

# **Matala-annoksinen asetyyლისისyylihappo ja raskaus IVF/ICSI-potilailla**

**Mervi Haapsamo, OY  
SGY-päivät 24.4.2009  
Jyväskylä**

# Taustaa

- **Keinoalkuisten hedelmöityshoitojen seurauksena vain reilu kolmannes raskaaksi tuoresiirtoa kohti** *(Harlin 2002)*
- **Tulokset matala-annoksisen asetyyლისისყილიჰაპო- (ASA) hoidon hyödyllisyydestä munasarjojen stimulaatiovasteeseen, raskauslukuihin ja kohdun verenkiertoon IVF/ICSI-hoidoissa ristiriitaisia** *(Rubinstein 1998, Urman 2000, Gelbaya 2007, Khairy 2007, Ruopp 2007)*

# Taustaa

- **Poikkeavat istukkaproteiinipitoisuudet**  
*(Frishman ym. 1997, Liao ym. 2001)*
  - **Syy epäselvä**
  - **Istukan erilainen kiinnittyminen ja muodostuminen ?**
  - **Istukan verisuonipuuston poikkeava kehitys**
    - **kohdun verenkiertovastuksen lisääntyminen keskiraskaudessa** *(Palacio 1999)*
    - **suurentunut pre-eklampsian ja sikiön kasvunhidastuman riski myöhemmässä raskauden vaiheessa** *(Bersinger ym. 2004, Spencer ym. 2008)*

# Taustaa

- **Matala-annoksinen asetyyლისისyylihappo**
  - **Inhiboi palautumattomasti syklo-oksigenaasi-entsyymin aktiivisuutta verihiutaleissa vähentäen tromboksaanituotantoa**  
*(Vane 1971, Willis 1974)*
    - **Inhiboi verihiutaleiden aggregaatiota**
    - **Verisuonten sileän lihaksen vasodilataatio**

# Taustaa

- **Matala-annoksinen ASA-hoito pre-eklampsian ja kasvunhidastuman ennaltaehkäisyssä** (*CLASP 1994, Coomarasamy 2001, Duley 2001, Askie 2007*)
  - **Aloitettu 14.-24. raskausviikoilla**
  - **ei selkeää hyötyä**
  - **Aloitus liian myöhään?**

# **Tutkimuksen tarkoitus**

**Selvittää matala-annoksisen ASA-hoidon vaikutus keinoalkuisten hedelmöityshoitojen hoitotulokseen, kohdun ja istukan verenkiertoon sekä lääkehoidon merkitys istukan muodostumisessa ja kehittämisessä**

# Aineisto ja menetelmät

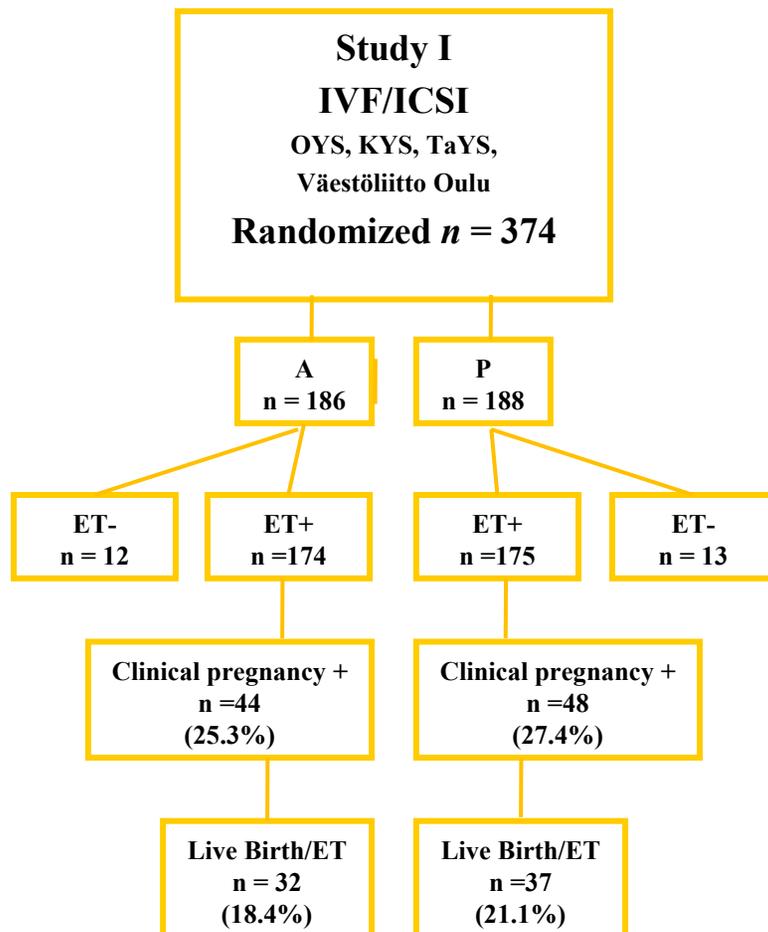
- **Potilaat**
  - **Tutkimuksen kriteerit**
    - **Ikä < 40 vuotta**
    - **< 4 aikaisempaa stimulaatiota**
    - **Ei estettä asetyyლისისყილიჰაჰონ კაჰტოლლე**
    - **Valikoimattomasti kaikista etiologisista ryhmistä**

# Aineisto ja menetelmät

- **Satunnaistaminen**
  - ASA (100 mg/vrk) vs Plasebo
  - Stimulaatiohoidon alkaessa
- **Ultraäänitutkimukset**
  - Transvaginaalinen/transabdominaalinen (väri- ja pulssi-Doppler)
    - Alkion siirtopäivä ja alku-/keskiraskaudessa neljästi
- **Laskimoverinäytteet**
  - Uä-tutkimusten yhteydessä proteomiikkatutkimuksiin

# Osatyö I: Matala-annoksisen ASA:n vaikutus munasolujen stimulaatiovasteeseen ja raskauserityksiihin IVF/ICSI-hoidoissa

## Tutkimuksen kulku

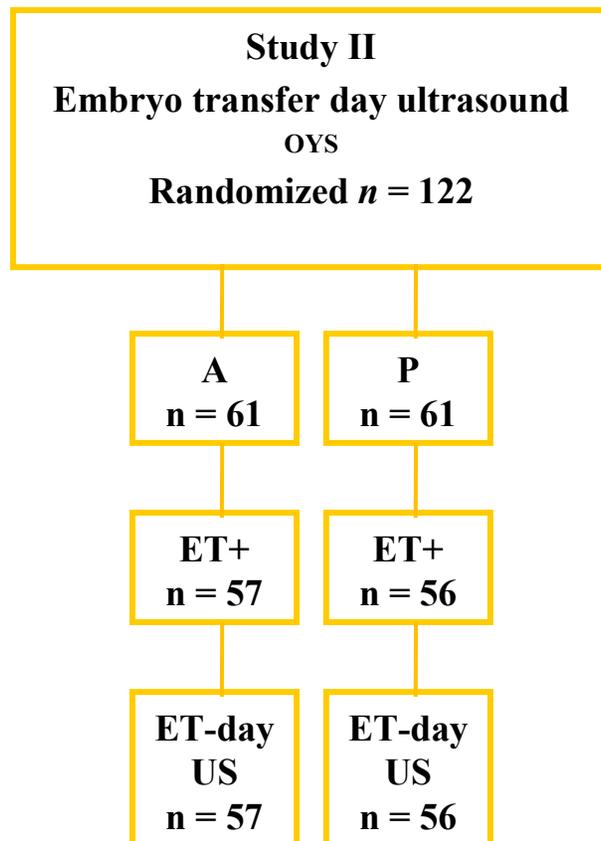


## Lopputulosmuuttujat

- Munasolujen määrä
- Alkioiden määrä ja laatu
- Raskauseritykset
- Raskauserityksen lopputulos

# Osatyö II: Matala-annoksisen ASA:n vaikutus kohdun verenkiertoon alkion siirtopäivänä

## Tutkimuksen kulku



## Lopputulosmuuttujat

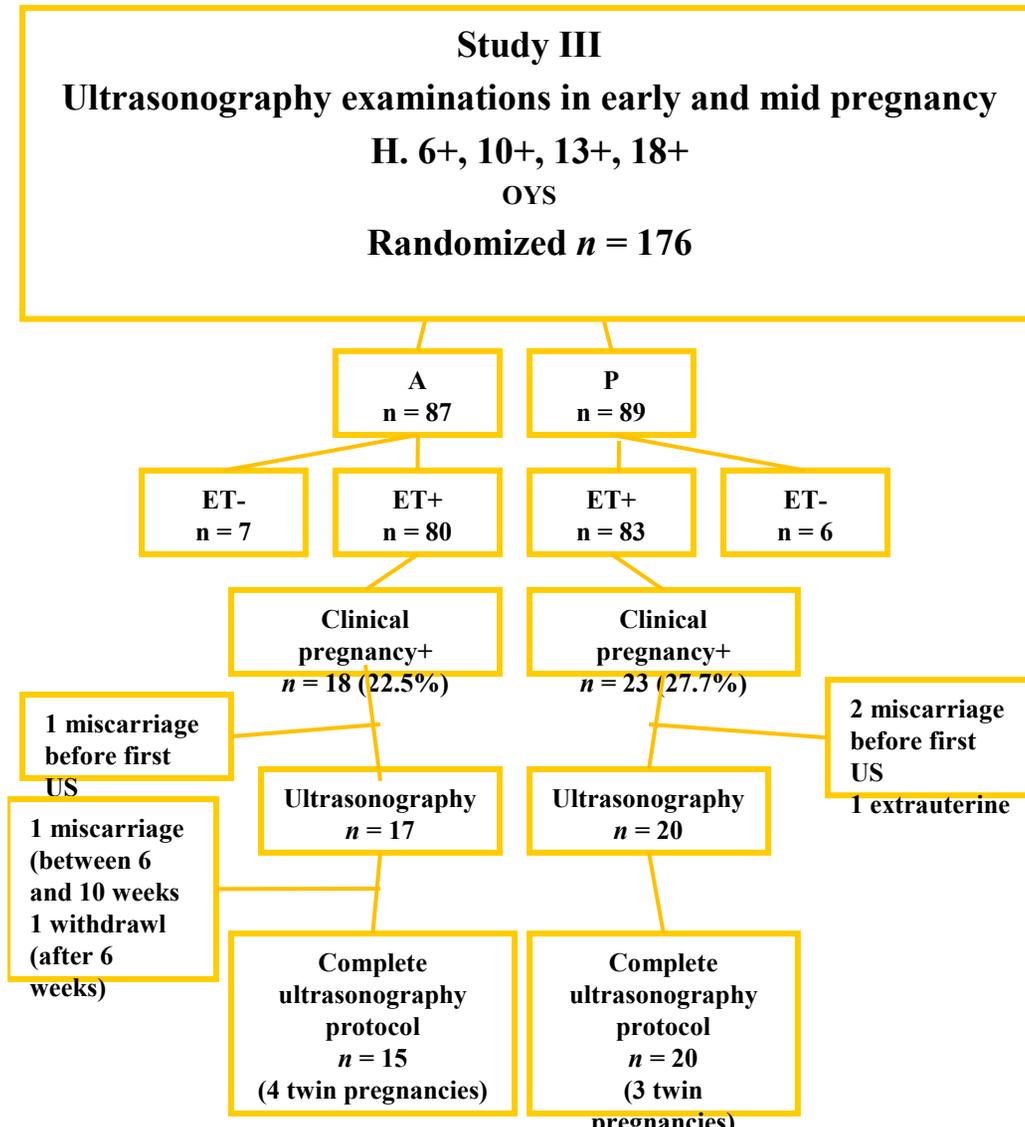
- Kohtuvaltimon PI

## Toissijaiset lopputulosmuuttujat

- Arcuata valtimon PI
- Radialis valtimon PI
- Spiralis valtimon PI
- Endometriumin paksuus
- Molempien kohtuvaltimoiden  $PI \geq 3.0$

# Osatyö III: Matala-annokisen ASA:n vaikutus kohdun ja istukan verenkiertoon raskausaikana

## Tutkimuksen kulku

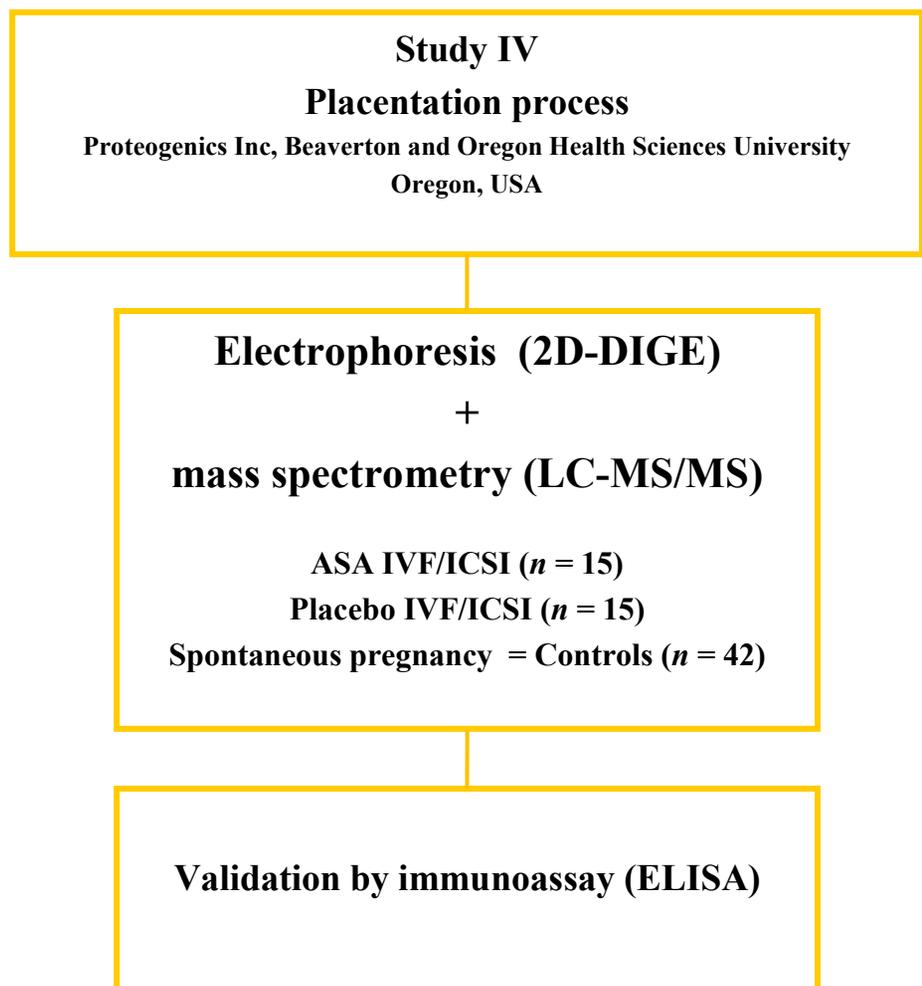


## Lopputulosmuuttujat

- Kohtuvaltimoiden PI
- Kohtuvaltimoiden alkudistalinen kuoppa
- Arcuata valtimoiden PI H. 6+ ja 10+
- Spiralis valtimon PI
- Napavaltimon PI ja Vmean H. 10+, 13+ ja 18+

# Osatyö IV: Istukkaproteomiikka

## Tutkimuksen kulku



## Kysymyksenasettelu

- onko keinoalkuisia hedelmöityshoitoja saavien naisten raskauksissa todettavissa spesifinen istukkaproteomiikkalöydös (istukan tuottamat valkuaisaineet) verrattuna spontaanisti raskaaksi tulleisiin naisiin ja voidaanko siihen vaikuttaa ennen raskautta aloitetulla matala-annoksisella ASA-hoidolla

**Tulokset**

# Munasarjojen stimulaatiovaste ja raskausluvut

	ASA (n = 186)	Placebo (n = 188)	p
Oocytes	12.0 ± 7.0	12.7 ± 7.2	NS
Fertilized	6.5 ± 4.5	6.8 ± 5.9	NS
Cleaved	5.8 ± 4.3	6.0 ± 5.9	NS
Frozen	1.3 ± 2.4	1.5 ± 2.5	NS
No. of embryos	5.82 ± 4.35	5.99 ± 4.66	NS
No. of top embryos	0.99 ± 1.39	1.18 ± 1.51	NS
No. of embryos transferred	1.64 ± 0.64	1.63 ± 1.71	NS
No. of top embryos transferred	0.57 ± 0.65	0.62 ± 0.62	NS
PR/cycle initiated (%)	23.7	25.5	NS
PR/ET (%)	25.3	27.4	NS
PR/eSET (%)	27.5	30.9	NS
<b>Pregnancy outcome</b>			
Live births/ET (%)	32/174 (18.4)	37/175 (21.1)	NS
Miscarriage/ clinical pregnancy (%)	8/44 (18.2)	8/48 (16.7)	NS
Extrauterine/ clinical pregnancy (%)	4/44 (9.0)	3/48 (6.3)	NS

Data is given as mean ± SD. PR = pregnancy rate, ET = embryo transfer, eSET = elective single embryo transfer. NS = not significant

## Kohdun verenkierto ja limakalvon paksuus alkion siirtopäivänä

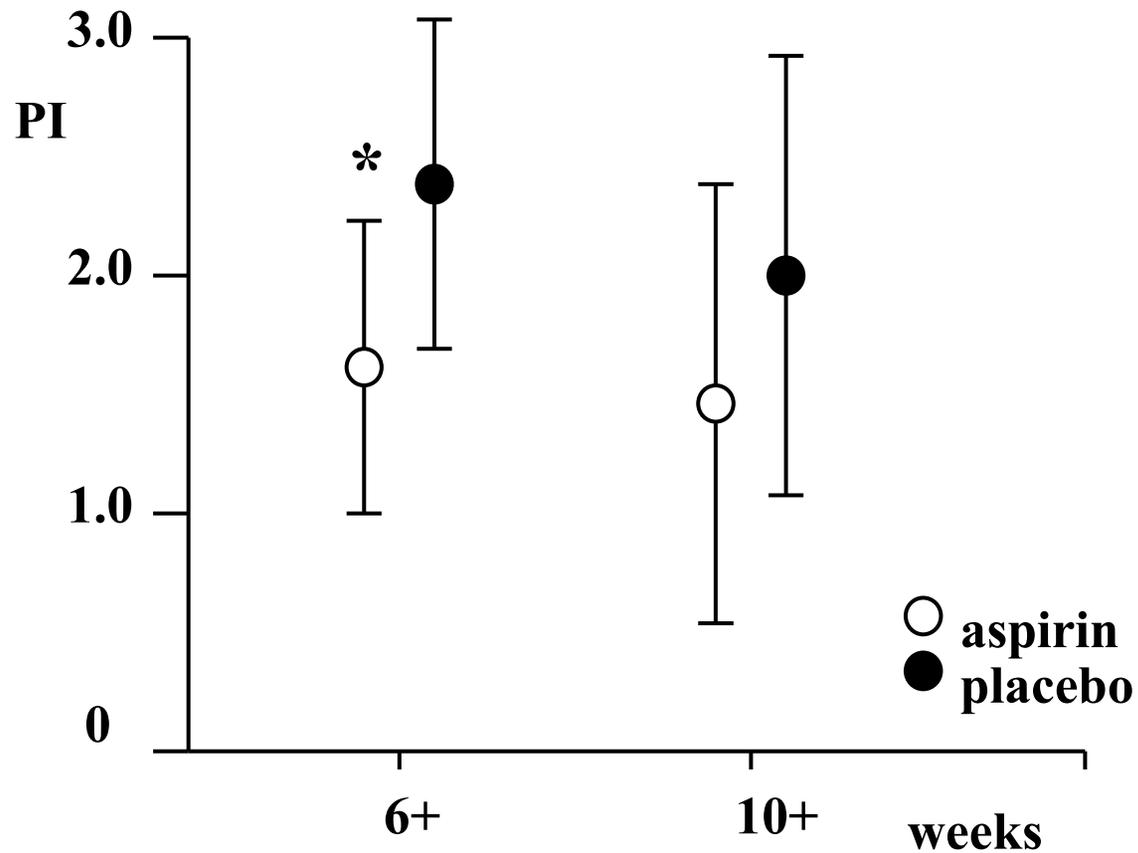
	ASA (n = 57)	Placebo (n = 56)	p
Uterine artery PI	2.35 (1.23-3.76)	2.51 (1.17-3.82)	0.28
<b>Bilateral PI <math>\geq</math> 3.0</b>	<b>8.8 (5)</b>	<b>23.2 (13)</b>	<b>0.034</b> !
Arcuate artery PI	2.02 (1.21-3.36)	1.98 (1.15-3.10)	0.45
Radial artery PI	1.81 (1.16-2.59)	1.70 (1.00-2.78)	0.50
Spiral artery PI	1.47 (1.05-2.26)	1.43 (1.01-2.25)	0.52
Endometrial thickness (mm)	9.9 (7.2-13.0)	9.4 (6.9-14.1)	0.88

*Data is given as medians (95% CI). PI = pulsatility index.*

*NS = not significant*

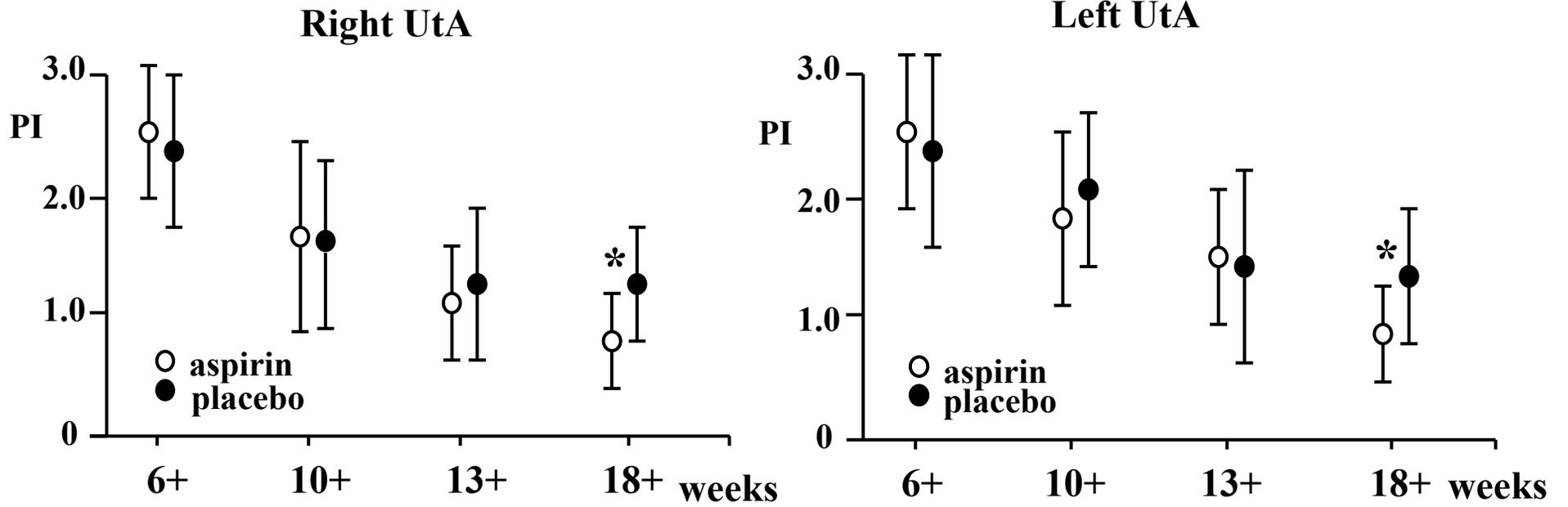
# Uterine haemodynamics in early and mid pregnancy

## Arcuate artery pulsatility index



\* p < 0.05

# Uterine artery pulsatility index



\*  $p < 0.05$

## Bilateral uterine artery diastolic notch

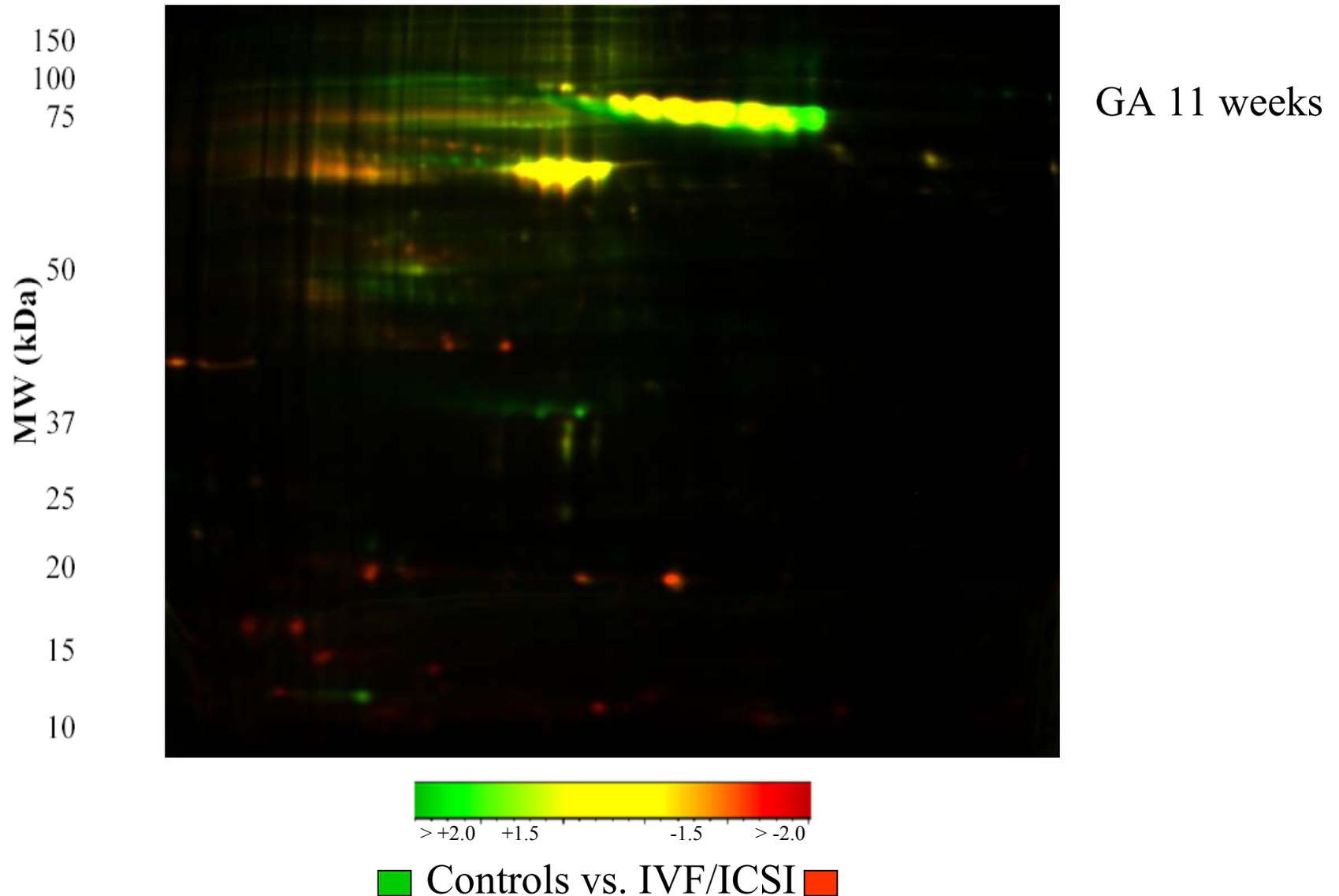
	<b>ASA n (%)</b>	<b>Placebo n (%)</b>	<b>P</b>
<b>6+ weeks</b>	17 (100)	20 (100)	NS
<b>10+ weeks</b>	11 (73)	16 (80)	NS
<b>13+ weeks</b>	7 (47)	9 (45)	NS
<b>18+ weeks</b>	2 (13)	8 (40)	<b>0.06</b>

NS = not significant

# Maternal serum proteome profile of early placentation

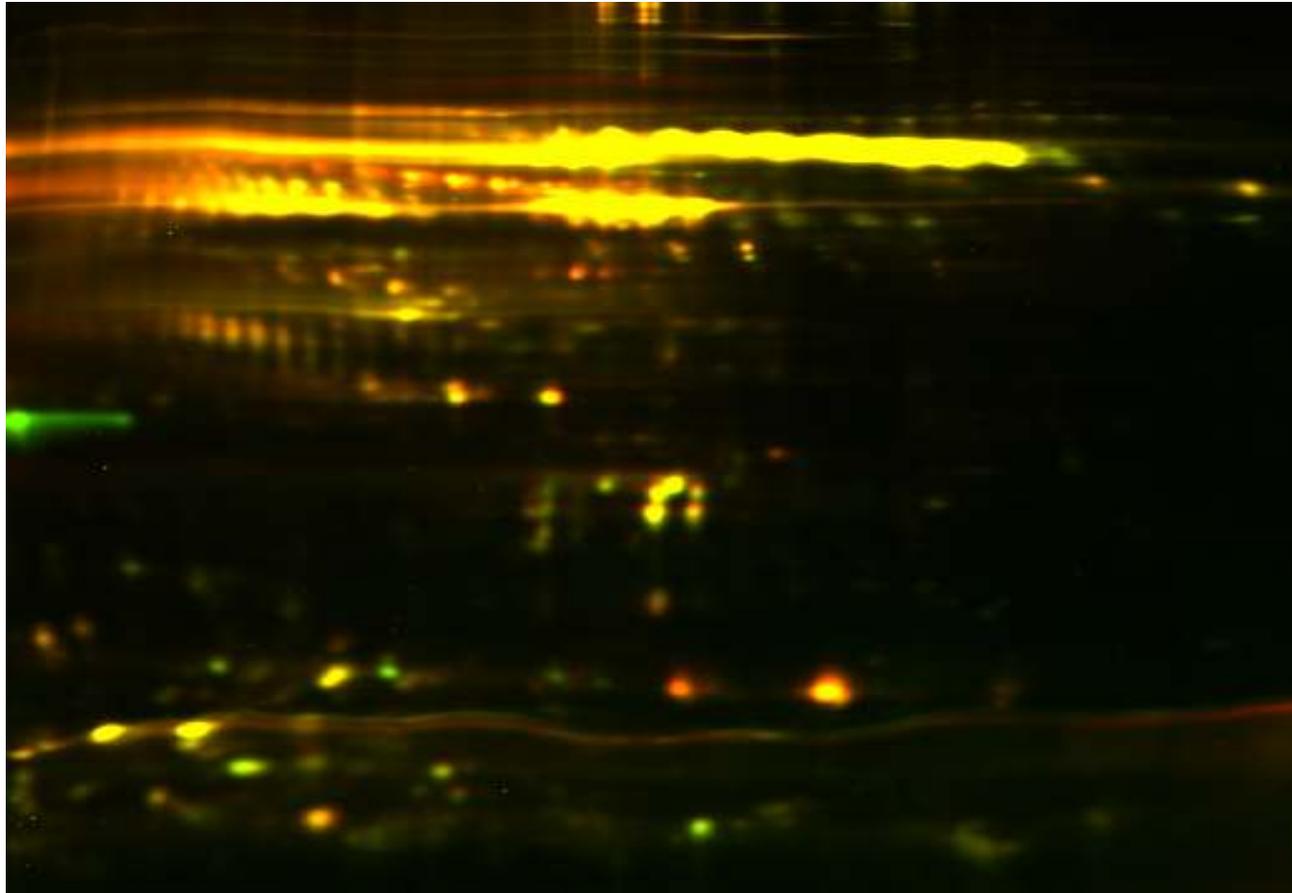
## (Controls vs. Placebo IVF/ICSI)

*2D Difference in Gel Electrophoresis (2D-DIGE)*

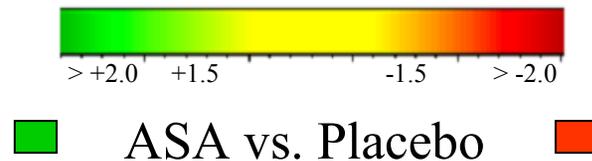


# Maternal serum proteome profile of early placentation (ASA IVF/ICSI vs. Placebo IVF/ICSI)

*2D Difference in Gel Electrophoresis (2D-DIGE)*



GA 11weeks



# Proteins identified by electrophoresis, mass spectrometry and spectral counting

Spot number	Protein symbol	Protein ID	Fold change Aspirin vs Placebo
141	AACT_HUMAN	Alpha-1-antichymotrypsin precursor	>10.0
133	PHL1_HUMAN	Phosphatidylinositol-glycan-specific phospholipase D 1 precursor	>10.0
59, 60, 61, 62, 63	A2GL_HUMAN	Leucine-rich alpha-2-glycoprotein precursor	11.3
224, 225, 226	CFAH_HUMAN	Complement factor H precursor	7.9
98, 159, 160, 161, 162, 183, 185, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206	CERU_HUMAN	Ceruloplasmin precursor (Ferroxidase)	7.7
157, 158, 163, 165, 166, 167, 168, 169	A1BG_HUMAN	Alpha-1B-glycoprotein precursor	3.0
65, 66, 67, 68, 69	ZA2G_HUMAN	Zinc-alpha-2-glycoprotein precursor	2.5
106, 109, 111, 112, 113, 150, 170, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179	HEMO_HUMAN	Hemopexin precursor (Beta-1B-glycoprotein)	2.2
1, 2, 15, 16	THRB_HUMAN	Prothrombin precursor	2.2
182, 197	IC1_HUMAN	Plasma protease C1 inhibitor precursor	2.1
70, 71, 72, 73, 74, 75, 124, 139	ANT3_HUMAN	Antithrombin-III precursor	1.6
23	CO4_HUMAN	Complement C4 precursor	1.6
220	VP28_HUMAN	VPS28 protein homolog	1.5
37, 188, 193, 194, 195, 196	CFAB_HUMAN	Complement factor B precursor (Properdin factor B)	1.5
221	CSH_HUMAN	Chorionic somatomammotropin hormone precursor (Lactogen)	1.5
97, 101, 103, 104	SHBG_HUMAN	Sex hormone-binding globulin precursor	-1.4
76, 77, 78, 79, 227	APA4_HUMAN	Apolipoprotein A-IV precursor	-1.5
22, 52, 53, 54, 80, 81, 82, 125, 126, 127, 155, 156, 186, 234, 235, 239	CO3_HUMAN	Complement C3 precursor	-1.5
26, 28, 35, 36, 38, 39, 40, 45, 51, 135, 136, 142,	ITH4_HUMAN	Inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain H4 precursor	-1.5
18, 231, 233	SAMP_HUMAN	Serum amyloid P-component precursor	-1.5
219, 223	TETN_HUMAN	Tetranectin precursor	-1.5
207, 208, 209	CO6_HUMAN	Complement component C6 precursor	-1.6
43	CENE_HUMAN	Centromeric protein E (CENP-E protein)	-1.7
56	CFAI_HUMAN	Complement factor I precursor	-1.8
86, 89, 90, 91, 92	A2HS_HUMAN	Alpha-2-HS-glycoprotein precursor (Fetuin-A)	-1.8
147, 148, 149, 151, 152, 153, 154	APOH_HUMAN	Beta-2-glycoprotein I precursor (Apolipoprotein H)	-1.9
4, 5, 7, 17, 20, 25, 27	TTHY_HUMAN	Transthyretin precursor (Prealbumin)	-2.5
128, 129, 130, 131, 132	ANGT_HUMAN	Angiotensinogen precursor	-2.8
12	RETB_HUMAN	Plasma retinol-binding protein precursor	-2.8
42, 146	C1R_HUMAN	Complement C1r subcomponent precursor (EC 3.4.21.41)	-2.9
8	S109_HUMAN	Calgranulin B	-3.4
237	PRO1_HUMAN	Profilin-1	-4.3

# Yhteenveto

- **Matala-annoksinen ASA-hoito, aloitettuna munasarjojen stimulaatiohoidon alkaessa, ei paranna keinoalkuisten hedelmöityshoitojen hoitotuloksia valikoimattomassa potilasaineistossa**
- **Matala-annoksisella ASA-hoidolla ei ole vaikutusta kohdun verenkiertoon tai endometriumin paksuuteen alkion siirtopäivänä arvioituna**

# Yhteenveto

- **Matala-annoksista ASA-hoitoa munasarjojen stimulaatiohoidosta lähtien käyttäneiden raskaaksi tulleiden IVF/ICSI-potilaiden kohdun verenvirtausvastus todettiin alku- ja keskiraskaudessa matalammaksi verrattuna plasebo-ryhmään**
- **Varhaisistukan tuottama proteiinipatteristo on erilainen IVF/ICSI-raskauksissa verrattuna spontaanisti alkaneisiin raskauksiin.  
Ennen raskautta aloitetulla matala-annoksisella ASA-hoidolla voidaan vaikuttaa istukan proteiinituotantoon IVF/ICSI-raskauksissa**