Kai Haldre

- Kai Haldre MD PhD
- Ida-Tallinna Keskhaigla naistekliinik viljatusravi keskus

- Sel aastal saab dr Haldrel naistearstina töötamisest 30 aastat, sellest 10 viimast aastat viljatusraviarstina
- Peamisteks huvideks viljakusega seotud temaatika:
  - soovimatud rasedused ja nende vältimine, seksoloogia, sünnieelne diagnostika, sh embrüodiagnostika, viljatusravi
- Oma teadustöödes on dr Haldre uurinud ühiskonna mõju naiste seksuaalkäitumisele ja -tervisele
- Reproduktiivmeditsiin on eetiliselt väga keeruline ja ülihuvitav valdkond, eetikateemadel on dr Haldre kirjutanud ajakirjanduses ja esinenud kolleegidele
- Kuulub Eesti Seksuaaltervise Liidu ning Euroopa Kontratseptsiooni ja Reproduktiivtervise Ühingu juhatusse

IDA-TALLINNA KESKHAIGLA

Munasari, munarakk ja naise viljakus

Kai Haldre MD PhD
Ida-Tallinna Keskhaigla naistekliiniku
viljatusravi keskuse naistearst
29. märts 2019

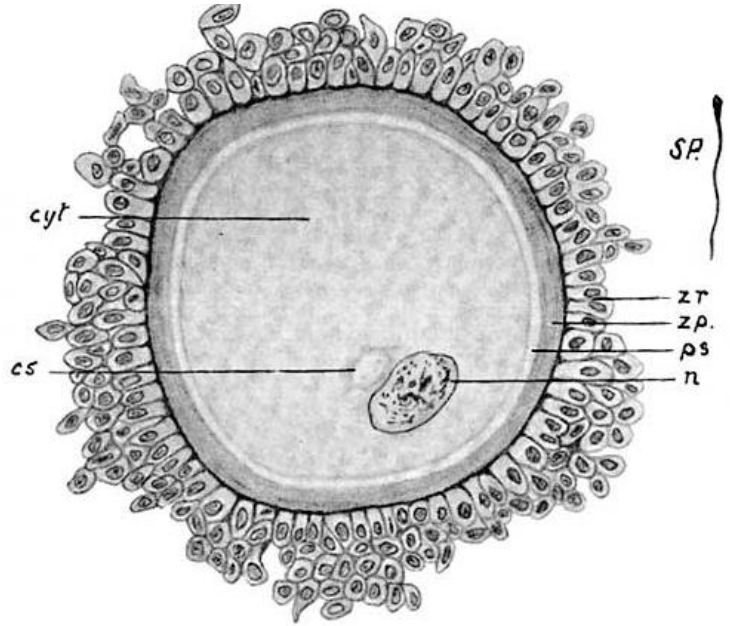
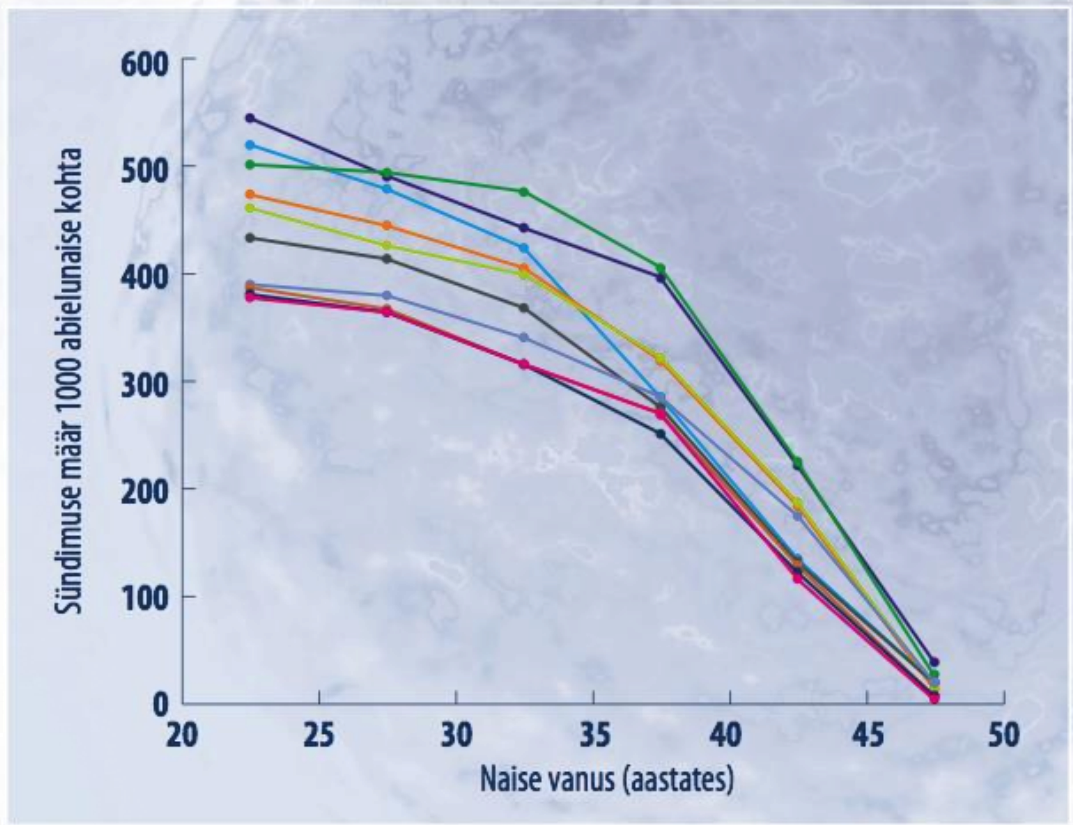


FIG. 2.—OVUM, MATURE, SEMI-DIAGRAMMATIC, WITH SPERMATOZOON (SP) AT SAME MAGNIFICATION (× 300) TO SHOW RELATIVE SIZES.

Cyt, body of ovum; *cs*, centrosome; *n*, nucleus; *ps*, perivitelline space; *zp*, zona pellucida; *zr*, zona radiata. (Frazer, 1940, p.5)

VILJAKUS

LOOMULIK VILJAKUS VANUSE JÄRGI



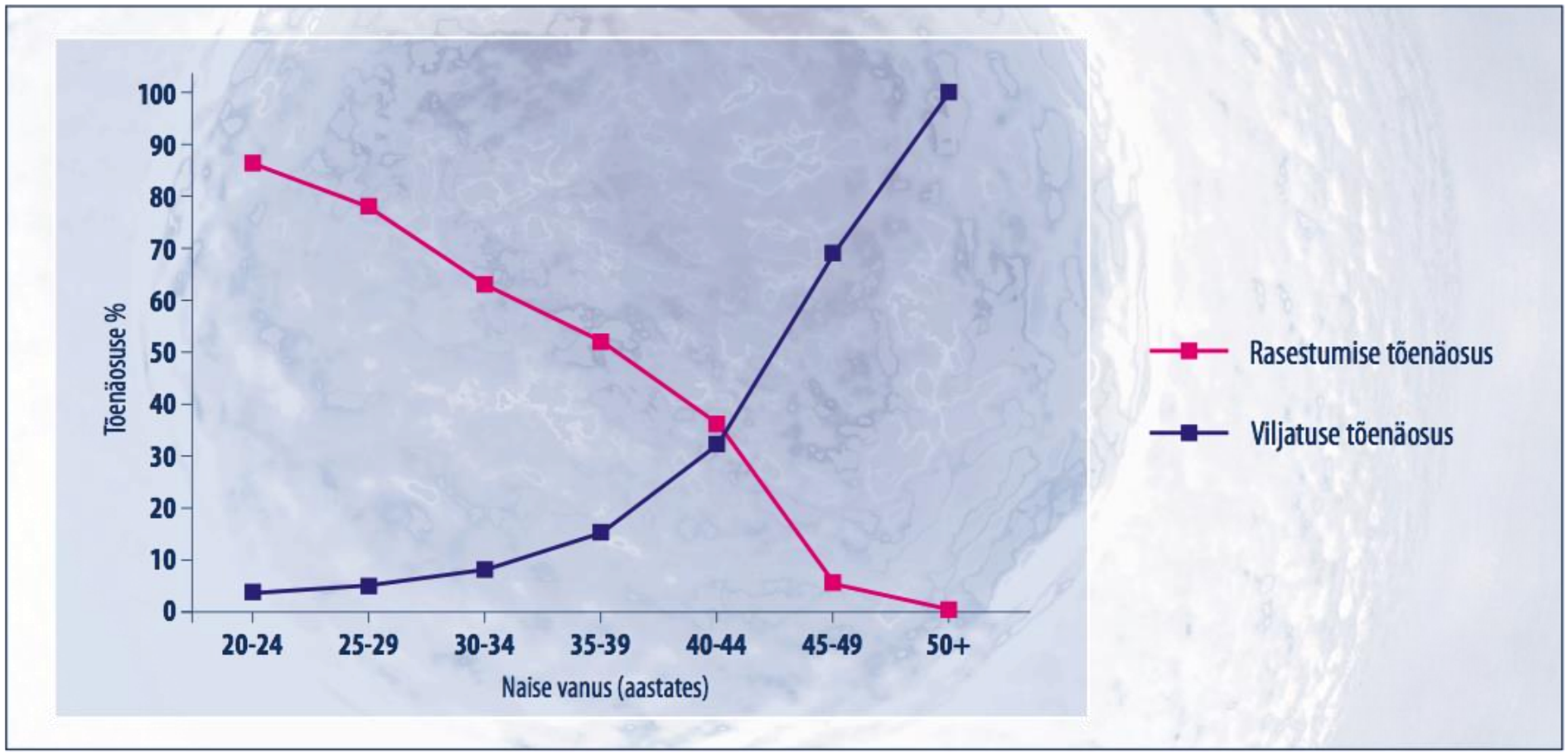
Kümme populatsiooni
(populatsioonid kahanevas järjekorras vanuses 20-24)

- huteriidid, abielud 1921-30
- Genfi keskklass, abielumehed sündinud 1600-49
- Kanada, abielud 1700-30
- Normandia, abielud 1760-90
- huteriidid, abielud enne 1921. aastat
- Tunis, eurooplaste abielud 1840-59
- Normandia, abielud 1674-1742
- Norra, abielud 1874-76
- Iraan, abielud külades 1940-50
- Genfi keskklass, abielumehed sündinud enne 1600. aastat

Joonis on avaldatud: Menken J et al. Science 1986; 233(4771):1389-94.

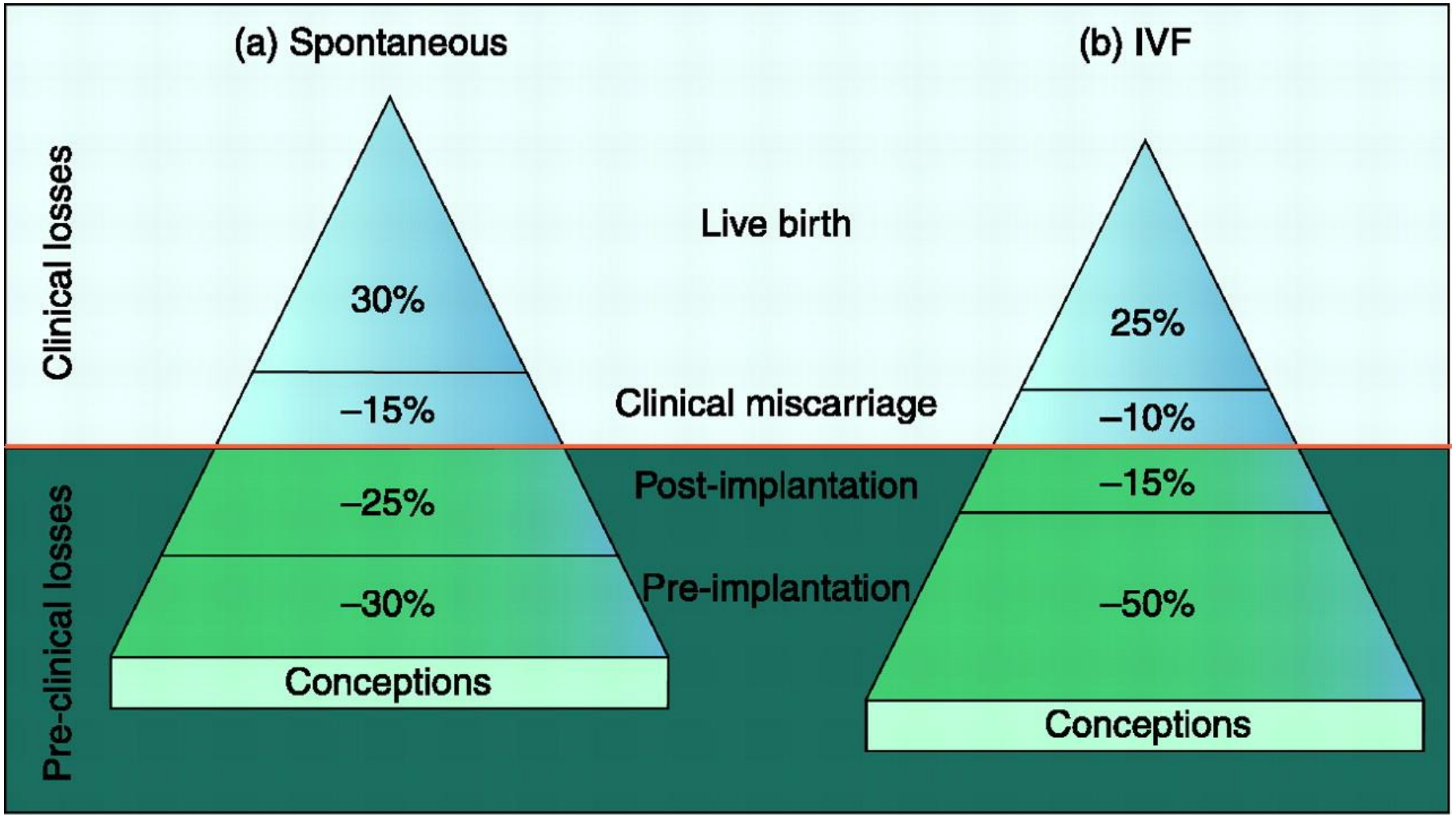
Allikas: Liu K. Case A et al. J Obstet Gynaecol Can 2011; 33(11):1165–1175. http://sogc.org/wp-content/uploads/2013/01/gui269CPG1111E_000.pdf

RASESTUMISE JA VILJATUSE TÕENÄOSUS ÜHE AASTA JOOKSUL



Allikas: Carcio, A.,H. 1998. Management of the Infertile Woman. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers

Figure 3 The pregnancy loss iceberg: an overview of the outcomes of spontaneous versus IVF pregnancies.



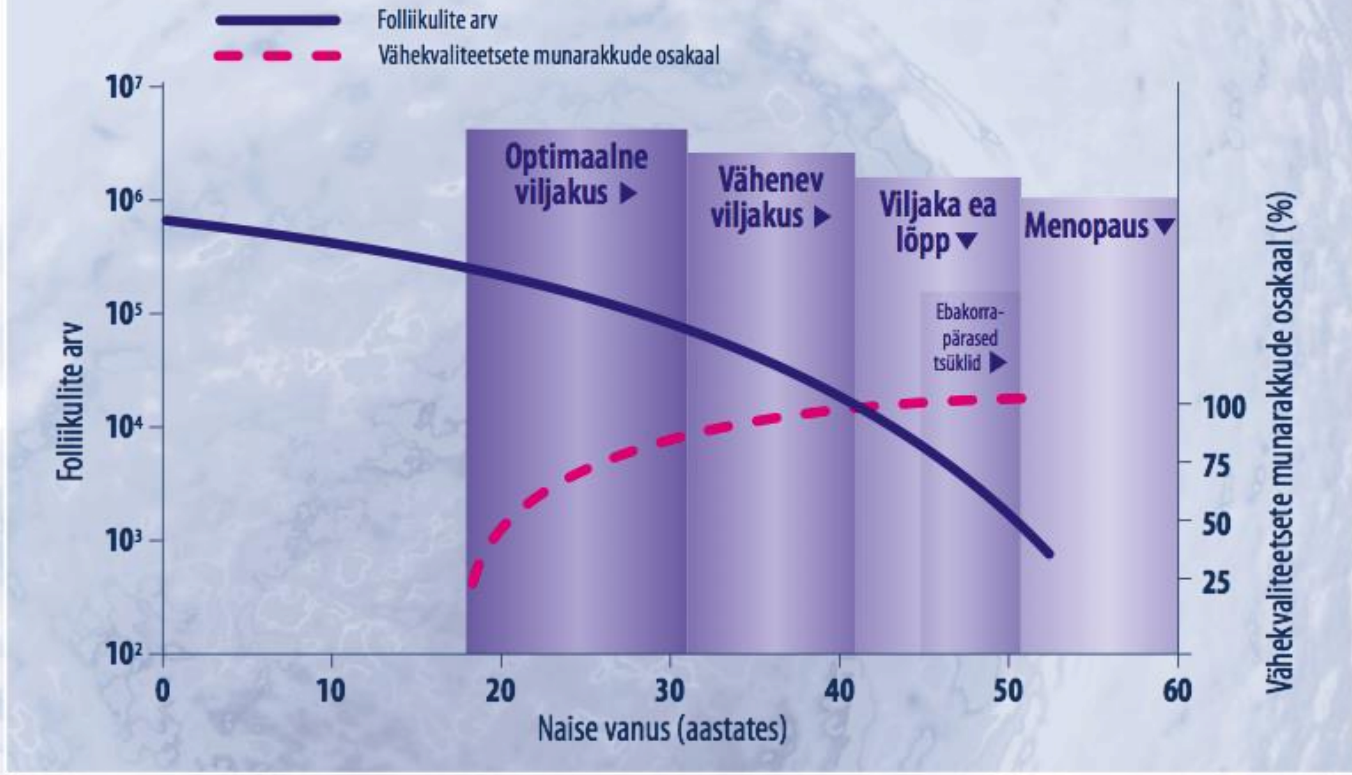
Margarida Avo Santos et al. Reproduction 2010;139:23-34

© 2010 Society for Reproduction and Fertility

published by bioscientifica

NAISE VANUS JA MUNARAKK

MUNASARJADES LEIDUVATE PRIMORDIAALSETE FOLLIIKULITE ARV JA MUNARAKKUDE KROMOSOOMIDE KVALITEET



Joonis on avaldatud: Broekmans FJ et al. Endocrine Reviews, August 2009, 30(5):465–493. Joonise aluseks on järgmised allikad: Hansen KR et al. Hum Reprod. 2008 Mar; 23(3):699-708. de Bruin JP et al. Hum Reprod. 2001 Sep; 16(9):2014-8.

Allikas: Liu K. Case A et al. J Obstet Gynaecol Can 2011; 33(11):1165–1175. http://sogc.org/wp-content/uploads/2013/01/gui269CPG1111E_000.pdf

Iseeneslik raseduse katkemine ja naise vanus

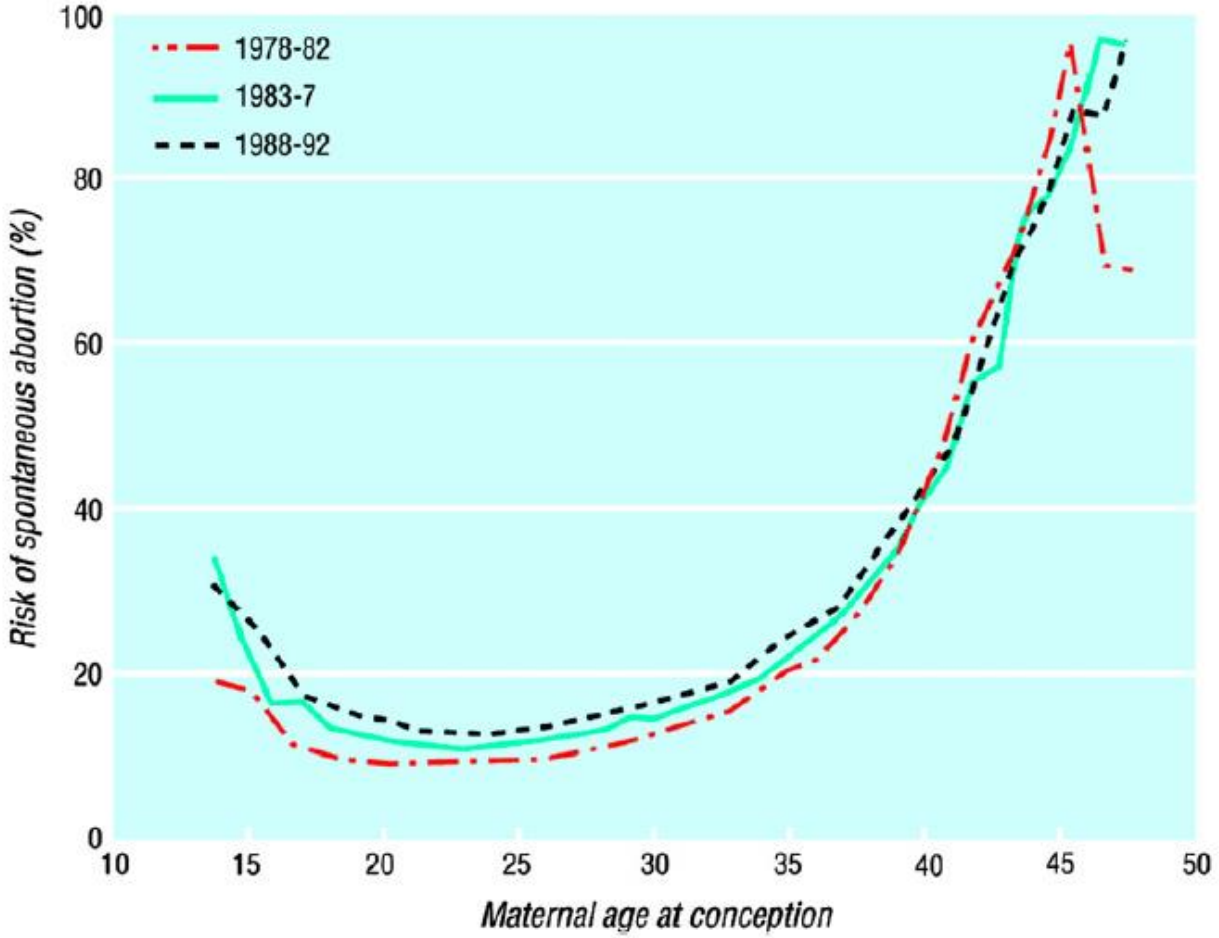


Figure 2. Effect of age of woman on spontaneous miscarriage.

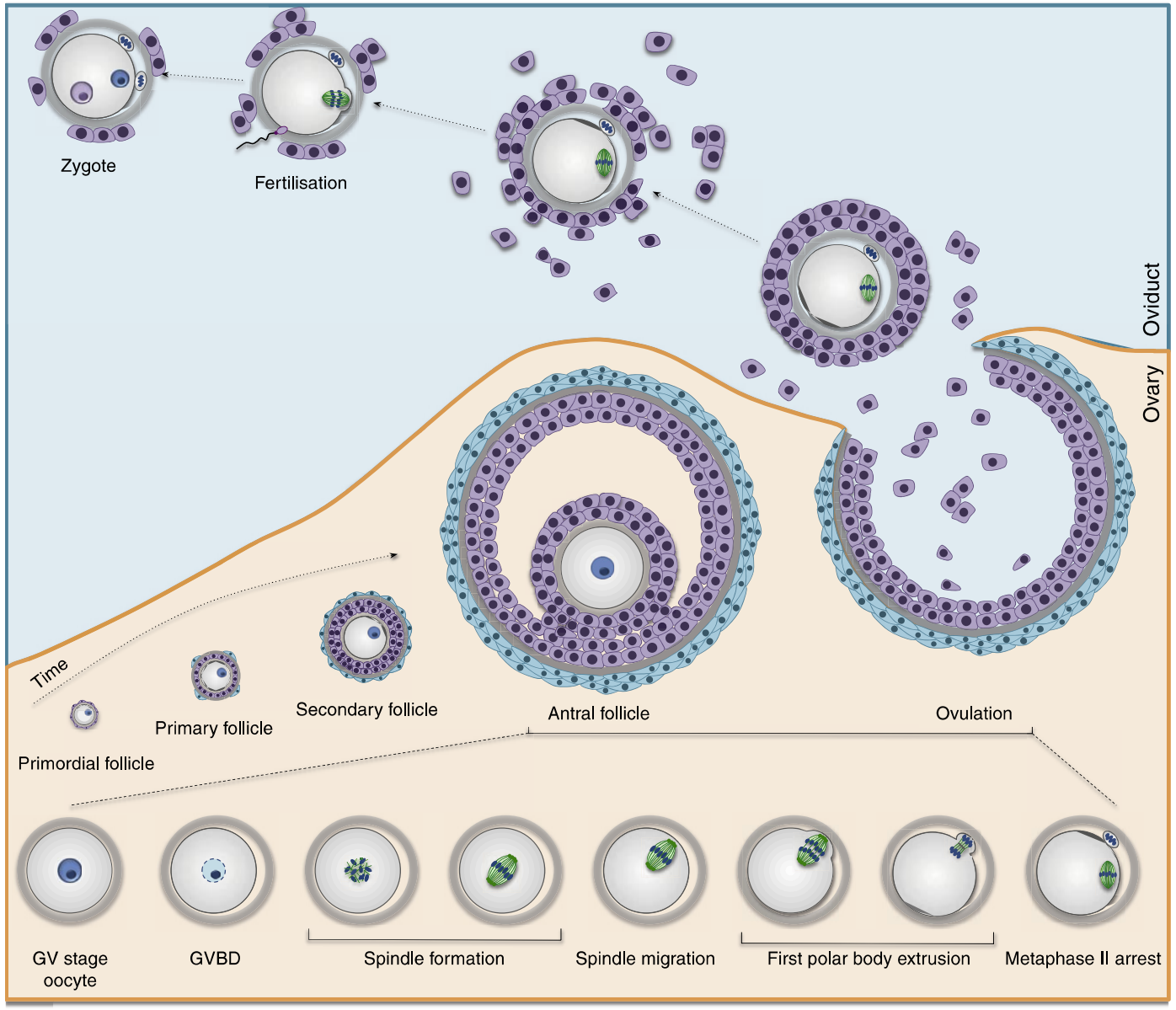
Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P et al. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ* 2000; **320:** 1708–1712.

Current Biology *28*, R895–R907, August 20, 2018 © 2018 Elsevier Ltd. **R895**

Segregating Chromosomes in the Mammalian Oocyte

Aleksandar I. Mihajlović and Greg FitzHarris*
Centre Recherche CHUM and Department OBGYN, Université de Montreal, Montreal, Quebec, Canada

kromosoomide jagunemine munarakus peatub meioosi profaas I lõpustaadiumis aastakümneteks!



Munaraku võimelisus viljastumiseks:

- peamine tegur - naise vanus

- tegurid, mis mõjuvad munarakule ja seda ümbritsevale keskkonnale olenemata vanusest:
  - eluviis (toitumine, alakaal, ülekaal, suitsetamine, keskkonna saastatus jm)
  - günekoloogilised haigused: endometrioos, polütsüstilise munasarja sündroom, ooforiit, munasarja kasvajad (operatiivne ravi)
  - üldhaigused ja nende ravi: nt kemoteraapia

Täiskasvanuea haigused saavad alguse enne viljastumist ja rasestumist:

Developmental Origin Of Health And Disease (DOHaD) e PRECONCEPTION HEALTH

Lancet 2018; 391: 1830–41

Preconception health 1

Before the beginning: nutrition and lifestyle in the preconception period and its importance for future health

Judith Stephenson, Nicola Heslehurst, Jennifer Hall, Danielle A J M Schoenaker, Jayne Hutchinson, Janet E Cade, Lucilla Poston, Geraldine Barrett, Sarah R Crozier, Mary Barker, Kalyanaraman Kumaran, Chittaranjan S Yajnik, Janis Baird, Gita D Mishra

Lancet 2018; 391: 1842–52

Preconception health 2

Origins of lifetime health around the time of conception: causes and consequences

Tom P Fleming, Adam J Watkins, Miguel A Velazquez, John C Mathers, Andrew M Prentice, Judith Stephenson, Mary Barker, Richard Saffery, Chittaranjan S Yajnik, Judith J Eckert, Mark A Hanson, Terrence Forrester, Peter D Gluckman, Keith M Godfrey

Lancet 2018; 391: 1853–64

Preconception health 3

Intervention strategies to improve nutrition and health behaviours before conception

Mary Barker, Stephan U Dombrowski, Tim Colbourn, Caroline H D Fall, Natasha M Kriznik, Wendy T Lawrence, Shane A Norris, Gloria Ngaiza, Dilisha Patel, Jolene Skordis-Worrall, Falko F Sniehotta, Régine Steegers-Theunissen, Christina Vogel, Kathryn Woods-Townsend, Judith Stephenson

Perikontseptsiooni ja üsasisene periood

- oluline on mõjutuste:
  - ajastus
    - kriitilised perioodid
    - "tundlikud" perioodid
  - pikkus
  - kumuleerumine

- gameedid (munarakud, seemnerakud): kriitiline periood on 2-3 kuud enne viljastumist!
- kehavälise viljastamise mõjud?
- epigeneetilised muutused kanduvad edasi järgnevatele põlvkondadele (!?)

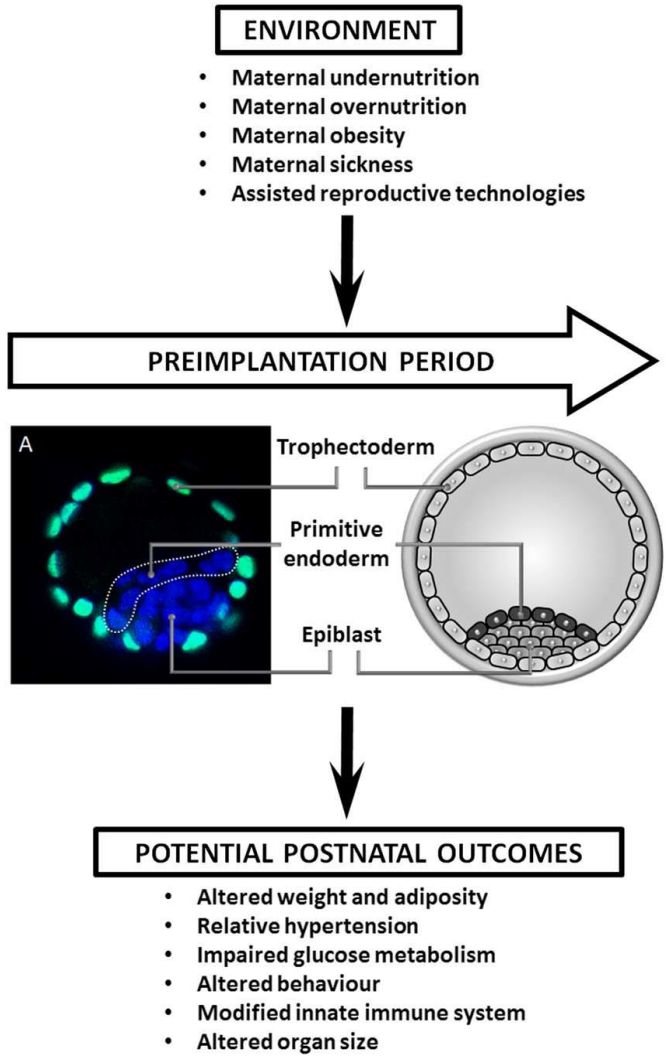


Fig. 1. Diverse environmental conditions during the preimplantation period can impact on the early embryo and affect cell lineages at the blastocyst stage with detrimental effects in postnatal health of the resultant offspring. (a) Mid-plane confocal microscopy section displaying Cdx2 staining in nuclei of trophectoderm cells (pale blue) from a mouse blastocyst. Cells of the epiblast and primitive endoderm (dotted white contour) were stained with DAPI (dark blue nuclei).

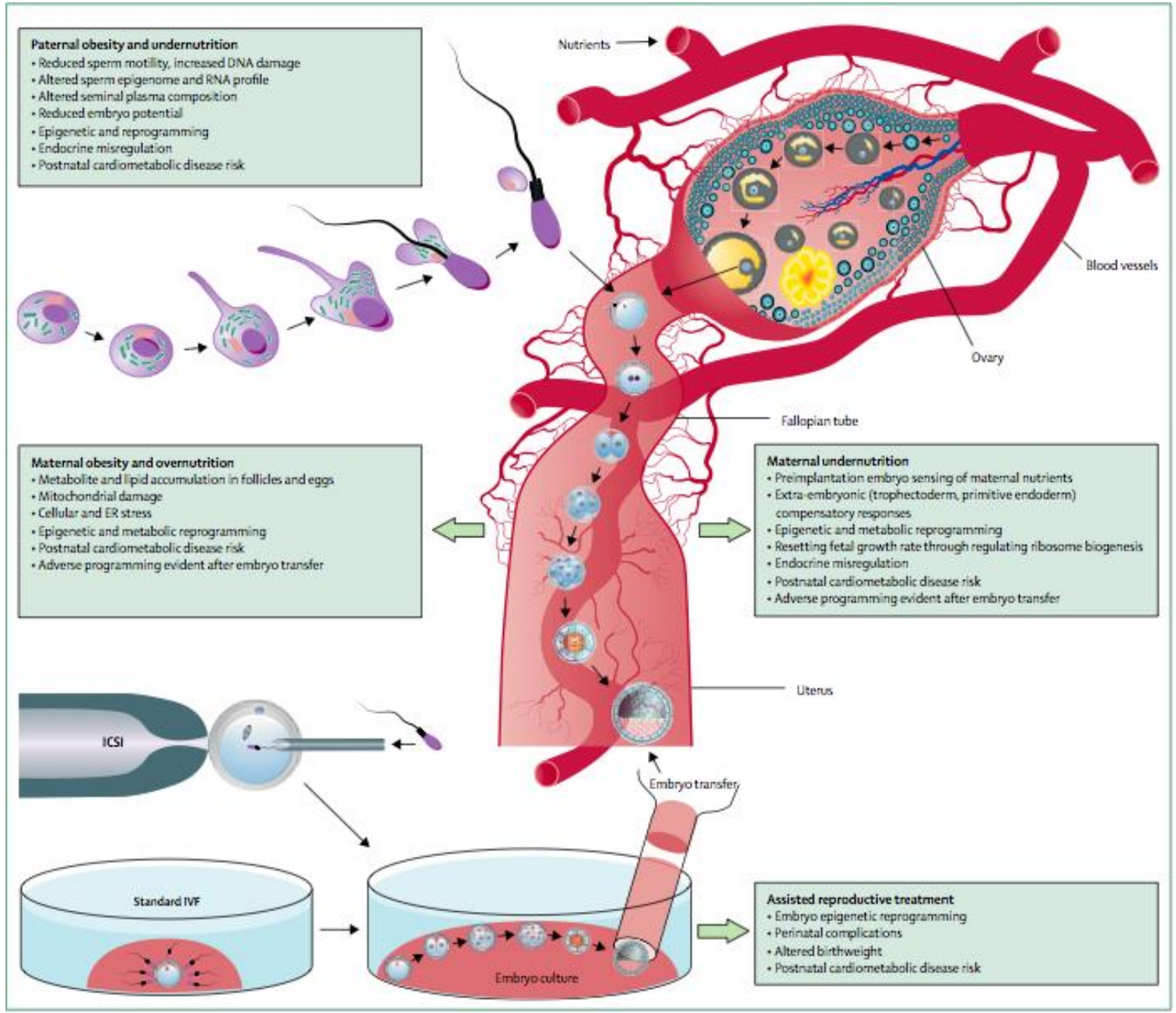


Figure 1: **Summary of periconceptional developmental conditioning from the four areas reviewed, with the main mechanisms highlighted in the progression of disease risk**
ER=endoplasmic reticulum. ICSI=intracytoplasmic sperm injection. IVF=in-vitro fertilisation.

ENNEAEGNE OVARIAALNE PUUDULIKKUS

≈ 10% naistest menopaus ≤45 a

≈ 1% naistest menopaus ≤40 a POI

- umbes 13 aastat enne menopausi hakkab viljakus langema

- kiiremale viljakuse langusele viib:
  - endometrioos
  - operatsioonid munasarjadel
  - rohke suitsetamine
  - varane menopaus perekondlikus anamneesis
  - geneetiline eelsoodumus: Turneri sündroom, fragiilse X premutatsioon jt

Munasarjade "potentsiaali" hindamine:

- FSH ja E2 tase veres follikulaarfaasi alguses, kui võimalik (vajadusel lisaks LH+P4;prol, TSH, androg jm)
- antraalsete folliikulite (2-9 mm) hulk sonograafias *(antral follicular count AFC)*
- AMH tase veres (anti-Mülleri hormoon – toodetakse preantraalsete ja väikeste antraalsete folliikulite granulooskihi rakkudes; polüpeptiid, kuulub TGF-β perekonda) – pillide lõpetamisest 3-4 kuud

munasarja biopsia ei kuulu siia! (nt primaarse amenorröa jm korral)

ei ennusta menopausi saabumise täpset aega!

ENDOMETRIOOS JA MUNARAKK

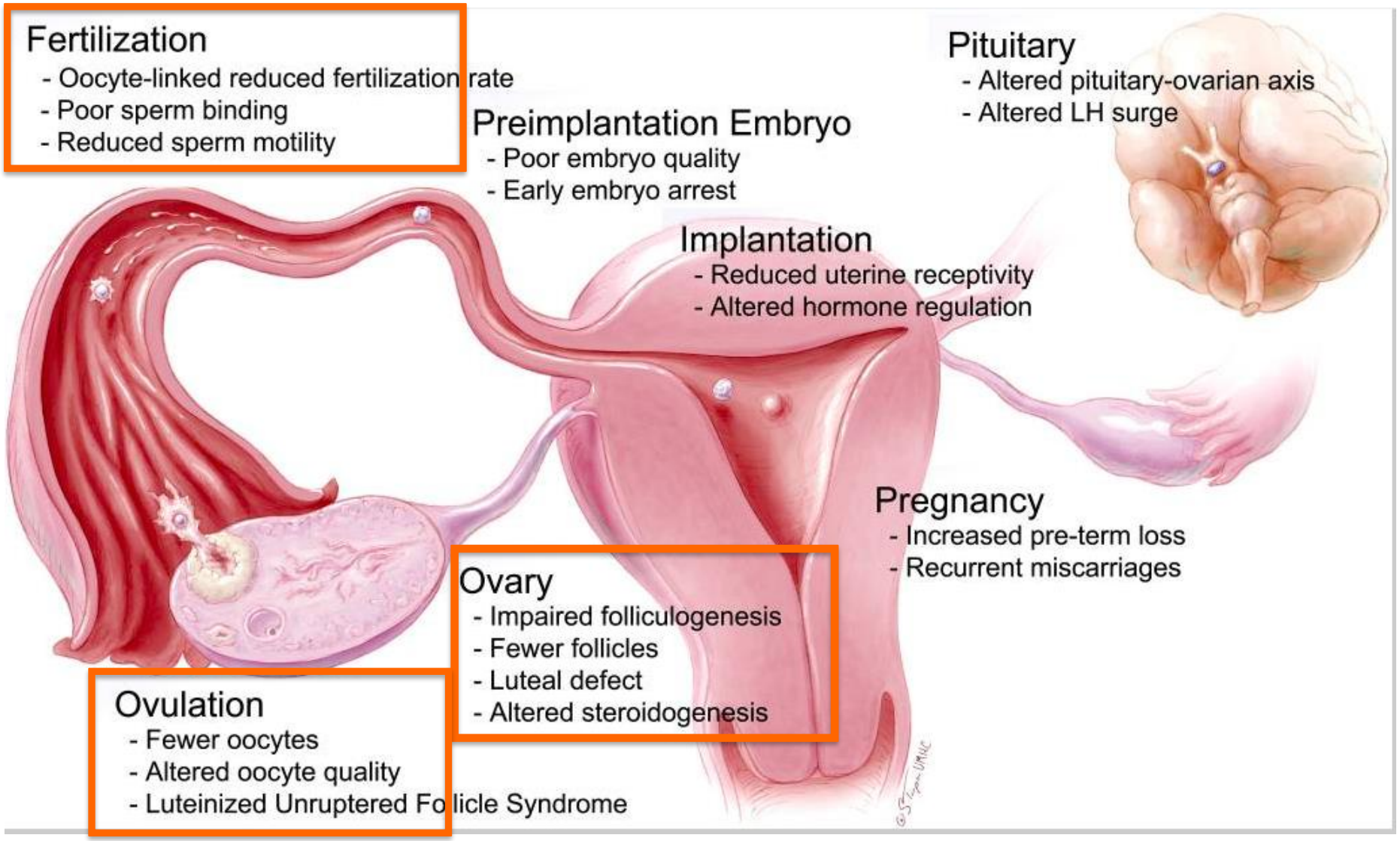
endometrioosi esinemissagedus:

6-10% viljakas eas naistel, adenomüoos 20% (?)

kuni 50% viljatusravile pöördujatest

- folliikulite areng häiritud, vähe folliikuleid
- munaraku kvaliteet langenud
- luteaalfaasi defekt
- steroidogenees häiritud
- persisteeriva kollaskeha sündroom
- spermatosoidide liikuvus ja ühinemine munarakuga häiritud

Endometrioosi mõju viljakusele on mitmesuunaline:



Endometrioos põhjustab embrüo rakkude apoptoosi:

Cell Tissue Res (2012) 349:849–862
DOI 10.1007/s00441-011-1309-0

REVIEW

Cellular and molecular basis for endometriosis-associated infertility

Julie A. W. Stilley · Julie A. Birt · Kathy L. Sharpe-Timms

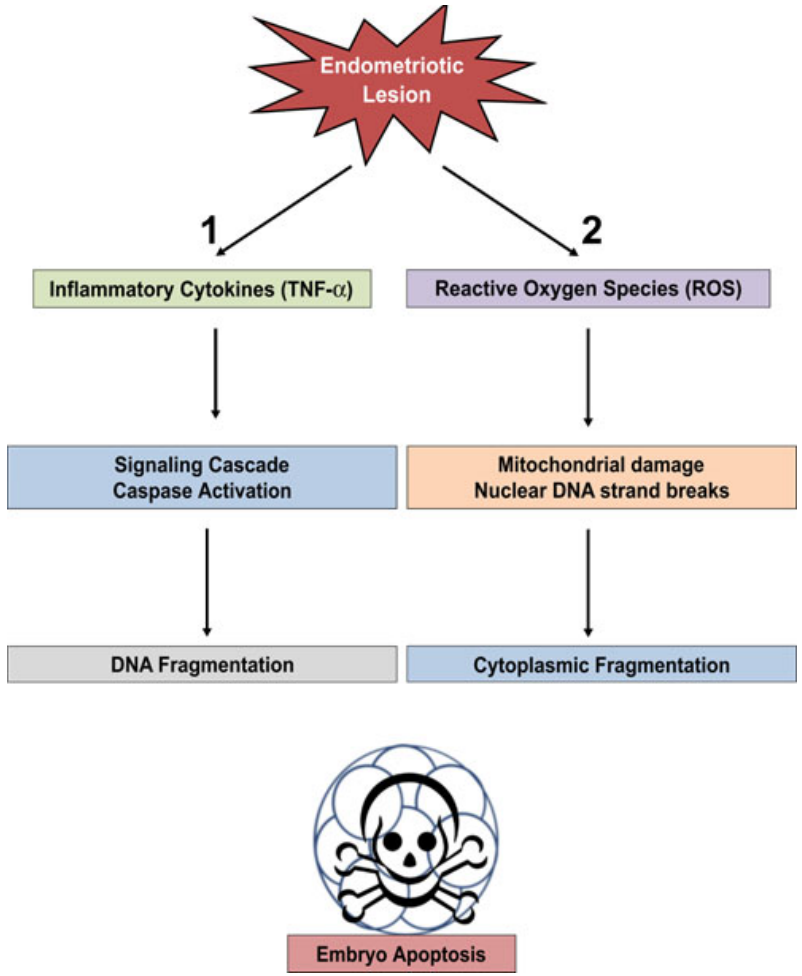
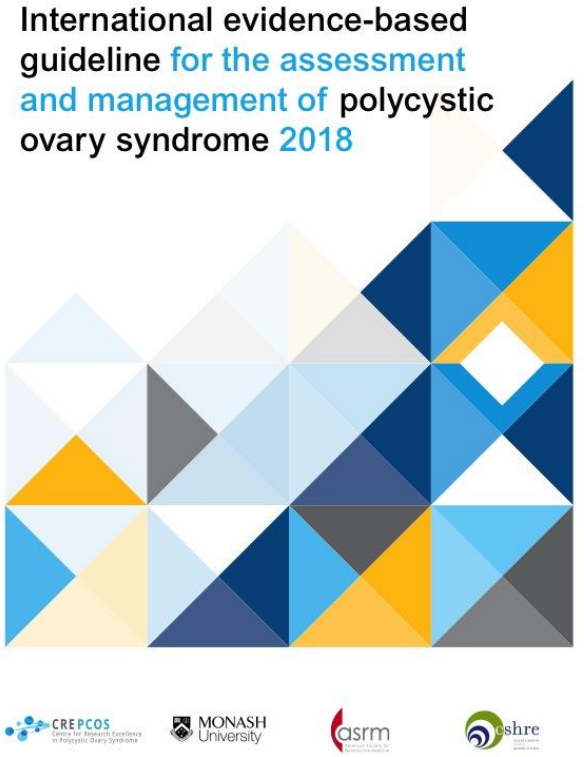


Fig. 2 Mechanisms by which endometriosis affects apoptosis signaling in embryo development (*TNF-α* tumor necrosis factor-α)

POLÜTSÜSTILISTE MUNASARJADE SÜNDROOM (PCOS) JA MUNARAKK

PCOS – erialadeülene probleem!

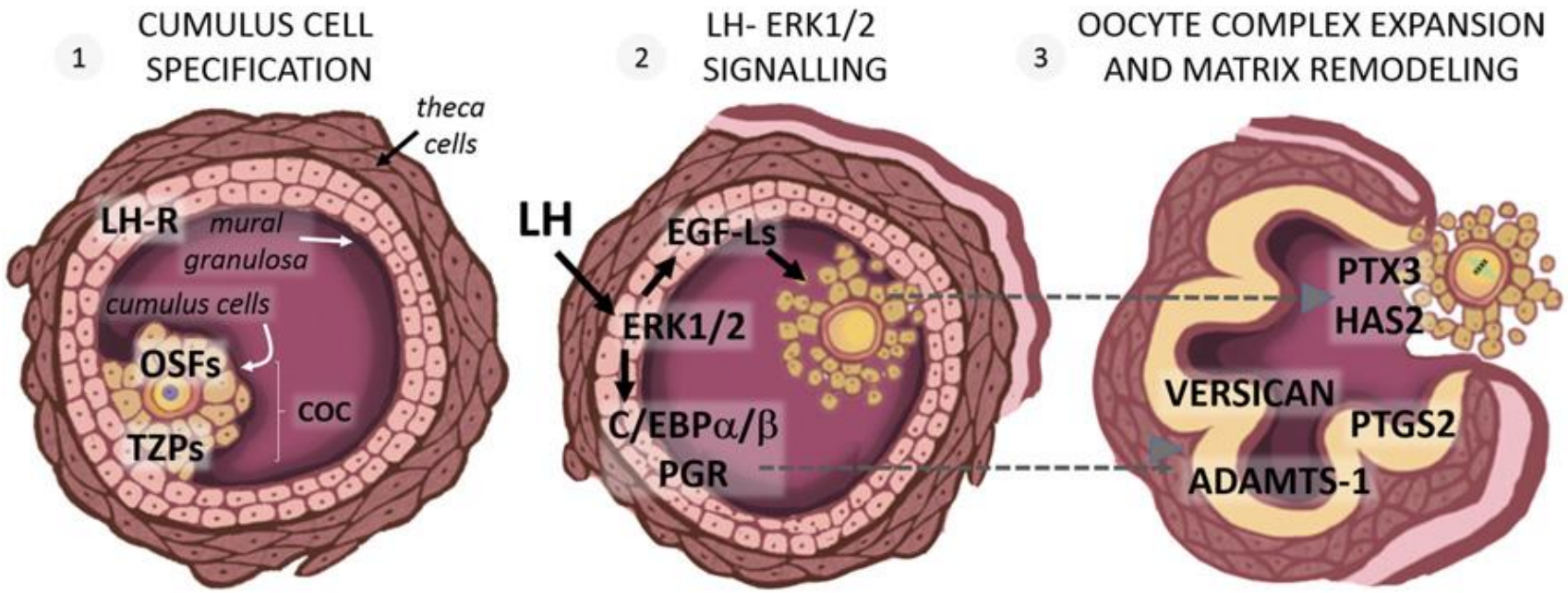
- esinemissagedus reproduktiivses eas naistel 8-13%
- kuni 70% juhtudest jääb diagnoosimata
- ala- ja ülediagnoosimine!
- põhjustab palju erinevaid probleeme:
  - psühholoogilised
  - reproduktiivtervis (ovulatsioonihäired, hirsutism, viljatus, raseduse tüsistused)
  - metaboolsed häired (insuliini resistentsus, metaboolne sündroom, prediabeet, II t diabeet, südame-veresoonkonna haiguste riskitegurid)



Endocrinology, September 2018, 159(9):3209–3218

Coordination of Ovulation and Oocyte Maturation: A Good Egg at the Right Time

Rebecca L. Robker,[1] Jon D. Hennebold,[2,3] and Darryl L. Russell[1]

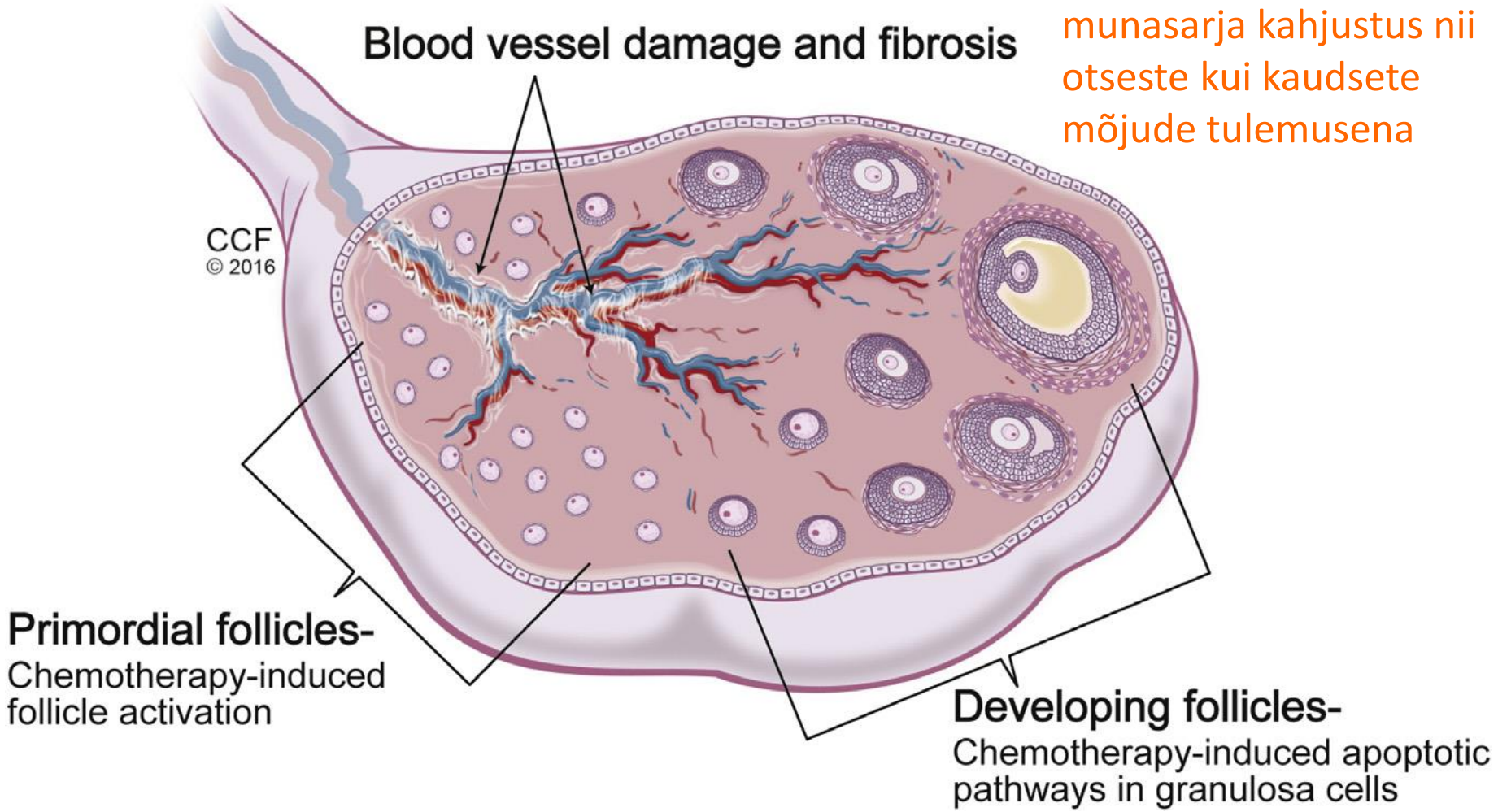


KEEMIARAVI JA MUNARAKK

FIGURE 1

Proposed mechanisms for chemotherapy effect on ovarian follicles

munasarja kahjustus nii otseste kui kaudsete mõjude tulemusena

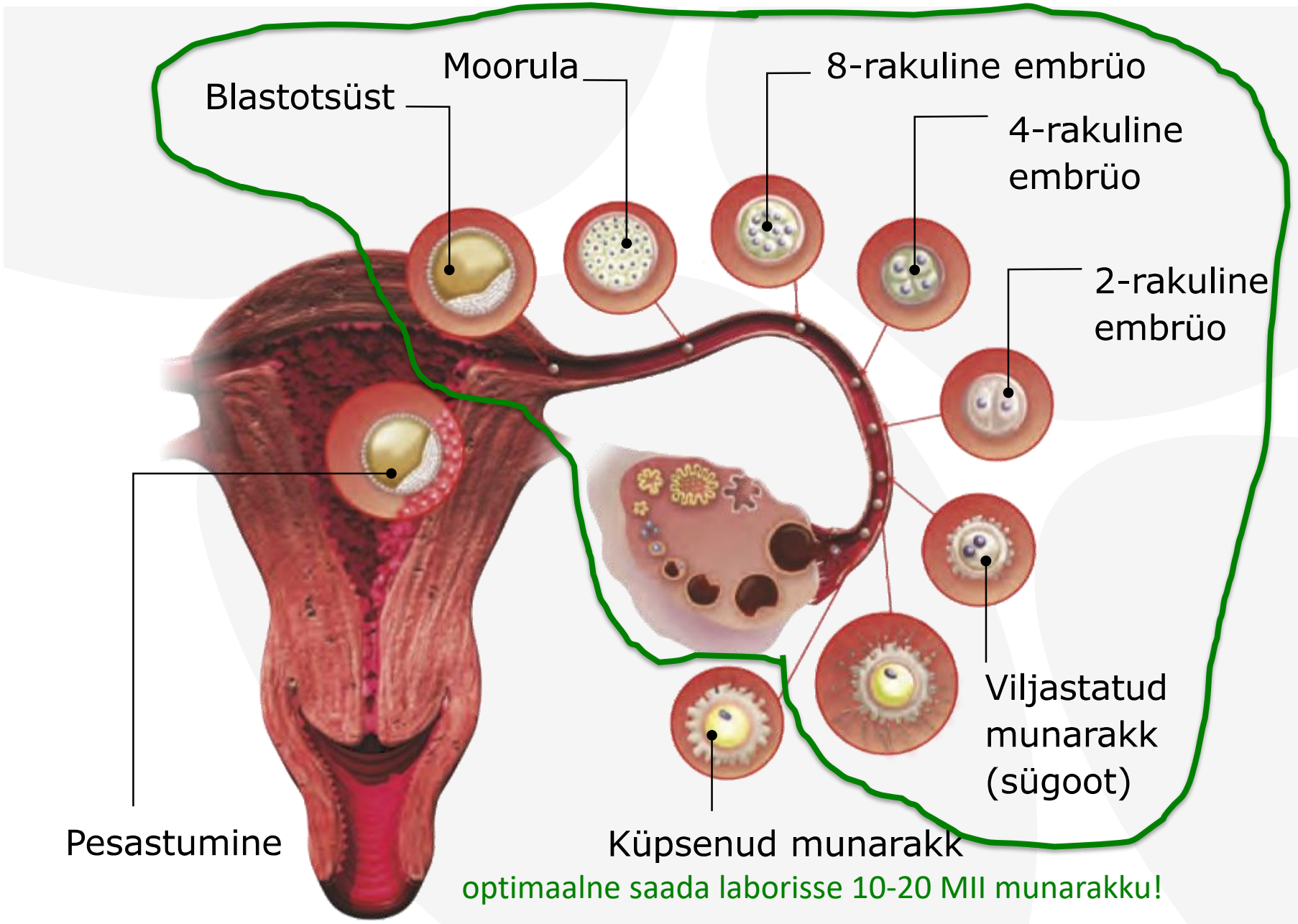


Chemotherapy causes ovarian damage by both direct and indirect mechanisms.

Hickman. GnRH agonists for preservation of ovarian function during chemotherapy. Am J Obstet Gynecol 2016.

MUNARAKU TERVIS JA VILJAKUS - MIDA ME TEHA SAAME?

KEHAVÄLINE VILJASTAMINE?



optimaalne saada laborisse 10-20 MII munarakku!

Vanus, munarakk ja viljakus

ei ole ühtegi meetodit, mis väldiks vanusega saabuvat mõju munarakkudele (so viljakusele)!

- viljakusteadlikkuse tõstmine *(fertility awareness)* koolide terviseõpetuse osana jm; õpingute/töö- ja lastesaamise ühildamine
- munarakkude vitrifitseerimine nende viljastamiseks tulevikus *(social freezing)*
  - *jäävad küsimused – millise vanuseni? kui palju? kes tasub? laste/täiskasvanute tervise kaugtulemused?*
- doonormunarakkude kasutamine
  - *eetilised probleemid*

IVF ravi kontekstis embrüote skriinimine aneuploidsuse osas (PGD-A) enne embrüo siirdamist?

- veel ei ole tõendust, et saavutatakse elussündide määra suurenemine (on ka vastupidise tulemusega uuringuid!)
- euploidse(te) embrüo(te) siirdamisel võib väheneda aeg raseduse saavutamiseni
- on vähem mitme embrüo siirdamist

PROBLEEMID:

- TE mosaiiksus: milline on euploidne embrüo? (on kvantitatiive uuring!)
- varasemate uuringute tulemuste kasutamise probleem (NGS metoodika)
- millised on kaugtulemused seeläbi sündinud inimeste tervisele?
- mida peale hakata informatsiooniga, mille uurimine pole eesmärgiks? (nt embrüo sugu)

Human Reproduction, pp. 1–13, 2018
doi: 10.1093/humrep/dey106

human reproduction ORIGINAL ARTICLE *Reproductive genetics*

Chromosomal mosaicism in human blastocysts: the ultimate challenge of preimplantation genetic testing?

M. Popovic[1,*], A. Dheedene[2], C. Christodoulou[1], J. Taelman[1], L. Dhaenens[1], F. Van Nieuwerburgh[3], D. Deforce[3], E. Van den Abbeel[1], P. De Sutter[1], B. Menten[2,†], and B. Heindryckx[1,†]

5.-6. p blastotsüsti trofektodermi biopsia euploidsete embrüote leidmiseks:

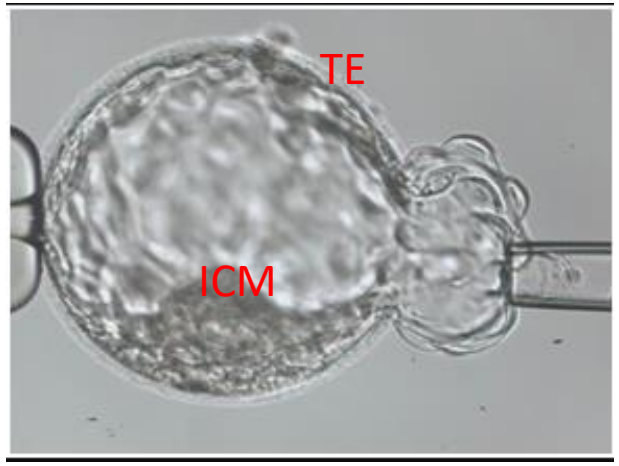


Table I Overview of human blastocyst profiles within the untested embryo group.

Status	Sample concordance	ICM/TE status	Total blastocysts, *n* (%)
Euploid	Concordant	Normal Normal	14 (41.2)
Abnormal	Concordant	Abnormal Abnormal	5 (14.7)
Mosaic	Discordant	Normal Mosaic	7 (20.6)
Mosaic	Discordant	Mosaic Mosaic	4 (11.8)
Mosaic	Discordant	Mosaic Normal	1 (2.9)
Mosaic	Discordant	Abnormal Mosaic	1 (2.9)
Mosaic	Discordant	Abnormal Abnormal	2 (5.9)
Total			34

Embryos were classified based on their chromosomal status, as determined by the combined sequencing results. Sample concordance was defined as the complete concordance between the inner cell mass (ICM) and all three trophectoderm (TE) biopsies. The genomic status of the ICM was further compared to the TE. The percentages shown are of the total number of previously untested embryos.

veel uusi lähenemisi... *(Ubaldi et al 2019)*

enne munaraku viljastumist

- tüvirakkude viimine munasarja – uued "terved ootsüüdid"?
- autoloogsete mitokondrite süstimine munarakku ICSI viljastamise käigus – parandab energeetilst potentsiaali?
- noore doonori munaraku kääviaparaat viia patsiendi munarakku?
- "kromosoomide teraapia" – elusrakkudes aneuploidsuse korrektsioon?

pärast munaraku viljastamist

- "non-invasive" PGD-A – embrüo (rakuvaba) DNA embrüote kultiveerimise söötmest?
- "kromosoomide teraapia" – elusrakkudes aneuploidsuse korrektsioon?

pronukleuste siirdamine, ovariaalsed tüvirakud (OSC, iOSC)?

Endometrioos ja munarakk

- ei ole head ja universaalset lahendust!
- dilemma operatiivse ravi osas
- rasestumine ei ole võimalik olemasolevate ravimite kasutamise ajal
  - "aegunud" sihtmärgid!

Human Reproduction Update, Vol.24, No.5 pp. 577–598, 2018
Advanced Access publication on June 11, 2018 doi:10.1093/humupd/dmy020

human reproduction update

Is it time for a paradigm shift in drug research and development in endometriosis/adenomyosis?

Sun-Wei Guo [1,2,*] and Patrick G. Groothuis[3]

PCOS ja munarakk

- kehakaal!
- metformiin? – uus aspiriin?
- inositool?

Aitäh!

IDA-TALLINNA KESKHAIGLA