

Külmutatud munarakud ning rasedus- ja perinataaltulem nende kasutamisel

Margot Liidemann¹

Juhendaja: Kristiina Rull²

Naise sugurakkude külmsäilitamise edulugu sai alguse juba üle kolmekümne aasta tagasi, kui sündis esimene eelnevalt külmutatud munarakust viljastatud laps. Peagi pärast esialgse võidujoovastuse vaibumist selgus, et munarakud on külmutamise tingimuste suhtes loodetust nõudlikumad, mistõttu seisis meetodil ees pikk ja keeruline teekond, et saada eksperimentaalsest tehnoloogiast kliinilises praktikas aktsepteeritud protseduuriks. Vaatamata sellele, et eksperimentaalsuse silt on nüüdseks eemaldatud ja külmutatud rakkudest on sündinud tuhandeid lapsi üle maailma, ei ole siiani täpselt teada külmutamise kaugtagajärjed laste tervisele. Artiklis on lühidalt kokku võetud praegu teada olevad külmsäilitatud munarakkude kasutamise põhilised aspektid ning arutletud võimalike ohtude üle neist saadud rasedustele ja sündivatele lastele.

Külmsäilitamine ehk krüopreservatsioon tähendab rakubioloogia mõistes rakkude või kudede jahutamist miinuskraadideni eesmärgiga peatada ajutiselt raku bioloogilised funktsioonid. Selliselt on võimalik koematerjali pikemat aega külmas hoida ja seejärel sulatada, ilma et see muutuks kasutuskõlbmatuks. Ootsüütide ehk munarakkude külmsäilitamine on nende töötlemine spetsiaalsete külmutamismeetodite abil, mille eesmärk on tagada rakkude viljastumisvõimelisus soovitud ajahetkel tulevikus (1). Sellest tulenevalt on meetodit võimalik kasutada naise viljakuse säilitamiseks erinevatel näidustustel, näiteks munarakkude suhtes toksilise ravi vajaduse korral või teadliku soovi puhul laste saamist edasi lükata (2, 3). Teisalt võimaldab munarakkude külmutamine nende säilitamist n-ö raku-pankades doonorluse eesmärgil (4). Lisaks munarakkudele on võimalik ka embrüote külmutamine, mida tehakse kliinilises praktikas tunduvalt rohkem. Kahe meetodi erinevus seisneb peamiselt selles, et munaraku külmutamise korral säilitatakse veel viljastamata, embrüote puhul viljastatud rakke (vt joonis 1) (2).

AJALOOST JA PRAEGUSEST OLUKORRAST EESTIS

1986. aastal avaldati teade esimesest elussünniga lõppenud rasedusest, mille saavutamiseks oli kasutatud külmutatud munarakke (5). Vaatamata näiliselt pikale

ajaloole on kliinilises praktikas munarakke külmutatud alles lühikest aega, sest algul jäi see teaduse huviorbiidist välja vähesel efektiivsuse tõttu (6). Soovitud tulemusi ei saavutatud tõenäoliselt munaraku loomumaste parameetrite tõttu – tegu on suurte rakkudega, mille pindala on ruumalaga võrreldes suhteliselt väike. Rakusiseste jääkristallide teke võib seetõttu oluliselt rikkuda rakustruktuure ning vähendada raku eluvõimelisust külmutamise ja sulatamise järel. Lisaks eelnevale on rakkudele toksilised külmakahjustuse vähendamiseks kasutatavad ained ehk krüoprotektandid ja esialgsed meetodid ei olnud veel piisavalt hästi kohandatud nimetatud takistuste ületamiseks (7).

Embrüote külmutamine oli seevastu tõestatud efektiivsusega viljakusravis kasutatust leidnud tehnoloogia, millega veel arengujärgus olnud rakukülmutamise meetodil oli esialgu keeruline võistelda (8). Nüüdisajal peetakse kunstlikku viljastamist külmutatud ja värskete munarakkudega viljastumise ning raseduste määra poolest võrdseteks meetoditeks. Munarakkude külmutamist tunnustati viljakusravis kasutatava meetodina esimest korda Põhja-Ameerikas 2013. aastal (1). Statistika näitab, et viimastel aastatel on reproduktiivtehnoloogiad, sealhulgas munarakkude külmutamine, järjest enam populaarsust kogunud. 2014. aastal raporteeriti 16 Euroopa riigis külmutatud rakkude kasutamist kunstlikul

Eesti Arst 2020; 99(2):87–94

Saabunud toimetusse: 09.04.2019
Avaldamiseks vastu võetud: 11.11.2019
Avaldatud internetis: 26.02.2020

¹ TÜ meditsiiniteaduste valdkonna arstiteaduse üliõpilane, ² TÜ Kliinikumi naistekliinik, TÜ naistekliinik, TÜ bio- ja siirdemeditsiini instituut

Kirjavahetajaautor:
Margot Liidemann
margot.liidemann@gmail.com

Võtmesõnad:
munarakkude külmutamine, rasedustulem, perinataaltulem, kehaväline viljastamine, krüopreservatsioon

Eesti Arstiteadusüliõpilaste Seltsi ja ajakirja Eesti Arst artiklikonkursile „Minu esimene publikatsioon“ esitatud töö.

viljastamisel, mille tulemusena tekkis 790 rasedust ja toimus 548 sünnitust (9).

Eesti meditsiinilise sünniregistri andmetel oli 2017. aastal sünnitusega lõppenud rasedustest 2,6% saadud kehavälise viljastamise teel (10). Registri praegused andmete kogumise meetodid ei kindlusta paraku andmete absoluutset usaldusväärsust ning spetsiifiline reproduktiivtehnoloogiate statistikat koondav andmebaas puudub (11, 12). Eesti andmebaasid ei kajasta praegu ka munarakkude külmutamist puuduvat infot ning rakukülmutamise valdkonnas puudub seaduslik regulatsioon (12).

Eesti Haigekassa hüvitab kehavälise viljastamise protseduuri kuni 40aastastele meditsiinilist näidustust omavatele ravikindlustatud naistele. Munarakkude külmutamise protseduuri eest tasub haigekassa eksperdikomisjoni otsuse alusel kuni 35aastaste naiste puhul, kelle viljakus võib saada kahjustatud haigusseisundi või toksilise ravi tõttu (13).

KÜLMUTAMISE MEETODID

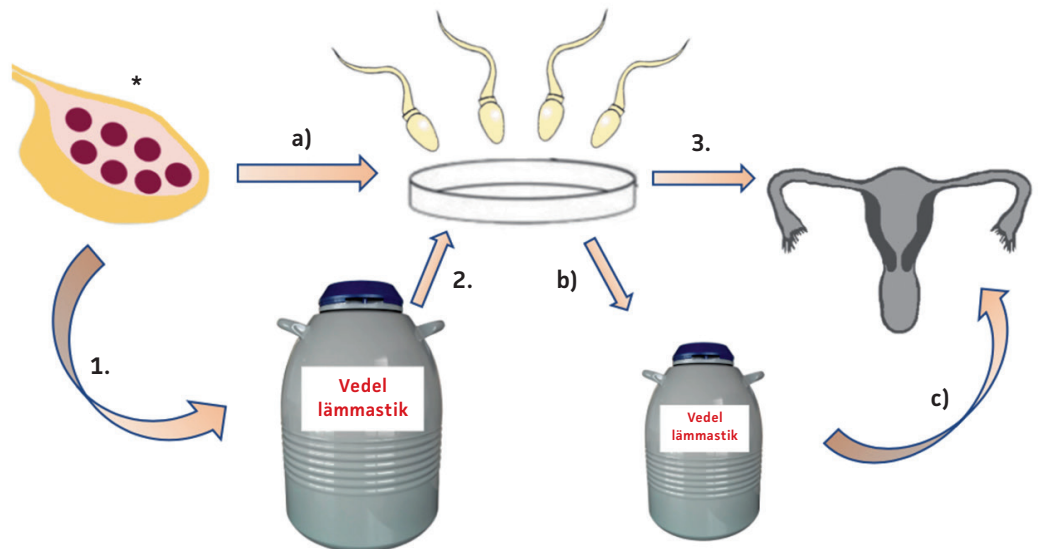
Kehavälisel viljastamisel (*in vitro fertilization* – IVF) külmutatud munarakkudega saadakse siiratavad embrüod eelnevalt vedelas lämmastikus külmutatud muna-

rakkudest (vt joonis 1) (14, 1). Külmutamine algab vee kontrollitud väljutamisega rakkudest mööda osmootset gradienti, et vähendada rakusisesest jää teket ja sellest tingitud rakukahjustuse ulatust. Varem kasutati peamiselt aeglast külmutamist, nüüdisajal klaasistamist ehk vitrifikatsiooni. Viimase meetodi korral lisatakse suuremal hulgal krüoprotektante (dimetüülsulfoksiid ehk DMSO, glütserool, 1,2-propaanidool, sukroos), külmutamisel langetatakse temperatuuri kiiresti ja rakk viiakse klaasitaolisesse olekusse ilma rakusisesest jää moodustumiseta (vt joonis 1) (14).

Klaasistamist on võimalik läbi viia kahel moel: avatud süsteemide abil, kus rakkude ja vedela lämmastiku vahel on otsene kontakt, ja kinniste süsteemide vahendusel, kus otsest kontakti ei teki. Klaasistamise efektiivsust tõendanud uuringud on tehtud peamiselt avatud süsteemide abil (1).

MEETODITE EFEKTIIVSUS

Reproduktiivtehnoloogiate efektiivsust mõõdetakse teadusuuringutes ootsüüdi elulemuse, viljastumise, biokeemiliste ja kliiniliste raseduste määra, spontaansete abortide ja elusalt sündinud laste määra abil. Erinevates uuringutes arvutatakse



Joonis 1. Munarakkude ja embrüote külmsäilitamise skeem.

Munarakkude või embrüote külmutamine algab munasarjade hüperstimulatsiooni ja folliikulite punktsiooniga (*). Munarakkude külmsäilitamise korral järgneb rakkude korjele töötlus krüoprotektantidega, külmutamine vedelas lämmastikus (1.) ja soovitud ajaperioodi järel sulatamine ning kehavälise viljastamine (2.). Embrüote külmsäilitamise korral viljastatakse munarakud kehaväliselt pärast punktsiooni (a) või pärast sulatamist; saadud embrüod külmutatakse vedelas lämmastikus ja säilitatakse külmutatud kujul (b). Mõlemal juhul viiakse meetodi viimases etapis tekkinud embrüo naise emakasse ja õnnestumise korral järgneb rasedus (c).

eelmärgitud määrasid alustatud stimulat-sioonitsükli, punktsiooniprotseduuri, saadud munaraku ja/või siiratud embrüote kohta. Varem, kui peamine munarakkude külmtöötlemiseks kasutatav meetod oli aeglane külmutamine, saadi uuringutes elusündide ja teiste efektiivsusnäitajate poolest tunduvalt kehvemaid tulemusi võrreldes värskete munarakkude kasutamisega (6). Hilisemates uuringutes on rõhuasetus liikunud vitrifikatsioonile ning tänapäevaste soovitude kohaselt on see munarakkude külmsäilitamise eelistatuid meetod, sest see on võrreldes aeglase külmutamisega efektiivsem (15).

2011. aastal avaldati teadustöö, mille andmetel on elussündide määr vitrifitseeritud rakkudega 47,2% ja värsketega 41,5% (16). 2013. aasta Solé ja kaasautorite uuringus olid need näitajad vastavalt 43,4% ja 38,4% ühe stimulatatsioonitsükli kohta ning mõlema eespool mainitud töö autorid hindasid need erinevused väheoluliseks (17). Tuginedes eeltoodud andmetele, võib väita, et seoses klaasistamise kasutuselevõttuga on munarakkude külmutamine muutunud suhteliselt efektiivseks ja ei jää tõhuselt alla kunstlikule viljastamisele värskete rakkudega.

KÜLMUTATUD MUNARAKKUDE KASUTAMINE

Munarakkude külmutamine on populaarsust kogunud alles viimastel aastatel, varem oli eelistatud embrüote külmutamine ja külmsäilitamine. Seda meetodit kasutatakse kunstliku viljastamise käigus tekkinud üleliigsete embrüote säilitamiseks, et vähendada vajadust munasarjade korduva stimulatsiooni ja mitme embrüo siirdamise järele (18, 19). Embrüote külmutamist ja külmutatud embrüote sulatamist ning siirdamist loomulikus menstruatsioonitsükli peetakse niisama tõhusaks ja teatud olukordades isegi soositumaks kui värskete embrüote kasutamist (20). Sellele vaatamata on taoline tegutsemine esile kutsunud tuliseid vaidlusi, kahtluse alla on seatud selle kooskõla eetika ja religiooniga. Võttes arvesse elu alguse erinevaid definitsioone, on üks võimalikest seisukohtadest embrüokülmutamise pidamine elusolendi külmutamiseks ja seetõttu selle kõlbmatuks tunnistamine (19).

Munarakkude külmutamine seevastu pakub sellele probleemile lahendust, sest moraalne seos uue elu algusega on siinkohal

halvemini tajutav ja seetõttu ei ole see üldiselt eetilisi küsimusi tõstatanud. Munarakkude külmutamine on leidnud kasutust nii doonorrakkude kui ka autoloogsete ehk patsiendi enese munarakkude puhul. Lisaks eelnevale võimaldab see viljakuse säilitamist ka neile naistele, kel ei ole rakkude külmutamise hetkel meespartnerit (3). Külmutatud munarakkude abil elussünni saavutamise tõenäosus sõltub naise vanusest ja kasutatud munarakkude arvust. Näiteks 25aastase naise puhul tuleb sulatada 6 munarakku, et saavutada elussünni tõenäosus 31,3%. Vanuse suurenedes vastav tõenäosus väheneb ning 40aastase naise puhul on see 6 munaraku sulatamisel 13,4% (21).

MUNARAKUDOONORLUS

Kunstlik viljastamine doonori munarakkudega võib osutada vajalikuks naistele, kelle rasedumine oma rakkudega ei ole võimalik enneaegse ovariaalse puudulikkuse, geneetiliste haiguste, kõrge vanuse või teiste põhjuste tõttu (4, 22). Aastatel 2008–2009 korraldatud juhuslikustatud juhtkontroll-uuringus leiti, et külmutatud doonorrakkude kasutamine viljakusravis on efektiivsusest värsketega võrdväärne implantatsiooni, viljastumise ja raseduste määra ning jätkuvate raseduste määra poolest (22).

Doonoritelt saadud munarakkude külmutamine võimaldab tunduvalt lihtsustada viljakusravi protseduuride läbiviimist, sest puudub vajadus sünkroniseerida omavahel munaraku loovutaja ja vastuvõtja menstruaaltsükli faase. Külmutamise abil saab luua munarakupanku ja seeläbi lühendada sobiva doonori ootejärjekordi. Lisaks eelnevale muudab pikema aja vältel rakkude külmas hoidmine protsessi ohutumaks infektsioonide leviku seisukohalt, sest aeg rakkude eraldamise ja siirdamise vahel võimaldab diagnoosida ka pikema nn akna-perioodiga nakkusi (22).

Uute tõhusate külmutamismeetodite kasutuselevõtt on küll muutnud rakudoonorluse kättesaadavamaks, aga tõstatanud ka uusi eetilisi küsimusi. Aktsepteeritud seisukoha järgi peab doonor saama hüvitist kulutatud aja ja protseduuriga kaasnevate ebamugavuste eest, kuid rakkude säilitamine võimaldab doonorile maksta loovutamise eest ühekordset hüvitist ja hiljem temalt saadud rakke müüa mitmele retsiptiendile, nõudes raha iga raku eest eraldi. Mõned autorid on väljendanud

muret seoses olukorraga Põhja-Ameerikas, kus taoline hoiustamisvõimalus on aluse pannud doonorakkudega äritsemisele, mille eetilised on mõistagi kaheldav (23). Arvestades seda, et Eestis on olemas võimalused munarakkude külmsäilitamiseks, võib kõnelalune probleem aktuaalseks saada ka siin. Praegusel ajal tuleneb doonormunarakkude kasutamine siiski enamasti meditsiinilisest näidustusest ja haigekassa hüvitab seda – ärilist tulu piirab sellisel juhul haigekassa kehtestatud piirhind (13).

GONADOTOKSILINE RAVI

Autoloogsete munarakkude külmutamine on seotud peamiselt naise viljakuse säilitamisega ning sel on samuti oluline roll tänapäevases reproduktiivtervise käsitluses. Üks olulisematest näidustustest on viljakas eas naise munarakkude külmsäilitamine enne pahaloomulise kasvaja tõttu saadavat ravi. Keemia- ja kiiritusravi on munasarjadele toksilised ning on leitud, et 9% noores eas vähist tervenenuid naistest on 40. eluaastaks viljatud varase menopausi tõttu (24). Lapseeas pahaloomulist kasvajat põdenud ja sellest paranenud naistel ei ole leitud suuremat riski kaasasündinud arenguanomaaliaga lapse sünniks, kuid olenevalt vähipaikmest võib vähist paranenud naistel olla suurenenud enneaegse sünnituse ja loote kasvupeetuse risk (25, 26). Probleemi üks võimalik lahendus on munarakkude või embrüote külmutamine enne keemia- või kiiritusravi algust ja hilisem kasutamine paranemise järel. Väheses olemasoleva info põhjal on alust arvata, et varem külmutatud munarakkude kasutamine vähist tervenenuid naistel ei suurenda vastsündinu terviseriske ja on seega noortele vähihaigetele arvestatav alternatiiv doonormunarakkude kasutamisele hilisemas elus (27). Viljakuse säilitamise meetodid võivad osutada vajalikuks ka teiste haigusseisundite puhul, näiteks autoimmuunhaigused, endometrioos, healoomulised munasarjakasvajad, hematoloogilised haigused, teatud ainevahetushäired ja geneetilised haigused (2).

SOTSIAALNE KÜLMUTAMINE

Tõenäoliselt kõige vastuolulisem munarakkude külmutamise ajend on soov laste saamist edasi lükata vanuseni, kus loomulikult rasestumine ei ole enam võimalik vähenenud viljakuse tõttu (nn sotsiaalne külmutamine). Naised soovivad sünnitada

hilisemas eas erinevatel põhjustel, tihti on see seotud karjäärivõimaluste, rahaliste probleemide või partneri puudumisega (3). Alates 20. eluaastate lõpust naise viljakus väheneb järk-järgult ning see tendents kiireneb märgatavalt 40. eluaastale lähenedes (28).

Viljakuse säilitamise meetodite tõhustumine viimastel aastatel on ajendanud naisi oma munarakke külmutama lootuses laste saamist edasi lükata kuni endale sobilikuni (3). Naistel, kes külmutamist kaaluvad, tuleks teadvustada, et sellega kaasnevad mitmed riskid. Varem on leitud, et 40aastastel ja vanematel naistel seondub rasedus rohkemate tüsistustega kui noorematel. Suurenenud on enneaegse sünnituse, keisrilõike, loote makrosoomia, surnult sünni ja teiste tüsistuste risk (29). Sotsiaalse külmutamise otstarbekuse seab kahtluse alla ka 2017. aastal korraldatud uuring, kus küsitleti omal soovil rakke külmutanud naistelt nende kogemuse kohta. Leiti, et 96 küsitletud naisest oli rakke viljastamiseks kasutanud kuus ning neist kolm sünnitanud. 21% naistest vastas, et kavatsevad rakke tulevikus kasutada, ning 69%, et kasutamissoov selgub tulevikus. Väike kasutusprotsent viitab selgelt arvatust väiksemale vajadusele oma külmutatud munarakkude kasutamise järele (30).

MUNARAKKUDE KÜLSÄILITAMISEGA SEONDUVAD RISKID

Munarakkude külmsäilitamise edukust tõendavaid uuringuid on suhteliselt palju, kuid oluliselt vähem on teada meetodi mõjust ema ja lapse tervisele raseduse ajal ja pärast sünni. Seni kõige laialdasema uuringu, milles on käsitletud külmutatud munarakkudest kunstliku viljastamise tulemusena tekkinud raseduste tulemit, tegid 2014. aastal Cobo ja kaasautorid (31). Selle käigus võrreldi 996 värsketest munarakkudest saadud rasedust 804 külmutatud ootsüütidest saadud rasedusega. Sealjuures vaadeldi tulemusi eraldi üksik- ja mitmikraseduste ning autoloogsete ja doonorakkude kasutamise korral. Leiti, et külmutatud doonorakkudest tekkinud üksikrasedused kulgesid enamate rasedusaegsete invasiivsete protseduuridega (koorionibiopsia ja looteveeuuring) kui värsketest doonorakkudest saadud rasedused. Autoloogsete rakkudega saadud üksikraseduste puhul nähti, et külmutatud munarakkude kasutamisel tehakse rohkem

keisrilõikeid ja esineb mõnevõrra rohkem sünnidefekte kui viljastamisel värskete munarakkudega. Kokkuvõtvalt leiti, et külmutatud munarakkude kasutamisel tehakse rasedatele rohkem invasiivseid protseduure ning rasedatel esineb vähem kuseteede infektsioone kui värsketest munarakkudest saadud rasedustega naistel (vt tabel 1, 2). Sellest hoolimata ei kajastunud nimetatud erinevused sünnitustulemis ja on seetõttu autorite arvates kliiniliselt mitteolulised (31).

Mõnevõrra erinevad tulemused on saadud aasta võrra varasemas uuringus, kus täheldati külmutatud munarakkude kasutamise korral rohkem raseduse katkemisi ja laste suuremat sünnikaalu võrreldes värskete munarakkude kasutamisega (32).

Suuremat riski arenguanomaaliate tekkeks külmutatud munarakkudest sündinud laste hulgas ei ole leitud. Nii külmutatud munarakkude kasutamise järel sündinud kui ka loomulikult teel viljastatud lastel esineb arenguanomaaliaid erinevate uuringute andmetel 1,3–2,8% (32–34). Sarnaselt üldpopulatsiooniga on kõige sagedamini esinev arenguanomaalia olemasolevate uuringute andmetel südamevatsakeste vahepealne defekt (32–34). Rasedusaegne hüpertensioon ja suhkurtõbi on nii külmutatud kui ka värskete munarakkude kasutamisel ühesuguse esinemissagedusega. Ka lapse sünninäitajad, sünnitusviis ning raseduse kestus sünnituse ajal ei erine külmutatud ja värsketest munarakkudest saadud raseduste korral (vt tabel 1, 2) (4, 31, 35).

Tabel 1. Rasedus-, perinataal- ja neonataaltulem värskete ja külmutatud doonormunarakkude kasutamisel

	Näitaja	Üksikrasedused		Mitmikrasedused		Allikas
		Värsked munarakud	Külmutatud munarakud	Värsked munarakud	Külmutatud munarakud	
Rasedustulem	Invasiivsed protseduurid	8,3%*	16,3%*	8,8%	12,4%	31
	Rasedusaegne diabeet	10,8%	9,9% 12,1%	8,7%	6,9% 9,5%	31 4
	Rasedusaegne hüpertensioon	15,1%	11,7% 9,9%	18,8%	18,9% 0	31 4
	Preeklampsia		9,9%		9,5%	4
Sünnitustulem	Nädalaid sünnitusel	38,2	38,2 38,4	36	36,2 36	31 4
	Enneaegseid sünnitusi enne 37. nädalat	12,6%	10,9%	61,3%	51,2%	31
	Väga enneaegseid sünnitusi (enne 34. nädalat)	3,7%	2,6%	14,4%	11,9%	31
	Keisrilõige	62,8%	60%	83,15	88,1%	31
Neonataaltulem	Sünnikaal (g)	3159	3218 3195	2372	2412 2429	31 4
	Väike sünnikaal (< 2500 g)	9,5%	7,2% 12%	56,9%	52,3% 48%	31 4
	Väga väike sünnikaal (< 1500 g)	1,2%	1% 2%	5,3%	4,4% 5%	31 4
	Sünnipikkus (cm)	49,9	50,1 49,9	46,8	47,0 47,1	31 4
	Sünnidefektid kokku	1,4%	1,2%	1,6%	1,7%	31
	Suured anomaaliad	0,7%	0,4% 4%	0,9%	1,2% 5%	31 4
	Väikesed anomaaliad	0,6%	0,8% 6%	0,6%	0,5% 0	31 4
	Intensiivravi vajadus	8,3%	7,6% 25%	25,3%	20,5% 41%	31 4
	Perinataalne suremus	0,2%	0	0	0,5%	31

* Statistiliselt oluline erinevus ($p < 0,05$) võrdlusrühmade vahel on märgitud poolpaksus kirjas. Rasedustulemi korral on tüsistuse sagedus (%) arvatud uuritud raseduste kohta, sünnitustulem sünnituste kohta ning neonataaltulem vastsündinute kohta.

MUNARAKKUDE ALLIKAST TULENEV MÕJU

Rasedus- ja perinataaltulem võivad külmutatud munarakkudega viljastamisel erineda olenevalt sellest, kas kasutatud on autoloogseid või doonorrakke. Varasemast on teada, et doonormunarakkude kasutamine võib suurendada mitmete rasedustüsistuste, eelkõige hüpertensiivsete häirete tekkeriski (36). Uuringud näitavad, et risk säilib ka külmutatud doonorrakude kasutamisel, kuid ei tule ilmsiks uuringutes, kus on kasutatud autoloogseid külmutatud rakke (4, 31). Hüpertensiivsete häirete sagedasem esinemine doonorrakude kasutamisel on ilmselt tingitud sellest, et loode on emale immunoloogiliselt kehavõõras. Teiseks kasutavad doonorlust rohkem naised, kellel on juba eelnevalt terviseprobleemid või

kõrgem vanus, mis võivad mõjutada raseduse kulgu ja sündiva lapse tervist (37, 38). 2011. aastal avaldati uuring, mille käigus jaotati doonorrakke saavad naised omavahel mõtteliselt paaridesse, kus mõlemad naised said munaraku samalt doonorilt, kuid üks värskena ja teine eelnevalt külmutatuna. Leiti, et ühelt doonorilt saadud rakkudest sündis nii külmutatult kui ka värskelt munaraku kasutanud retsiipiendil samal määral lapsi, mis lubab arvata, et rasedustulemit mõjutab külmutamise faktist rohkem rakkude loomupärane kvaliteet (16).

KUNSTLIKU VILJASTAMISE MÕJU

Külmutatud munarakkudest laste saamine ei piirdu ainuüksi külmtöötlemisega, paratamatult peab sellele järgnema kehavälise viljastamise protseduur. Seetõttu on lisaks

Tabel 2. Rasedus-, perinataal- ja neonataaltulem värske ja külmutatud autoloogsete munarakkude kasutamisel

Näitaja	Üksikrasedused		Mitmikrasedused		Allikas	
	Värsked munarakud	Külmutatud munarakud	Värsked munarakud	Külmutatud munarakud		
Rasedustulem	Invasiivsed protseduurid	11,9%	14,8%	10,3%	26,3%	31
	Diabeet	5,9%	10,0%	14,7%	15,8%	31
		5,4%	6,8%			35
	Rasedusaegne hüpertensioon	4%	4,9%	5,9%	10,5%	31
		3,4%	2,3%			35
Sünnitustulem	Nädalaid sünnitusel	39,1	39,3	35,7	36,2	31
	Enneaegseid sünnitusi enne 37. nädalat	7,9%	4,9%	63,2%	68,4%	31
		15,1%	10%			
	Väga enneaegseid sünnitusi ^a	2,8%	0	17,6%	0	31
		0,5%	2%			35
	Keisrilõige	36,9%*	60,5%*	85,3%	94,7%	31
		29,8%	43,2%			
Neonataaltulem	Sünnikaal (g)	3188	3209	2330	2380	31
	Väike sünnikaal (< 2500 g)	9,1%	6,2%	64%	63,2%	31
		17%	14%			35
	Väga väike sünnikaal (< 1500 g)	0,8%	0	3,7%	2,6%	31
		1,4%	0			35
	Sünnipikkus (cm)	49,8%	49,8%	46,2%	46,8%	31
	Sünnidefektid kokku	1,2%	4,9%	1,5%	0	31
		4,7%	2%			35
	Suured anomaaliad	0,8%	0	0,7%	0	31
Väikesed anomaaliad	0,4%*	4,9%*	0,7%	0	31	
Intensiivravi vajadus	7,9%	6,2%	22,8%	23,7%	31	
Perinataalne suremus	0	0	0,7	0	31	

* Statistiliselt oluline erinevus ($p < 0,05$) on võrdlusrühmade vahel märgitud poolpaksus kirjas.

Rasedustulemi korral on tüsistuse sagedus (%) arvatud uuritud raseduste kohta, sünnitustulem sünnituste kohta ning neonataaltulem vastsündinute kohta.

Anzola jt uuringus (35) ei ole eristatud üksik- ja mitmikrasedusi; tabelis on andmed toodud üksikraseduste lahtris.

^a Cobo jt uuringus (31) on väga enneaegseks peetud enne 34. rasedusnädalat sündinud lapsi; Anzola jt (35) uuringus enne 32. rasedusnädalat sündinud lapsi.

külmutamise mõjule asjakohane käsitleda kunstliku viljastamisega kaasnevaid ohtusid ema ja lapse tervisele. Kehavälise viljastamise puhul ei ole lapse sünd tagatud – elussündide määr ühe IVF-tsükli kohta on keskmiselt vahemikus 20–30%; pärast korduva protseduuri on võimalik saavutada elussündide määr kuni 65% (6 IVF-tsükli korral) (8, 39).

Mitmete uuringute tulemused viitavad sellele, et kehavälise viljastamise protseduur on ka iseseisev riskitegur erinevate rasedusaegsete tüsistuste tekkeks (40). Üks võimalikest põhjustest, miks reproduktiivtehnoloogiate tulemused on kesisemad, on suur mitmikraseduste esinemissagedus ning sellega seonduvad probleemid: hüpertensiivsed häired, rasedusaegne suhkurtõbi, enneaegne sünnitus, loote kasvupeetus, sünnitusjärgne verejooks jt (41). Aastatel 2006–2014 korraldatud kohortuuringus leiti, et kunstliku viljastamise abil saadud rasedused tüsistusid spontaansete rasedustega võrreldes tunduvalt sagedamini rasedusaegse hüpertensiooni ja preeklampsiaga. Rasedusaegset suhkurtõbe esines ligi kaks korda sagedamini ja intrahepaatilist kolestaasi peaaegu kolm korda sagedamini kui spontaanselt tekkinud raseduste korral. Kunstliku viljastamise abil saavutatud raseduste puhul esines spontaansetega võrreldes rohkem platsentaga seotud patoloogiaid, sünnitusjärgset verejooksu ja lootevee liigsust.

Spontaansete raseduste parem tervisetulem on täheldatav ka vastsündinutel – võrreldes kunstliku viljastamise tulemusena saadud lastega on neil oluliselt vähem enneaegseid sünde, väikest sünnikaalu ja madalat sünnihinnet. Osalt tuleneb see asjaolust, et mitmikrasedusi on kunstliku viljastamise protseduuride järel 20 korda rohkem kui spontaansel viljastumisel, teisalt esines perinataalperioodi tüsistusi rohkem nii mitmik- kui ka üksikraseduste puhul (41). Seega, sõltumata loodete arvust kätkeb kunstlik viljastamine teatavaid ohtusid ja on seotud enamate rasedus- ja perinataaltüsistustega kui spontaansed rasedused. Sarnasele järeldusele on jõutud ka metaanalüüsil, mis põhineb 30 erineval samateemalisel uuringul (40).

Oluline on veel mainida, et kunstliku viljastamise edukus ei ole elussündide poolest võrdne naiste vahel, kelle viljatuse on tinginud erinevad haigusseisundid (42).

Sellest tulenevalt on asjakohane arvata, et lisaks eespool käsitletud teguritele mõjutab järglaste saamist kunstliku viljastamise abil ka meetodi kasutamise vajaduse tinginud haigusseisund ise. Kunstliku viljastamise protseduurist ja külmutatud rakkude kasutamisest või viljatuse tegelikust põhjustest tulenevaid riske on seega keeruline eristada ning lõplike järelduste tegemiseks on vaja täiendavaid teadusuuringuid.

KOKKUVÕTE

Munarakkude külmutamine on edukuse poolest teiste reproduktiivtehnoloogiatega võrreldav meetod, millel leidub erinevaid kasutusvõimalusi. Külmsäilitamine on lihtsustanud doonormunarakkude kasutamist, samuti annab see noortele naistele lootust säilitada oma viljakus ka pärast munarakkude kvaliteeti kahjustavat keemia- või kiiritusravi. Sellest hoolimata on uuringuid külmutamise seoste kohta rasedus- või perinataaltüsistustega veel vähe ja meetodi pikemaajalised mõjud laste tervisele ei ole teada. Probleemaatiline on ka rakkude külmutamist puudutava ühtse statistika ja asjakohaste andmebaaside puudumine Eestis. Kindlasti tuleb arvesse võtta, et munarakkude külmutamise ja külmsäilitamisega kaasneb kehavälise viljastamise protseduur, mis ei taga edukat viljastumist ja sündi ning mille korral esineb rohkem tüsistusi kui spontaansel viljastumisel. Seetõttu tuleks enne munarakkude külmutamist laste saamise edasilükkamise eesmärgil hoolikalt kaaluda võimalikke riske ja saadavat kasu ning vältida meetodi kergekäelist kasutamist kuni küllaldase teaduspõhise info kogunemiseni.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoritel puudub huvide konflikt seoses artiklis kajastatud teemaga.

SUMMARY

Frozen oocytes, obstetric and perinatal outcome

Margot Liidemann¹
Supervisor: Kristiina Rull²

Oocyte vitrification is a reproductive technology with acceptable efficiency and different indications for use. The cryopreservation of oocytes has simplified oocyte donation and opened a new perspective for young oncologic patients concerning their

¹ student, Faculty of Medicine, University of Tartu, Estonia,
² Women's Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia; Department of Obstetrics and Gynecology, University of Tartu, Estonia

Correspondence to:
Margot Liidemann
margot.liidemann@gmail.com

Keywords:
frozen oocytes, cryopreservation, pregnancy outcome, perinatal outcome, in vitro fertilization

fertility preservation. On the other hand the given measures have provided women with “social freezing”, an elective postponement of motherhood. Irrespective of all benefits accompanying egg freezing, the available data on perinatal outcome and long-term effect on children’s health is scarce. In addition to that, the complications of IVF also apply to fertilization following oocyte cryopreservation and the procedure does not secure a following pregnancy or childbirth. Lack of national registries collecting statistical information concerning oocyte cryopreservation makes matters even more complicated. The decision of using social freezing should therefore be carefully considered until sufficient accumulation of reliable information confirming safety of oocyte cryopreservation.

KIRJANDUS / REFERENCES

1. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Mature oocyte cryopreservation: a guideline. *Fertil Steril* 2013;99:37–43.
2. Martinez F, International Society for Fertility Preservation–ESHRE–ASRM Expert Working Group. Update on fertility preservation from the Barcelona International Society for Fertility Preservation–ESHRE–ASRM 2015 expert meeting: indications, results and future perspectives. *Fertil Steril* 2017;108:407–415.e11.
3. Cobo A, García-Velasco JA, Coello A, Domingo J, Pellicer A, Remohí J. Oocyte vitrification as an efficient option for elective fertility preservation. *Fertil Steril* 2016;105:755–64.e8.
4. De Munck N, Belva F, Van de Velde H, Verheyen G, Stoop D. Closed oocyte vitrification and storage in an oocyte donation programme: obstetric and perinatal outcome. *Hum Reprod* 2016;31:1024–33.
5. Chen C. Pregnancy after human oocyte cryopreservation. *Lancet* 1986;1:884–6.
6. Oktay K, Cil AP, Bang H. Efficiency of oocyte cryopreservation: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2006;86:70–80.
7. Paynter SJ, Cooper A, Gregory L, Fuller BJ, Shaw RW. Permeability characteristics of human oocytes in the presence of the cryoprotectant dimethylsulphoxide. *Hum Reprod* 1999;14:2338–42.
8. Bedoschi G, Oktay K. Current approach to fertility preservation by embryo cryopreservation. *Fertil Steril* 2013;99:1496–502.
9. De Geyter C, Calhaz-Jorge C, Kupka MS, et al. ART in Europe, 2014: results generated from European registries by ESHRE: The European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Hum Reprod* 2018;33:1586–601.
10. Tervise Arengu Instituut. Eesti Meditsiiniline Sünniregister 1991–2017. www.tai.ee [päring teostatud 20.03.2019].
11. Allvee K, Rahu M, Haldre K, Karro H, Rahu K. Quality of IVF status registration in the Estonian Medical Birth Registry: a national record linkage study. *Reprod Health* 2018;15:133.
12. ESHRE Working Group on Oocyte Cryopreservation in Europe, Shenfield F, de Mouzon J, et al. Oocyte and ovarian tissue cryopreservation in European countries: statutory background, practice, storage and use. *Hum Reprod Open* 2017;2017:hox003.
13. Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu (20.06.2019). RT I, 28.06.2019, 11; <https://www.riigiteataja.ee/akt/128062019011>; 8.11.2019.
14. Gardner DK, Weissman A, Howles CM, Shoham Z. *Textbook of Assisted Reproductive Techniques: Laboratory and Clinical Perspectives*. 3rd ed. United Kingdom: Informa UK Ltd; 2009.
15. Rienzi L, Gracia C, Maggiulli R, et al. Oocyte, embryo and blastocyst cryopreservation in ART: systematic review and meta-analysis comparing slow-freezing versus vitrification to produce evidence for the development of global guidance. *Hum Reprod Update* 2017;23:139–55.
16. Trokoudes KM, Pavlides C, Zhang X. Comparison outcome of fresh and vitrified donor oocytes in an egg-sharing donation program. *Fertil Steril* 2011;95:1996–2000.
17. Solé M, Santaló J, Boada M. How does vitrification affect oocyte viability in oocyte donation cycles? A prospective study to compare outcomes achieved with fresh versus vitrified sibling oocytes. *Hum Reprod* 2013;28:2087–92.
18. Bedoschi G, Oktay K. Current approach to fertility preservation by embryo cryopreservation. *Fertil Steril* 2013;99:1496–502.
19. Goswami M, Murdoch AP, Haines E. To freeze or not to freeze embryos: clarity, confusion and conflict. *Hum Fertil (Camb)* 2015;18:113–20.
20. Lattes K, Checa MA, Vassena R, Brassesco M, Vermaeve V. There is no evidence that the time from egg retrieval to embryo transfer affects live birth rates in a freeze-all strategy. *Hum Reprod* 2017;32:368–74.
21. Cil AP, Bang H, Oktay K. Age-specific probability of live birth with oocyte cryopreservation: an individual patient data meta-analysis. *Fertil Steril* 2013;100:492–9.e3.
22. Cobo A, Meseguer M, Remohí J, Pellicer A. Use of cryo-banked oocytes in an ovum donation programme: a prospective, randomized, controlled, clinical trial. *Hum Reprod* 2010;25:2239–46.
23. Kushnir VA, Gleicher N. Fresh versus cryopreserved oocyte donation. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2016;23:451–7.
24. Levine JM, Whittton JA, Ginsberg JP, et al. Nonsurgical premature menopause and reproductive implications in survivors of childhood cancer: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer* 2018;124:1044–52.
25. Hartnett KP, Ward KC, Kramer MR, et al. The risk of preterm birth and growth restriction in pregnancy after cancer. *Int J Cancer* 2017;141:2187–96.
26. Signorello LB, Mulvihill JJ, Green DM, et al. Congenital anomalies in the children of cancer survivors: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2012;30:239–45.
27. Martinez M, Rabadan S, Domingo J, Cobo A, Pellicer A, García-Velasco JA. Obstetric outcome after oocyte vitrification and warming for fertility preservation in women with cancer. *Reprod Biomed Online* 2014;29:722–8.
28. Liu K, Case A. Reproductive Endocrinology and Infertility Committee. Advanced reproductive age and fertility. *J Obstet Gynaecol Can* 2011;33:1165–75.
29. Kenny LC, Lavender T, McNamee R, O’Neill SM, Mills T, Khashan AS. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcome: evidence from a large contemporary cohort. *PLoS One* 2013;8:e56583.
30. Hammarberg K, Kirkman M, Pritchard N, et al. Reproductive experiences of women who cryopreserved oocytes for non-medical reasons. *Hum Reprod* 2017;32:575–81.
31. Cobo A, Serra V, Garrido N, Olmo I, Pellicer A, Remohí J. Obstetric and perinatal outcome of babies born from vitrified oocytes. *Fertil Steril* 2014;102:1006–1015.e4.
32. Levi Setti PE, Albani E, Morengi E, et al. Comparative analysis of fetal and neonatal outcomes of pregnancies from fresh and cryopreserved/thawed oocytes in the same group of patients. *Fertil Steril* 2013;100:396–401.
33. Noyes N, Porcu E, Borini A. Over 900 oocyte cryopreservation babies born with no apparent increase in congenital anomalies. *Reprod Biomed Online* 2009;18:769–76.
34. Chian RC, Huang JY, Tan SL, et al. Obstetric and perinatal outcome in 200 infants conceived from vitrified oocytes. *Reprod Biomed Online* 2008;16:608–10.
35. Anzola AB, Pauly V, Geoffroy-Siraudin C, Gervoise-Boyer MJ, Montjean D, Boyer P. The first 50 live births after autologous oocyte vitrification in France. *J Assist Reprod Genet* 2015;32:1781–7.
36. Klatsky PC, Delaney SS, Caughey AB, Tran ND, Schattman GL, Rosenwaks Z. The role of embryonic origin in preeclampsia: a comparison of autologous in vitro fertilization and ovum donor pregnancies. *Obstet Gynecol* 2010;116:1387–92.
37. Klemetti R, Gissler M, Sainio S, Hemminki E. Associations of maternal age with maternity care use and birth outcomes in primiparous women: a comparison of results in 1991 and 2008 in Finland. *BJOG* 2014;121:356–62.
38. Savasi VM, Mandia L, Laoreti A, Cetin I. Maternal and fetal outcomes in oocyte donation pregnancies. *Hum Reprod Update* 2016;22:620–33.
39. Smith ADAC, Tilling K, Nelson SM, Lawlor DA. Live-birth rate associated with repeat in vitro fertilization treatment cycles. *JAMA* 2015;314:2654–62.
40. Pandey S, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S, Maheshwari A. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2012;18:485–503.
41. Zhu L, Zhang Y, Liu Y, et al. Maternal and live-birth outcomes of pregnancies following assisted reproductive technology: a retrospective cohort study. *Sci Rep* 2016;6:35141.
42. Senapati S, Sammel MD, Morse C, Barnhart KT. Impact of endometriosis on in vitro fertilization outcomes: an evaluation of the Society for Assisted Reproductive Technologies Database. *Fertil Steril* 2016;106:164–71.e1.