM; 1994 Thompson JG11 – the first live birth in a patient with PCOS; 2021 N. Kornilov et al.13 the first live birth in Russia in a patient with resistant ovarian syndrome; 2020 Grynberg M7 – 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 to reduce the risk of OHSS. Further, the IVM method has been used as a part of work with oncological patients 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 clearly defined it and described its possible variations. According to the author, the authentic and original IVM technique does not involve the use of gonadotropins and an ovulation trigger. As a result of the 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 the priming of follicles with small doses of FSH but excludes the use of an ovulation trigger and denudation of the obtained oocytes. Another option, which many people today mistakenly call the IVM method, is OCC obtained due to traditional COH, which was denudated and evaluated as immature, and an attempt was made to mature these oocytes in vitro. The most correct method should be called Rescue IVM.¹⁰ 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, and 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. However, the OTO-IVM method is still experimental 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.¹²

OUR EXPERIENCE

We have experience working with all groups of patients to whom 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.

CONCLUSIONS

1. The IVM technique's actual value is its ability to carry out an emergency sampling of immature oocytes on any day of the patient's cycle without using gonadotropins and an ovu-

lation 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 cryopreservate oocytes for patients with malignant and borderline ovarian tumors without the risk of contamination by cancer cells in the future, unlike the cryopreservation method of ovarian tissue.
4. The technique requires specific skills and professional ability to puncture antral follicles with a diameter of 3-5 mm. We assume that the technical complexity induces specialists to carry out priming with gonadotropins to increase the diameter of the follicles by more than 10 mm, which significantly 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 the 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, Mayeur Le Bras A, Hesters L, Gallot V, Frydman N. 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, Smitz 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 syn-

- drome following in vitro maturation of oocytes. *J Ovarian Res.* 2016; 9: 54.
10. Michel De Vos, Smits J, Thompson JG, Gilchrist RB. The definition of IVM is clear—variations need defining. *Hum Reprod.* 2016; 31(11): 2411-2415.
 11. Trounson A, Wood C, Kausche A. In vitro maturation and the fertilization and developmental competence of oocytes recovered from untreated polycystic ovarian patients. *Fertil Steril.* 1994; 62: 353-362.
 12. Vuong L, et al. Outcomes of clinical in vitro maturation programs for treating infertility in hyper responders: a systematic review. *Fertil Steril.* April 2023.
 13. Kornilov NV, et al. Live birth in a woman with resistant ovary syndrome after in vitro oocyte maturation and preimplantation genetic testing for aneuploidy. *J Assist Reprod Genet.* June 2021.

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 ოოციტების 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.

საძიებო სიტყვები: IVM, ინ ვიტრო მომწიფება, უნაყოფობა, კიბოს პაციენტები, ოოციტების კონსერვაცია, რეპროდუქციული ტექნოლოგიები, ART პრაქტიკა

THE CONTRIBUTION OF NEXT GENERATION SEQUENCING TECHNOLOGIES TO FEMALE INFERTILITY

AKTUNA SÜLEYMAN, Prof.

*Mikrogen Genetic Diagnosing Laboratory, Yüksek İhtisas University Faculty of Medicine
Department of Medical Genetics, Turkey*

SUMMARY

Discoveries in Genomics, like Next Generation Sequencing (NGS), have elevated the reproductive genetics field. NGS can interrogate hundreds to thousands more genes than its predecessor technologies cost-effectively. This allowed the 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 a heterogeneous condition, and it is difficult to define a single genetic cause. Sex chromosome abnormalities and several single-gene mutations have been described as the causative of female fertility. Conditions related to hypogonadotropic hypogonadism, premature ovarian insufficiency, disorders of sex development, oocyte maturation defects, endometriosis, and polycystic ovarian syndrome were responsible for female infertility. Ovarian dysfunction is the most common cause of female infertility.

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

We developed a next-generation sequencing (NGS) gene panel consisting of 36 genes which link to female infertility. Genes were included based on Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) and literature data. 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 into four etiological groups, and the panel included 36 genes associated with female infertility, as demonstrated in Table 1.

According to the manufacturer’s instructions, genomic DNA was isolated from peripheral blood samples using the QIAamp DNA Blood Mini kit (Qiagen GmbH, Hilden, Germany). Targeted NGS panel library preparation was performed with the Qiaseq Library preparation kit (Qiagen GmbH, Hilden, Germany). Following the manufacturer’s instructions, sequencing was performed on a MiSeq or Novaseq (Illumina, San Diego, CA). 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).

Table 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

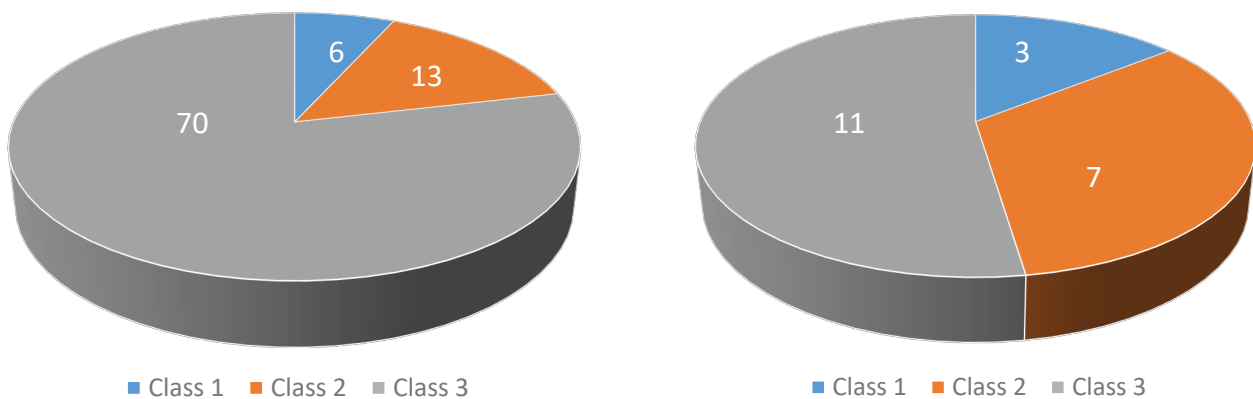
RESULTS

187 infertile females were screened using a targeted NGS panel. No variant associated with phenotype was detected in 110 cases. A total of 89 variants were detected in the other 77 cases, including 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 the other 18 cases, including 3 class1 variants, 7 class2 variants, and 11 class3 variants presented in Figure 1B.

Female Infertility Variant Classifications B. WES Female Infertility Variant Classifications

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



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

Due to heterogenous etiology, pinpointing a target gene is not easy. Thus, targeted NGS panels as expanded as WES are required for variant detection.

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

Keywords: Next Generation Sequencing, female infertility, genetic variants, targeted NGS panel, Whole Exome Sequencing, pathogenic variants, reproductive genetics

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 დაასვე გამოირჩევა ხარჯთეფექტურობითაც. აღნიშნული საშუალებას ვვაძლევს გამოვიყენოთ NGS განსაკუთრებით იშვიათი დაავადების სკრინინგისთვის, ანუ უპლოიდიის 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, საკვერცხეების 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.

საძიებო სიტყვები: გენომი, სექვენირება, უნაყოფობა, NGS ტექნოლოგია, გენეტიკური სკრინინგი, PGT-A, ქალის უნაყოფობის პანელი

“

The science of today is the technology of tomorrow.

Edward Teller



ABOUT US



180 employees
7 countries
12 offices

ELTA 90 MG Georgia is part of the ELTA 90 international group of companies. The foundation was laid in 1999 in Bulgaria, where the first company was founded, followed by Romania, Serbia, North Macedonia, Bosnia and Herzegovina, Georgia and Greece.

OUR FOCUS



The main activity of our company is the distribution of laboratory equipment, reagents, consumables, specialized diagnostic and research tests, laboratory furniture. The main focus of our activity is the distribution of equipment and reagents related to highly specialized activities such as NGS, in vitro fertilization, molecular genetic research. We are fully committed to the idea of offering our customers complete solutions in the field of immunology, clinical laboratory, microbiology, virology, rapid diagnostics.



OUR VISION



The main driving factor in our development has always been the innovations in science and diagnostics. Building on the foundation we have from traditional products in the laboratory furniture and equipment market, we have always sought to add and expand our portfolio with innovative products of exceptional value to the patient and the laboratory.



OUR BRANDS



The confidence that we offer high-quality brands on the market is a consequence of long-standing partner relationships with companies such as Illumina, PHCBI, Nikon Instruments, Eppendorf, Ratiolab, Cruma, Biovendo, Omixon, Yourgenhealth, Dibimed (Kitazato), Quantum-SI, Veroxlabs, Lifotronic, CalibreScientific, Vitromed, Gynemed, KWScientific, VWR, ABL, CubeDX, JRI.

OUR PORTFOLIO



Clinical and research equipment



Diagnostic and research tests



Microbiology



Reagents for clinical laboratory



IVF products



Rapid Diagnostic



Laboratory furniture



Specialized reagents



Plastic consumables

THE CONTRIBUTION OF NEXT GENERATION SEQUENCING TECHNOLOGIES TO FEMALE INFERTILITY

BALTACI VOLKAN, Prof.

*Mikrogen Genetic Diagnosing Laboratory Yüksek İhtisas University Faculty of Medicine
Department of Medical Genetics, Turkey*

*Diagnostic Value of Multi-gene Panels for Hereditary Breast and Ovarian Cancer (Hboc)
Diagnosis*

SUMMARY

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 a 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 panel test results and clinical data of 50 patients were collected retrospectively. Sequencing was done by NGS using primers covering exon/exon-intron junctions in the Breast Cancer Panel (93 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, CBF, 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, TGFB1, 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 and 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-making and counseling due to the high rate of VUS variant detection with multiple gene panels, new studies are needed to better define variants.

Keywords: BRCA1/2, multi-gene panel, hereditary breast cancer, ovarian cancer, genetic counseling, variants of uncertain significance, next-generation sequencing

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 პანელის 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 136 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 პანელის გამოყენებით გენეტიკური

ეტიოლოგიის დადგენის კლინიკურ მნიშვნელობას პაციენტის შემდგომი დაკვირვების, ოჯახის წევრების სკრინინგისა და გენეტიკური კონსულტაციის თვალსაზრისით.
საძიებო სიტყვები: HBOC, BRCA1/2, მულტიგენური პანელი, სკრინინგი, პათოგენური ვარიანტები, გენეტიკური ეტიოლოგია, კიბოს მიდრეკილება

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

**AIZER ADVA,^{1,2} MEIRAV NOACH-HIRSH,¹ DRATVIMAN-STOROBINSKY OLGA,¹
CHEN SHIMON,¹ HOSHEN RONI,² 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

SUMMARY

Background: The re-expansion of the frozen-thawed blastocyst is a significant indicator of its viability and implantation potential. Our study suggests that pre-vitrification artificial shrinkage/collapse is linked to blastocyst post-warming performance and implantation potential. We could define re-expansion magnitude and speed using a time-lapse system to record multiple time points and develop an accurate method for calculating two-dimensional embryo areas. Our findings, which compare the blastocyst re-expansion speed with or without artificial collapse (AC), provide valuable insights into its practical benefits. Furthermore, we have evaluated the correlation between thawed blastocyst morphokinetic and pre-vitrified manipulation to blastocyst implantation potential, opening up new avenues for future research in this area.

METHODS

Quantitative measurements determining the re-expansion magnitude and kinetics were performed with utmost precision using a combination of digital geometry tools and a time-lapse system. Vitrified-warmed blastocyst transfer cycles were meticulously divided into two groups according to pre-vitrified manipulations, i.e., Control and Post-AC. Blastocysts were monitored with great care for at least 2 hours post-thawing. Re-expansion magnitude was calculated with exactitude by accurately measuring the collapsed blastocyst area divided by the area of the inner border of the zona pellucida. In contrast, the speed was calculated with meticulous attention to detail by the mean difference in the area measured in a 17-minute 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 most considerable 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 than the control (4.59% vs 2.89% $P=0.034$). Finally, the AC group achieved a 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 an average re-expansion speed rate higher than 3.39% resulted in a non-significantly higher ongoing pregnancy rate.

CONCLUSIONS

Our study demonstrates AC's benefits before freezing thawed blastocyst expansion and implantation potential.

Keywords: Blastocyst, re-expansion, artificial collapse, vitrification, implantation potential, time-lapse system, morphokinetics

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

გაყინულ-გამოლღობილი 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 გალღობის 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 გამოლღობილი ბლასტოციტის მორფოკინეტიკასა და მის იმპლანტაციურ პოტენციალს შორის ვიტრიფიკაციამდე. ჩვენი კვლევა აჩვენებს გაყინვამდე ჩატარებული AC-ის სარგებელს გამლღვალი ბლასტოციტის გაფართოებისა და იმპლანტაციური პოტენციალის შენარჩუნების თვალსაზრისით.

საძიებო სიტყვები: მორფოკინეტიკური ანალიზი, ბლასტოციტი, გაყინვა/გამოლღვა, ცხოვრებისუნარიანობა, იმპლანტაციური პოტენციალი, როდესაც შეკუმშვა/კოლაფსი (AC), „თაიმ-ლაპს“ სისტემა

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

GIRSH ELIEZER, PhD

*Senior Clinical Embryologist, IVF Lab Director (Emeritus) Andro-lab Director, IsraelELNAT
Reproduction – Founder & CEO, IsraelRefaelCare – Cofounder & Embryology Director,
IsraelDiaperClean – Founder & CTO, IsraelBarzilai Medical Center Cryobank, Ashkelon, Israel*

SUMMARY

Optimal ovarian tissue cryopreservation.

We can find out that an essential part of the oncologic patients is at the reproductive age. Female fertility preservation could be performed using oocytes, zygotes, embryos, or ovarian tissue cryopreservation before treatment. 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 the most vulnerable organ compared to other organs in the direct effect of radiotherapy and chemotherapy.

Alkylating agents, such as cyclophosphamide, induce apoptosis in follicles rather than activate the growth of this quiescent follicle population, resulting in loss of ovarian reserve. The ovarian stroma and vasculature are also targets, and women after chemotherapy have 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, and focal fibrosis of the ovarian cortex.

The female onco-patient population includes pre-pubertal and post-pubertal women. We must remember that we are not just trying to cure cancer; we are trying to realize our dreams of having children. Preserving fertility potential is an essential component of treatment. Various fertility protection and preservation strategies are available, such as cryopreservation of mature oocytes, embryos, and primordial follicles in the case of ovarian tissue. The advantages of ovarian tissue cryopreservation include many primordial follicles surviving freezing/thawing, being well-adapted to children, preventing mutagenic effects of chemotherapy, and producing many

cycles of mature oocytes after grafting. Since 2019, ovarian tissue preservation has been declared 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, and disorganized chromatin (necrosis) after the vitrification protocol. Slow freezing for ovarian tissue cryopreservation is superior to vitrification regarding follicle survival (primordial follicular count) and growth (proliferation and angiogenesis). There has been no delivery reported with vitrified ovarian tissue until now.

Keywords: Fertility preservation, ovarian tissue cryopreservation, cancer patients, vitrification, slow freezing, primordial follicles, oncologic treatment

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 დაწყებამდეთი დაწყების, ზიგოტის, ემბრიონის ან საკვერცხის ქსოვილის კრიოკონსერვაციით.

კრიოკონსერვაციის ჩვენებები შესაძლოა დაიყოს ორ დიდ ჯგუფად: კიბოს მქონე პაციენტები (ქიმიოთერაპიამდე, მენჯის დრუს 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. მაალკილირებელი საშუალება, როგორცაა ციკლოფოფამიდი, 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, როგორცაა 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, როგორცაა შვილების ყოლა. შვილოსნობის უნარის შენარჩუნება მკურნალობის მნიშვნელოვანი კომპონენტია.

ამჟამად ხელმისაწვდომია ფერტილურობის დაცვისა და შენარჩუნების სხვადასხვა სახის სტრატეგია, როგორცაა მომწიფებული ოოციტების, ემბრიონის, ხოლო საკვერცხის ქსოვილის შემთხვევაში პრიმორდიული ფოლიკულების კრიოკონსერვაცია. საკვერცხის ქსოვილის კრიოკონსერვაციის უპირატესობებია: გაყინვა/გაღობით 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 არაექსპერიმენტალურად. 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 მიკროსკოპით ვლინდება ცუდად შენარჩუნებული ორგანელები, დიდი ზომის ვაკუოლები ციტოპლაზმაში, აშრეება, 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.

საძიებო სიტყვები: ფერტილობის შენარჩუნება, საკვერცხის ქსოვილის კრიოკონსერვაცია, კიბოს პაციენტები, ვიტრიფიკაცია, ნელი გაყინვა, პრიმორდიული ფოლიკულები, ონკოლოგიური მკურნალობა

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

NADIRASHVILI LASHA, PAVLOVA MARINA, MD, NIZHARADZE NIA, KAZARINOV VENIAMIN
Embryology Department, Georgian-German Reproduction Center, Tbilisi, Georgia

SUMMARY

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 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 prematurely discarding 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 identifying more usable embryos per the in vitro fertilization (IVF) cycle. This approach is particularly advantageous for patients with limited numbers or lower-quality blastocysts, providing enhanced prospects for successful pregnancies.

Keywords: 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.^{1, 2, 3, 4, 5, 6} Furthermore, advance-

ments 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.^{7, 8, 9, 10, 11, 12, 13}

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.^{14, 15, 16, 17, 18, 19} Early studies suggested lower pregnancy and live birth rates for day 7 blastocyst transfer, leading to a reluctance to culture embryos beyond day 6.^{20, 21} 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.¹⁹

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.^{22, 23, 24, 25, 26} Additionally, the balance between optimizing the number of usable blastocysts and the risk of discarding potentially viable embryos needs to be addressed.²⁷

This review article explores 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 vital 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.

RESULTS

Association Between Embryo Euploidy and Biopsy Time

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

Day 7 blastocysts have a significantly lower euploidy rate than 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.

„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.

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

The study considered the impact of biopsy timing on blastocyst development and aneuploidy rates. Among the 1730 biopsied blastocysts, there were differences in euploidy rates based on the biopsy day. 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 biopsy timing 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, $P < 0.001$).

„Earlier days of blastocyst development predict 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 more significant percentage of euploidy, reinforcing the importance of considering these variables during embryo selection.

„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:

„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 essential 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. 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.

„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 reduce 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 after accounting for the number of embryos per transfer, statistical analysis showed that the discrepancy was not statistically significant ($P = 0.15$).

„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.

„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 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 signifi-

cance. 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 than nonPQBs. Day 7 euploid embryos, despite their lower euploidy rates, exhibit comparable sustained implantation rates as day 5 and day 6 embryos. Considering these factors is vital for assisted reproductive technology clinics to optimize success rates when selecting and transferring blastocysts for their patients.

LIVE BIRTH RATE

„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.

„Worth the wait?“

Day 7 blastocysts have lower euploidy rates but similar sustained implantation rates to Day 5 and Day 6 blastocysts“ Day 7 blastocysts have lower live birth rates than 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.

„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 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 im-

portance 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 can potentially 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, considering factors such as blastocyst grade, ploidy result, and patient age. Further research is 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 article's final version.

FUNDING

No financial support was sought to prepare this article.

CONFLICT OF INTEREST

None declared.

REFERENCES

1. Sunde A, Brison D, Dumoulin J. Quality control in IVF: Towards a more comprehensive evidence-based approach. *Hum Reprod.* 2016; 31(3): 477-482.
2. Taylor TH, Gitlin SA, Patrick JL. The current state of evidence on elective embryo cryopreservation: a systematic review with quality assessment of the literature. *Fertil Steril.* 2014; 102(4): 988-996.
3. Minasi MG, Colasante A, Riccio T, et al. Correlation between aneuploidy, standard morphology evaluation and morphokinetic development in 1730 biopsied blastocysts: a consecutive case series study. *Hum Reprod.* 2016; 31(10): 2245-2254.
4. Gardner DK, Lane M, Schoolcraft WB. Physiology and culture of the human blastocyst. *J Reprod Immunol.* 1998; 39(1-2):149-164.
5. Lane M, Gardner DK. Understanding cellular disruptions during early embryo development that perturb viability and fetal development. *Reprod Fertil Dev.* 2007; 19(6): 681-688.
6. Smith GD, Takayama S, Swain JE. Rethinking in vitro embryo culture: new developments in culture platforms and potential to improve assisted reproductive technologies. *Biol Reprod.* 2012; 86(3): 62.
7. Scott RT, Upham KM, Forman EJ, et al. Blastocyst biopsy with comprehensive chromosome screening and fresh embryo transfer significantly increases in vitro fertilization implantation and delivery rates: a randomized controlled trial. *Fertil Steril.* 2012; 100(3): 697-703.
8. Kang HJ, Melnick AP, Stewart JD, Xu K, Rosenwaks Z, Palermo GD. Preimplantation genetic screening: who benefits? *Fertil Steril.* 2016; 106(3): 597-602.

9. Treff NR, Zimmerman RS. New insights into embryo selection for in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2017; 107(3): 621-627.
10. Lawrenz B, Fatemi HM. Effect of embryo cryopreservation techniques on ART outcomes. *Nat Rev Endocrinol*. 2017; 13(7): 429-438.
11. Al-Azemi M, Killick SR, Duffy S, et al. A multi-centre analysis of the relative effectiveness of cryopreserved versus fresh blastocyst transfer. *Reprod Biomed Online*. 2012; 25(6): 566-572.
12. Capalbo A, Rienzi L, Cimadomo D, et al. Correlation between standard blastocyst morphology, euploidy and implantation: an observational study in two centers involving 956 screened blastocysts. *Hum Reprod*. 2016; 31(10): 2243-2254.
13. Wang L, Cram DS, Leigh D. Advances in preimplantation genetic testing for monogenic disease and aneuploidy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017; 44: 62-74.
14. Hiraoka K, Hiraoka K, Horiuchi T, Shioya Y. Blastocysts become arrested and/or degenerate in vitro on day 6. *J Assist Reprod Genet*. 2008; 25(2-3): 95-99.
15. Wirleitner B, Vanderzwalmen P, Stecher A, et al. Selection of embryos on day 5 for transfer is associated with increased implantation rates. *Reprod Biomed Online*. 2016; 32(4): 422-428.
16. Tiegs AW, Hartshorne GM, Goulding AM. Blastocyst development rate influences implantation and live birth rates of similarly graded euploid blastocysts. *Fertil Steril*. 2018; 109(6): 1028-1034.
17. Hammond ER, McGillivray BC, Wicker SM, Peek JC. The influence of blastocyst transfer on singleton fetal growth trajectory and placental morphometry. *Fertil Steril*. 2018; 110(3): 483-492.
18. Du H, Sun X, Gao X. Pregnancy and neonatal outcomes of blastocyst transfer on day 7. *J Assist Reprod Genet*. 2018; 35(6): 1043-1049.
19. Whitney JB, Foster JS, McGovern PG. Outcomes of day 7 blastocysts at a university-based ART program. *J Assist Reprod Genet*. 2019; 36(4): 739-744.
20. Shoukir A, Campana A, Goulard M. Day 7 blastocyst transfer: pregnancy and live birth rates. *Fertil Steril*. 1998;69(4):712-715. doi:10.1016/S0015-0282(98)00044-5.
21. Utsunomiya T, Nakagawa K, Fuchinoue K. Day 7 blastocyst culture and transfer: a study of pregnancy and live birth rates. *Hum Reprod*. 2004;19(2):285-291. doi:10.1093/humrep/deh026.
22. Navot D, Bergh PA, Williams MA. Poor oocyte quality rather than implantation failure as a cause of age-related decline in female fertility. *Lancet*. 1991; 337(8754): 1375-1377.
23. Prapas Y, Prapas N, Diedrich K. Blastocyst culture and transfer: a review of clinical outcomes. *Hum Reprod*. 1998;13(5):1332-1335. doi:10.1093/humrep/13.5.1332.
24. Bosch E, Valencia I, Mendoza C, et al. Day 5 vs. day 6 blastocyst transfer: a randomized controlled trial. *Fertil Steril*. 2010;93(2):549-553. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.12.078.
25. Marek D, Hawkes M, Johnson N. Comparative study of blastocyst culture to day 6 versus day 5: outcomes and implications. *J Assist Reprod Genet*. 2001;18(7):307-313. doi:10.1023/A:1012607521474.
26. Kovalevsky G, Kagan K, Azziz R. Outcomes of day 7 blastocyst transfer and implications for clinical practice. *Reprod Biomed Online*. 2013;27(3):301-308. doi:10.1016/j.rbmo.2013.06.001.

27. Sunkara SK, Rittenberg V, Li J, et al. The effect of embryo culture to the blastocyst stage on live birth rates: a meta-analysis. *Hum Reprod*. 2010;25(2):423-431. doi:10.1093/humrep/dep389.
28. Insogna IG, Lanes A, Ginsburg ES, Racowsky C. Quality of embryos on day 7 after medium refreshment on day 6: a prospective trial. *Hum Reprod*. 2021; 36(5): 1253-1259.
29. Hernandez-Nieto C, Lee JA, Slifkin R, et al. What is the reproductive potential of day 7 euploid embryos? *Hum Reprod*. 2019; 34(9): 1697-1706.
30. Cimadomo D, Soscia D, Casciani V, et al. How slow is too slow? A comprehensive portrait of Day 7 blastocysts and their clinical value standardized through artificial intelligence. *Hum Reprod*. 2022; 37(6): 1134-1147.
31. Fraire-Zamora JJ, Serdarogullari M, Sharma K, et al. Better late than never: the clinical value of Day 7 blastocysts. *Hum Reprod*. 2023; 38(3): 520-524.
32. Tiegs AW, Sun L, Patounakis G, Scott RT Jr. Worth the wait? Day 7 blastocysts have lower euploidy rates but similar sustained implantation rates as Day 5 and Day 6 blastocysts. *Hum Reprod*. 2019; 34(9): 1632-1639.
33. Hammond ER, Cree LM, Morbeck DE. Should extended blastocyst culture include Day 7? *Hum Reprod*. 2018; 33(6): 991-997.
34. Richter KS, Shipley SK, McVeary 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): 862-866.
35. Lane SL, Reed L, Schoolcraft WB, Katz-Jaffe MG. Euploid day 7 blastocysts of infertility patients with only slow embryo development have reduced implantation potential. *Reprod Biomed Online*. 2022; 44(5).
36. Hiraoka K, Hiraoka K, Miyazaki M, et al. Perinatal outcomes following transfer of human blastocysts vitrified at days 5, 6 and 7. *J Exp Clin Assist Reprod*. 2009; 6(4).
37. Capalbo A, Rienzi L, Cimadomo D, et al. Correlation between standard blastocyst morphology, euploidy and implantation: an observational study involving 956 screened blastocysts in two centers. *Hum Reprod*. 2014; 29(6): 1173-1181.
38. Cimadomo D, Soscia D, Vaiarelli A, 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): 1206-1214.

5, 6 და 7-დღიანი ბლასტოცისტების რეპროდუქციული პოტენციალი და კლინიკური შედეგები: 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 ტრუში 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 აღწევენ 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 უგულვებლყოფა. 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 იმ 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.

საძიებო სიტყვები: გადატანა, ბლასტოცისტი, სიცოცხლისუნარიანობა, ემბრიონი კულტივაცია, რეპროდუქციული ტექნოლოგიები, ქარბობა

18/09/2022 Day 1

09:30 - 10:00 | Registration

I SECTION Chairman: **ARCHIL KHOMASURIDZE**

10:00 - 12:00 Moderator: **NINO MUSERIDZE**

10:00 - 10:15 | Opening ceremony. Welcome addresses

ARCHIL KHOMASURIDZE

General Director of the Zhordania Institute of Reproductology

10:15 - 10:30 | Preimplantation Genetic Testing (PGT) for Late Genetic Diseases

Professor **ALEXANDER SIMON MD**

IVF Specialist, Hadassah Medical Center, Jerusalem

10:30 - 10:45 | Importance of Genetic Factors in Pregnancy Losses

Professor **JENARO KRISTESASHVILI MD, PHD**

Vice President of “Reproductive Health Association of Georgia”,
Tbilisi State University, CRM “Universe”

10:45 - 11:00 | Key Aspects of Preimplantation Genetic Testing (PGT)

Professor **VOLKAN BALTACI**

Mikrogen Genetic Diagnosing Laboratory

Yüksek İhtisas University Faculty of Medicine Department of
Medical Genetics

11:00 - 11:15 | Micro TESE

IVAN HOMANN MD

Urologist, Andrologist, Clinical Andrologist, European Academi of
Andrology EAA, Secretary of German Society of Andrology

11:15 - 11:30 | XXI Century - IVF Reality in Georgia

Professor **NINO MUSERIDZE MD, PHD**

Pathomorphologist, Embryologist, Founder and Medical Director of
Georgian-German Reproductive Center (GGRC)

11:30 - 11:45 | End-to-end Solution to Carrier Screening from Wet-Lab to Bioinformatics

Professor **SÜLEYMAN AKTUNA**

Mikrogen Genetic Diagnosing Laboratory, Yüksek İhtisas University Faculty of
Medicine Department of Medical Genetics

11:45-12:00 | Ovarian rejuvenation and new techniques for fertility treatments of POI

Professor **ARIEL HOURVITZ MD, MHA**

Director of IVF Unit Shamir Medical Center (Assaf Harofeh)

Professor, Obstetrics and Gynecology

Endowment of “The Alan and Ada Selwyn Chair in Clinical Infertility Re
search and Molecular Medicine” Sackler Faculty of Medicine,
Tel-Aviv University, Israel

12:00 - 12:30 | *Discussion*

12:30 - 13:00 | *Coffee break*

II SECTION
13:00 - 14:30 Chairman: **ARCHIL KHOMASURIDZE**
Moderator: **NINO MUSERIDZE**

13:00 - 13:30 | **Brief History of Microsurgery and Reproductive Surgery**
VICTOR GOMEL MD, FRCSC
Professor Emeritus
Division of Reproductive Endocrinology & Infertility
The University of British Columbia

Discussion

13:30 - 13:40 | **Moderator**
ZAZA TSITSISHVILI MD, PHD
Oncogynecologist
Vice President of the Georgian Colposcopy Federation

13:40 - 14:00 | **Fertility Sparing in Cervical Cancer**
RENE LAKY MD
Deputy Head Gynecology Division, Medical University of Graz

14:00 - 14:15 | **Pregnancy Management During Diabetes**
Professor **RAMAZ KURASHVILI MD, PHD**
Director of the National Center for Diabetes Research

14:15 - 14:30 | **Menstrual dysfunction 35+. A New Vision, a New Taxonomy**
Professor **MAKA GEGECHKORI MD, PHD**
Reproductive Clinic of Zurab Sabakhtarashvili, Head of science department,
Head of Georgian Association of Endocrinological Gynecology

14:30 - 15:30 | *Lunch*

III SECTION
15:30 - 18:00 Chairman: **NINO MUSERIDZE**
Moderator: **ELIEZER GIRSH PHD**
Senior Embryologist Cofounder of RefaelCare Ltd,
Israel Cryobank Israel Andro-lab Director

15:30 - 15:45 | **Metabolic Endotoxemia and Male Infertility**
ALEKSANDER KHELAIA MD
National center of Urology, GGRC consultant in andrology
Georgian Urological Association / co - Chair of andrological section,
Ass Professor of European University

15:45 - 16:00 | **Incidents and Mistakes in IVF**
ELIEZER GIRSH PHD
Senior Embryologist, Cofounder of Refael Care Ltd,
Cryobank Israel Andro-lab Director

16:00 - 16:15 | Muscat Procedure (new approach in ovarian rejuvenation) and Genito-urinary Applications of Mechanical Stromal-cell Transfer (MEST)
 Professor **HASIM ERAY COPCU MD**
 Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery, Founder of G-CAT (Gene, Cell and Tissue) Academy, Istanbul
 Founder, Partner of MEST Aesthetic Plastic Surgery Center, Izmir Founder of Izmir University, Aesthetic, Plastic Surgery Department, Medical Faculty, Izmir

16:00 – 16:20 | Ovarian Stimulation in PCO Patients in ART
BOTROS RIZK (USA)
 MD, MA, FACOG, FACS, HCLD, FRCOG, FRCS, Professor of Obstetrics and Gynecology and the head of Reproductive Endocrinology and Infertility and Medical and Scientific Director of In Vitro Fertilization and Assisted Reproduction at the University of South Alabama, Lab Director to Odessa fertility lab at Odessa Regional Medical center. Faculty member at Texas Tech University in Odessa, TX

16:15 - 16:30 | Long-term Experience Sharing on Regenerative Applications in terms of Ovarian Rejuvenation and IVF: From PRP to Muscat Procedure
JOSIE MUSCAT MD, ARDMS
 Chairman of Saint James Hospital Groups in Malta

16:30 - 17:15 | Coffee break

17:15 - 17:30 | COVID-19 and IVF-ET, The Sheba Medical Center Experience
ADVA AIZER PHD
 Head of the IVF Laboratory Department of Obstetrics and Gynecology, The Sheba Medical Center

17:30 - 17:45 | Endometrium: the Key Organ for Reproduction
MADONA JUGHELI MD, PHD
 Gynecologist-Endocrinologist, President of the Georgian Colposcopy Federation, International Trainer of UNFPA and IFCCP-IARC

17:45 - 18:00 | Urinary Tract Endometriosis
 Professor **REVAZ BOCHORISHVILI MD, PHD**
 Consultant, Department of Gynecological Surgery, Estaing University Hospital. Director, International Center for Endoscopic Surgery, Clermont-Ferrand, France

19/09/2022 Day 2

09:30 - 10:00 | Registration

I SECTION
10:00 - 12:00
 Chairman: **ARCHIL KHOMASURIDZE**
 Moderator: **NINO MUSERIDZE**

10:00 - 10:10 | Introductory Word
ARCHIL KHOMASURIDZE
 General Director of the Zhordania Institute of Reproductology

10:10 - 10:45 | Brief History of Reproductive Medicine and IVF

Professor **VICTOR GOMEL MD, FRCSC**
Professor Emeritus
Division of Reproductive Endocrinology & Infertility
The University of British Columbia

Discussion

10:10 - 10:45 | Workshop – Stem cell and PRP Therapy, GGRC Clinic

IVA KUTIVADZE MD
Obstetrician-Gynecologist, Reproductologist, GGRC
NIKOLOZ SARAULI MD
Obstetrician-Gynecologist, Onco – Surgeon, GGRC
TAMARA NADIRASHVILI MD, PHD
Gynecologist, Reproductologist, GGRC
Professor **HASIM ERAY COPCU MD**
Plastic Surgeon
JOSIE MUSCAT MD, ARDMS

10:45 - 11:15 | Triggering Final Follicular Maturation-hCG, GnRH-agonist or Both, When and to Whom?

Professor **RAOUL ORVIETO MD**
Director of Division of Reproductive Endocrinology and Infertility,
Sheba Medical Center, Head of the Israel Fertility Association,
Co-Editor-in-Chief, Reproductive Biology and Endocrinology

11:15 - 11:30 | Stembio Cell and Tissue Technologies Inc.

KAGAN GUNGOR MD
Stembiocell Director

11:30 - 11:45 | Embriological methods of fertility preservation

MARINA PAVLOVA MD
Embryologist, GGRC

11: 45 - 12:30 | Coffee break

II SECTION
13:00 - 14:30

Chairman: **ARCHIL KHOMASURIDZE**
Moderator: **NINO MUSERIDZE**

12:30 - 12:45 | Preservation of Fertility in Oncological Patients of Reproductive Age. Pace Consensus for a New Discipline of the Future-Oncoreproduction

MAKA OSEPAISHVILI MD, PHD
Obstetrician-gynecologist, Reproductologist,
Fertility preservation specialist for oncological patients
Clinic of Reproduction and Genetics “ Next Generation”, Saint-Petersburg

12:45 - 13:00 | Preservation of Fertility in Oncological Patients of Reproductive Age. Peace Consensus for a New Discipline of the Future – Oncoreproduction - What do oncologists think about it?

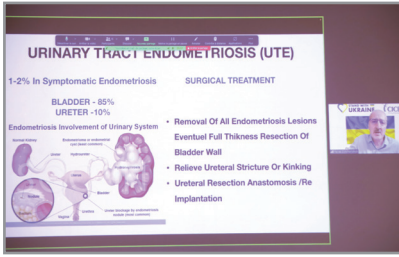
OLGA LAVRINOVICH MD, PHD
Oncogynecology Department, N.N. Petrov National Medical Research
Center of Oncology, Saint-Petersburg

- 13:00 - 13:15 |** **New Challenges of Aneuploid Embryo Testing by non-invasive CfDNA**
NIKOLAY KORNILOV MD
 Medical director of NGC clinics St. Petersburg, Moscow, Ufa, Vladivostok, Vladikavkas, Kirov
- 13:15 - 13:30 |** **Psychological Condition of Patients with Infertility in the IVF Program**
SHOLPAN KARIBAEVA MD, Candidate of Medical Sciences
 Reproductologist, Director of Strategic Development, PERSONA, International Clinical Center for Reproductology
- 13:30 - 13:45 |** **Treatment of Sexual dysfunction in patients with infertility**
ELENA SILANTYEVA MD, D. Sci. (Med)
 Gynecologist, physiotherapist. Deputy chief physician of the Medical Hospital "Lapino", MD Medical Group
- 13:45 - 14:00 |** **How bioinformatic solutions improve reproductive genetic test outcomes**
TOM BENSIMHON PHD
 Genoox Bioinformatics
- 14:00 - 14:30 |** *Coee Break*
- 14:30 - 14:45 |** **Solving the Problem of ART Accessibility in the Modern World**
 Professor **VYACHESLAV N. LOKSHIN**
 President of the Kazakh Association of the reproductive medicine, Managing director of the International clinic of the reproductology "PERSONA"
- 14:45 - 15:00 |** **Importance of Expended Carrier Screening Among Oocyte Donors-questions and concerns"**
ULIANA DOROFEYEVA MD
 MRCOG, OVOGENE Egg Bank , Medical Director, Reproductive Endocrinologist, Expert approach for oocyte donation
- 15:00 - 16:30 |** *Lunch*
- III SECTION** Chairman: **ARCHIL KHOMASURIDZE**
16:30 - 17:00 Moderator: **NINO MUSERIDZE**
- 16:30 - 17:00 |** *Discussion*
 Conversations on past topics (answering onpre-recorded questions)









Printed by ColorPress

Ekaterine Baghdavadze 3, Tbilisi

INTERNATIONAL CONFERENCE AND WORKSHOP 2023

GEORGIAN-GERMAN REPRODUCTIVE CENTER

TBILISI, GEORGIA

WORKSHOP



16-17 SEPTEMBER 2023
Sheraton Grand Tbilisi Metechi Palace

