



TSÖLIAAKIA JA VILJAKUS

Kristiina Rull



1

Mõisted

Infekunditeet, *infecunditas* (ld k),

infecundity (ing.k) – võimetus saada elavaid järglasi

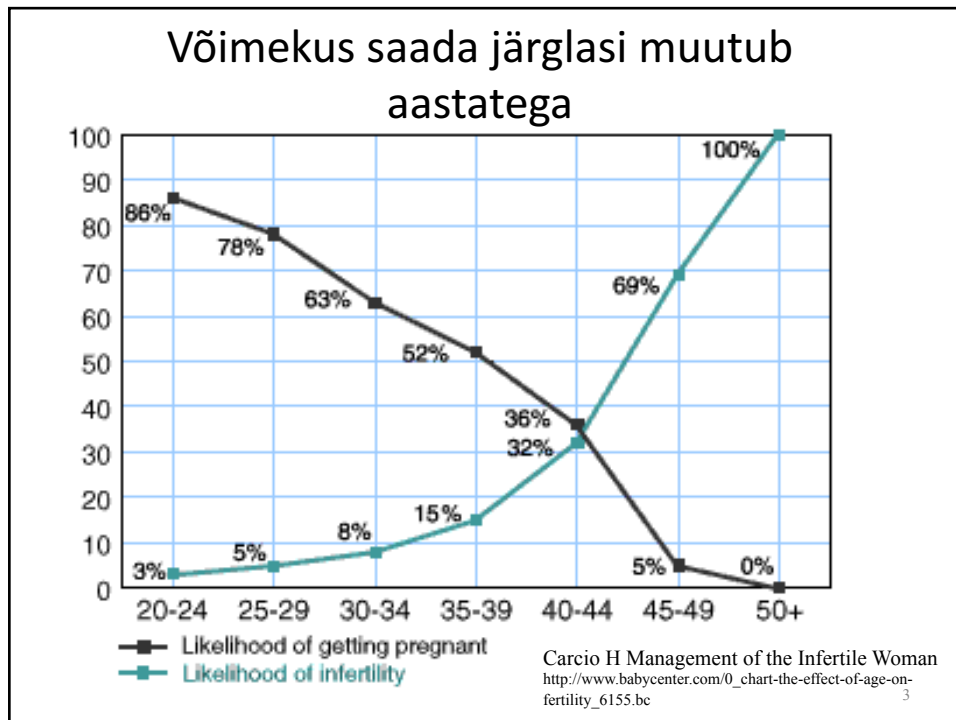
Infertiilsus, *infertilitas* (ld k), *infertility* (ing.k) –

infertilitateet, viljatus, sigimatus, paljunemisvõimetus

Fekunditeet- võime saada järglasi

Fertiilsus – realiseeritud võime järglasi saada
(sündinud laste hulk)

2



Mõned faktid viljakusest

- Ruth Kistler vanim ema (oma munarakk) sünnitas 57-aastaselt 1956
- 1996: 63 a filipiinlane sünnitas siirdatud embrüost kasvanud lapse



‘Maksimaalne’ viljakus, kui me ei sekkuks?

- Naine on viljakas vanuses 15-49a
- Rasedus kestab 9 kuud
- Imetamine kestab 18 kuud
- laste sündimise vahe 2,2 aastat
- 16 last naise kohta



5

Miks naine ei realiseeri oma potentsiaali?

Bioloogilised põhjused

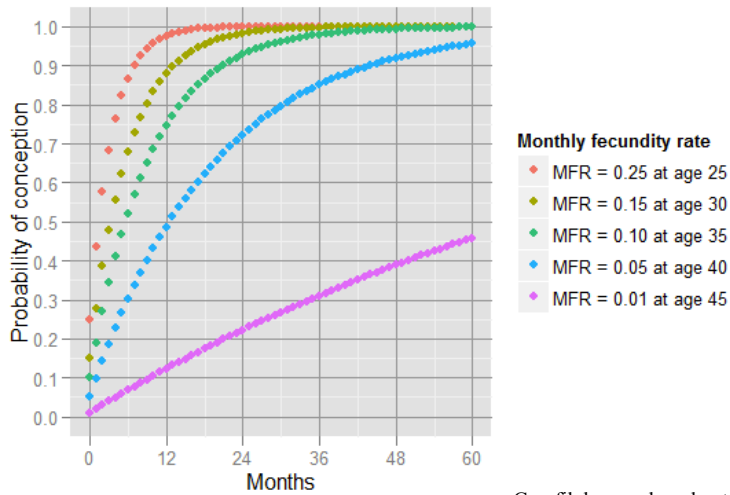
- rasedus on ohtlik, sünnitusel või raseduse ajal surmarisk (1:37st 19. saj algus)
- kõik ei rasestu, viljatus põletike jm haiguste tõttu
- vaegtoitumus, anovulatoorsed tsüklid

Sotsiaalsed põhjused

- Soovimatus järglasi saada
- Partneri puudumine
- Teadlik valik (“ei saa endale lapsi lubada”)
- Psühholoogiline surve, stress-situatsioonid

6

Kui kiiresti jäädakse rasedaks

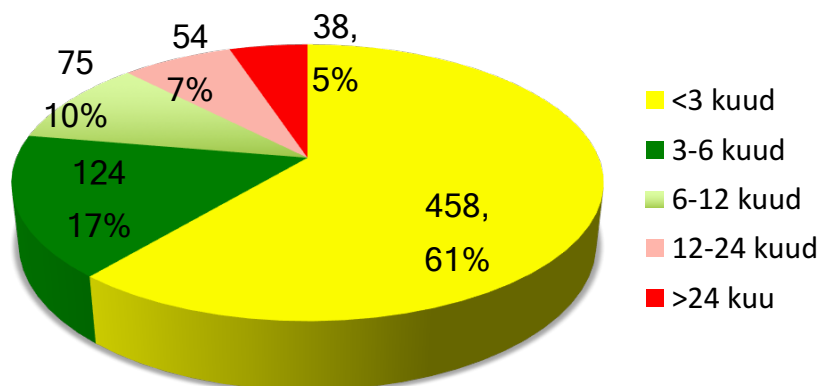


http://4dpiecharts.files.wordpress.com/2012/06/probability_of_conception_by_month.png

Graafik baseerub andmetel George & Kamath Fertility and age *J Hum Reprod Sci.* 2010; 3

Aeg rasestumiseni Happy Pregnancy uuringu andmetel

- Planeeritud rasedused, va IVF



8

Viljatuse definitsioon

Klinitistid, epidemioloogid:

Regulaarse seksuaalelu ja kaitsmata seksuaalvahekorra korral võimetus rasestuda 12 kuu jooksul (WHO)

Demograafid:

Seksuaalelu elaval ja kontratseptsiooni mittekasutaval naisel ei ole õnnestunud sünnitada elusat last

9

Kes on viljatu?

- Inimese enese hinnang
- Meediku objektiivne hinnang

Mõned näited:

- 24 a naine peab end viljatuks, kui pole 5 kuud rasestunud → kas on viljatu?
- Pole rasestunud 5 aastat, on kasutanud RVV meetodina ainult katkestatud suguühet → kas on viljatu?
- Pole rasestunud 3 aastat, rasedusest pole hoidunud, naise/perekonna jaoks ei see probleem (neil on olemas seletus)

10

Kuidas hinnata viljakust?

- Rasestumine ja sünnitamine
- Hinnata, kas on /ei ole tegureid, mis võivad olla seotud viljatusega
- Viljakuse hindamise test Elites 300 eurot (400eur)

<http://www.elitekliinik.ee/elite/viljastamine/viljakuse-hindamise-test/>

Sisaldab: Vaginaalne läbivaatus, KOH test, BMI, kliinilise vere analüüs, AMH, FSH, E2, TNF, Ca 125, LH, ultraheliuuring, AFC.

- Fertify test

11

Geenitest

- Fertify test <http://www.fertify.eu/>
- maksab 240 eurot
- Analüüsib kiibitehnoloogiaga 800 geneetilist varianti ning hindab selle põhjal varase menopausi (enne 45.-dat eluaastat) ning sellega kaasneva varasema viljakuse languse individuaalset geneetilist riski
- Geneetiline risk varaseks menopausiks võib erineva geneetilise taustaga inimestel erineda kuni 10 korda

12

Viljatuse põhjused

- [N97.0] Ovulatsioonipuudusega kaasnev naiseviljatus
- [N97.1] Munajuha[de]tekkene naiseviljatus
- [N97.2] Emakatekkene naiseviljatus
- [N97.3] Emakakaelatekkene naiseviljatus
- [N97.4] Mehega seonduv naiseviljatus
- [N97.8] Naiseviljatus muul põhjusel
- [N97.9] Täpsustamata naiseviljatus

13

Viljatusega seotud haigused

- Gynecoloogiline (väike vaagna) põletik ja sellest tulenevad liited ja munajuha(de) ja või emaka kahjustus
- Munasarja talitlushäired (ovulatsioonihäired)
- Endometrioos
- Emakamüoom
- Emakakaela patoloogia
- Emaka- ja munajuhade arenguanomaaliad
- Immunoloogilised probleemid
- Spermatogeneesi häired
- Põletik mehe suguteedes
- Muud haigused: diabeet, autoimmuunhaigused, tsöliaakia,....

14

Tsöliaakia ja viljakus

Uuringuid on vähe ja väikesemahulised

- Ravimata tsöliaakia puhul viljakas aeg lühem: menstruaatsioonide algus on hilisem ja menopaus varasem, üleminekuea vaevused (kuumahood) enam väljendunud, kuid ravitud tsöliaakia korral vahet ei ole

(Santonicola et al. 2011, UptoDate 2016)

- Üleüldine viljakus tsöliaakiaga naiste hulgas sarnane üldpopulatsiooniga (Tata et al. 2005)

15

Viljatus ja tsöliaakia

Singh et al. 2016 J Clin Gastroenterol. **Celiac Disease in Women With Infertility: A Meta-Analysis:**

- Viljatute hulgas on 3,5 sagedamini tsöliaakiat
- Ebaselge viljatuse puhul on 6 korda sagedamini tsöliaakiat

kui kontrollgrupis

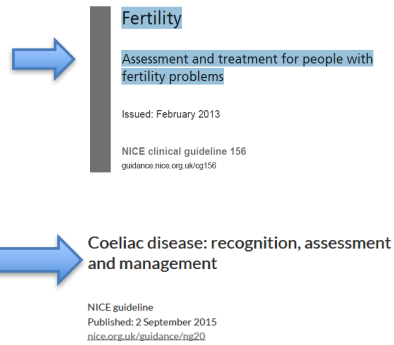
- 884 viljatusega naiste hulgas 20 tsöliaakiaga naist → 2,3%
- 623 „seletamata“ viljatuse naiste hulgas 20 tsöliaakiaga naist → 3,2%

16

Kas naistearstidele mõeldud ravijuhendites on kusagil sõna ka tsöliaakiast ja viljatuse seostest?

- Eestis pole viljatuse ravijuhendit
- NICE viljatuse ravijuhendis tsöliaakiat ei mainita
- Tsöliaakia ravijuhises on soovitatud määrata AGA subfertiilsuse ja korduvate raseduse katkemisega naistel

NICE National Institute for Health and Care Excellence



17

Endokrinoloogilised haigused on samuti seotud viljatusega ning autoimmuunne türeoidiit võib olla juba tsöliaakia tüsistus. Kas sellise diagnoosiga patsiendi puhul naistearstid oskavad ka mõelda tsöliaakia peale?

- Otseselt mitte
- Siiski paljudel juhtudel tehakse ebaselge viljatuse ja ka korduvate katkemise korral autoantikehade paneel ja sealt tuleb välja ka AGA → edasised uuringud

18

Munajuhade läbitavuse hindamine

Kui pole olnud

- gүн. põletikke (klamüdioos, gonorröa, trihhomonoos)
 - kui pole olnud emakavälist rasedust
 - kui pole olnud operatsiooni kõhuõõnes
- siis pole tõenäoliselt läbitavuses probleem

Kui siiski jääb kahtlus, siis

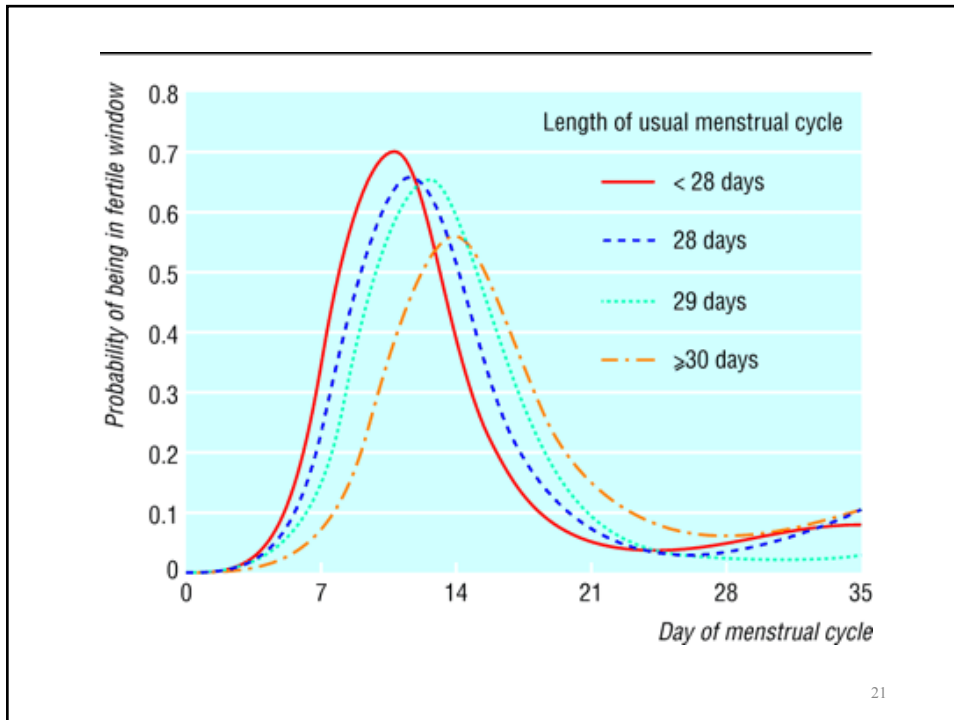
- ultraheli uuring
- sonohüsterosalpingograafia
- laparoskoopia

19

Kas tsükel on ovulatoorne?

1. Basaaltemperatuur (praktikas ei kasuta, vähe usaldusväärne)
2. Ovulatsioonitendid (8-14p)
3. Vaatlus
(pupillfenomen, sõnajalafenomen)
4. Hormoonuuringud
5. Sonograafia (folliiklite vaatlus, limaskestast vaatlus)

20



Ovulatoorne tsükkel?

Ovulatsiooni testid

25 mIU LH

LH Peak

Optimal Conception Time Window (24-48 hours)

Day 1 Day 2 Day 3 Day 4 Day 5

The intensity of the test line is directly proportional to concentration of Luteinizing Hormone

Test Window Results

Egg Fertilization Window

Formats: 1. Midstream 2. Strip 3. Cassette

Follicle Formation Cycle and Release Process

Temperature Charting

Basal Thermometer

22

Põhinevad LH määramisel uriinist

LH peak 24-36 tundi enne ovulatsiooni

Ovulatoorne tsükkel?

Kõige lihtsam test toimunud ovulatsiooni hindamiseks: **progesteron** tsükli 20-23. päeval (28. päevase tsükli korral)

Laborinormid:

follikulaarfaas 0,6–4,7 nmol/L

ovulatsioon 2,4–9,4 nmol/L

luteaalfaas 5,3–86 nmol/L

postmenopaus 0,3–2,5 nmol/L

Praktikule: Kui progesteron <10 nmol/l → ov. pole

Kui progesteron 10-20nmol/l → "kollaskeha puudulikkus"

Ühekordne määramine ei ole alati informatiivne, vaja korrata 2-3 tsükli jooksul

23

Kui ovulatsiooni ei ole...

määrata

FSH, LH, östradiool, prolaktiin, TSH, androgeenid (testosteron, androstendioon, suguhormoone siduv globuliin) tsükli 2-6 päeval

Kui m. tsükkel ebaregulaarne, pole päev oluline

Mitmete hormoonuuringute (prolaktiin, kortisool) vere võtmisel kindel aeg: hommikul 08.00-10.00

Stressi olemasolul tõusevad

kortisool, prolaktiin, androgeenid; eelmisel õhtul reziim!

24

I Kilpnäärme probleemid

Normid: TSH 0,27–4,2 mU/L, vaba türoksiin 12,0–22,0 pmol/L

- Kilpnäärme talitlushäired põhjustavad menstruatsioonitsükli häireid, kroonilist anovulatsiooni ja viljatust.
- Autoimmuunset türeodiiti seostatakse korduva raseduse katkemise ja enneaegse sünnitusega.
- Kui anti-TPO >50 mIU/L, kas ravidada L-Thyroxiniga? Kasu pole tõestust leidnud

25

II Hüperprolaktineemia

Norm 102–496 mU/L

- Prolaktiin on hüpofüüsi (ajuripatsi) hormoon
- Prolaktiini taseme tõusu üle normväärtuste on leitud kuni 10% populatsioonist.
- Esmast prolaktiini tõusu võivad põhjustada mitmed ravimid, **stress**, imetamine jne.
- Kerge prolaktiini tõus → luteaalfaasi lühenemine, viljakuse ning *libido* alanemist.
- Mõõdukas hüperprolaktineemia (>1000 mU/L) → oligomenorröa, viljakuse langus, anovulatsioon

26

III Hüperandrogeneemia ja sellega seonduvad häired

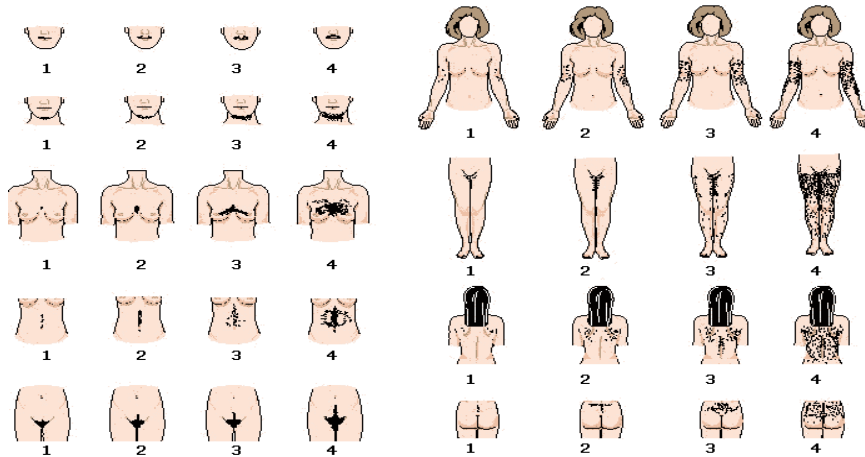
- Meessuguhormoonide taseme tõus → suurenenud karvakasv, tsükli häired
- Tihtipeale ka polütsüstilised munasarjad
- Ülekaal

27

PCOS diagnoos	Fenotüüp			
Sümptoom	A	B	C	D
Munasarja funktsioonihäire	X	X	X	
Hüperandrogeneemia	X	X		X
Polütsüstilised munasarjad	X		X	X
NIH 1990	✓	✓		
ESHRE-ASRM 2003	✓	✓	✓	✓

Azziz. *J Clin Endocrinol Metab* 2006²⁸

Diagnostika - kliiniline hüperandrogeneemia

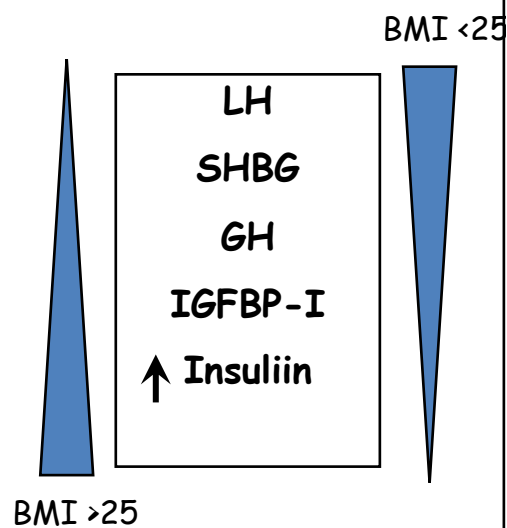


Ferriman Gallwey skaala ≥ 8 ²⁹

Reegel paljude eranditega

PCOS korral esinev hüperandrogeneemia on ülekaalulistel tingitud hüperinsulineemiast,

normokaalulistel kasvuhormooni ja LH liiast.




PCOS ja tsöliaakia

1. Kas on seos PCOS ja tsöliaakia (gluteeni tarbimise vahel)?
2. Kas PCOS/tsöliaakia mõjutab rasestumist?
3. Kas PCOS/tsöliaakia mõjutab raseduse katkemist/peetumist?
4. Millist mõju avaldab PCOS-haigetele metformiin? kas sellel on pikaajalisel tarbimisel negatiivseid tagajärke nt kõhunäärmele (kuivõrd mõjutab insuliini tootmist?)?

31

Metaboolsete muutuste korrigeerimine metformiiniga

- ↑ insuliini tundlikkus
 - ↓ insuliini tase veres
 - lipiidide a/v korrigeerumine:
 - ◆ ↓ triglütseriidid
 - ◆ ↓ kogu kolesterool
 - ◆ ↓ LDL kolesterool
 - = or ↓ kehakaal
 - ↓ insuliini stimuleeriv toime androgeenide ja LH sünteesile
 - ↑ SHBG tase
- 
- Ovulatoorse tsükli taastumine
 - Hüperandrogeneemia vähenemine
 - Ovulatsiooni induktsiooni efekti paranemine
 - Kardiovaskulaarsete riskide vähenemine

32

Tsöliaakia ja tsükli häired

- Kas tsöliaakia võib põhjustada tavapärasest suurema vereeritusega menstruatsiooni ja kas menstruatsioon võib kesta sellest tulenevalt väga pikalt- kuni 2 nädalat?

Tsöliaakia ei ole ainus põhjus, pigem otsida muid põhjusi

33

PALM- COEIN

- **P**olüüp
- **A**denomüoos
- **L**eiomüoom
- **M**alignancy
- **C** koagulopaatia (verehüübimishäired)
- **O**vulatsioonihäired
- **E**ndomeetriumi - emaka limaskestast haigused
- **I**atrogeenne – ravimite, protseduuride tingitud
- **N**ot classified yet – muud probleemid



34

Tsöliaakia ja rasedus

- 588 naist rasedustüsistustega / 305 naist normaalse rasedusega.
- Ühelgi ei olnud väljendunud tsöliaakiat

Marker	Recurrent abortion group (n=104) Seropositive 1, no. (%)	Stillbirth group (n = 104) Seropositive 3, no. (%)	Infertility group (n = 230) Seropositive 5, no. (%)	IUGR group (n = 150) Seropositive 7, no. (%)	Control group (n = 305) Seropositive 9, no. (%)
IgA tTG	7 (6.70)	6 (5.70)	13 (5.65)	14 (9.33)	4 (1.31)
IgA AGA	6 (5.70)	14 (13.40)	30 (13.04)	46 (30.7)	4 (1.31)
IgG AGA	21 (20.19)	10 (9.60)	29 (12.60)	24 (16)	19 (6.23)
IgA EMA	5 (4.81)	5 (4.81)	11 (4.78)		

Rasedustüsistuste grupis on tsöliaakiaga seonduvaid antikehi sagedamini (Kumar 2011)

Kuid koe transglutaminaasi ja gliadiini vastased antikehad ei tähenda et tegemist on alati tsöliaakiaga

35

Tsöliaakia ja rasedustüsistused

- Tsöliaakiaga naistel (nii ravitud kui ravimata) on suurem šanss
 - enneaegseks sünnituseks 1.35 (1.09-1.66),
 - üsasiseseks kasvupeetuseks 2.48 (1.32-4.67),
 - loote hukuks 4,84 (1.08-21.75)
 - madalaks sünnikaaluks 1.63 (1.06-2.51)
- Pole seost preeklampsiaga
- Ravitud tsöliaakiaga naistel oli oluliselt madalam risk enneaegseks sünnituseks kui ravimata naistel

(Saccone et al. 2016 AJOG **Celiac disease and obstetric complications: a systematic review and metaanalysis.**)

36

Rasedus ja tsöliaakia

Kui ravida tsöliaakiat, siis risk kasvupeetusele väheneb:

Table 1 Risk for IUGR, LBW, preterm delivery in treated and untreated celiac patients in comparison with controls (RR with 95% CI).

	Untreated patients	Treated patients
IUGR (Nørgård et al., 1999; Greco et al., 2004; Ludvigsson et al., 2005)	1.98 (95% CI 1.12–3.52); I^2 : 52%	1.28 (95% CI 0.93–1.76); I^2 : 0%
LBW (Nørgård et al., 1999; Ludvigsson et al., 2005)	2.47 (95% CI 1.86–3.29); I^2 : 0%	1.22 (95% CI 0.91–1.63); I^2 : 0%
Preterm delivery (Ludvigsson et al., 2005; Khashan et al., 2010)	1.62 (95% CI 1.05–2.51); I^2 : 81%	1.20 (95% CI 0.97–1.48); I^2 : 0%

Tersigni et al. 2014 Hum Reprod Update: Celiac disease and reproductive disorders: meta-analysis of epidemiologic associations and potential pathogenic mechanisms.

37

Happy pregnancy andmed (2334 rasedat):

- 1 gluteenenteropaatia + SLE
- 11 patsiendil määrati AGA, ühel juhul AGA IgG 12 RU/ml, kordusanalüüs 3 RU/ml (norm <7)
- 2 patsiendil määrati tTG (2x), mõlemal negatiivne

38

Raseduse ajal on oluline jälgida raseda verenäitajaid. Kas ja kui palju rõhku nende jälgimisele paneb günekoloog näiteks, kui patsiendil on märgata hemoglobiini või ferritiini näitajatega probleeme, mis ei taha vaatamata rauakuurile paraneda ning patsiendi päevad on normaalse veritsusega?

Kuivõrd tsöliaakia puhul võib olla peensool kahjustunud, siis suure tõenäosusega on imendumishäired ja kehal puudu nt rauast, B-vitamiinid, foolhape jms. Kas on n-ö rasedumist soodustavaid mineraale/vitamiine, mille taset peaks veres kontrollima?

Ravi on sümptomaatiline. Kui suukaudse raviga efekt vähene, kasutatakse veenisest ravi.

Isegi juhul kui me diagnoosime tsöliaakiat raseduse ajal, võtab dieedi abil efekti saavutamine aega. Efekti tahame saada kohe.

39

Kas on midagi, mida eriti peab jälgima/tähelepanu pöörama tsöliaakiahaige neiu?
Kas tsöliaakiahaige raseduse planeerimine/jälgimine peaks erinema terve inimese omast? kui jah, siis kuidas?

- Nautige elu sellisena nagu see on
- Mitte muretsema homsete murede pärast
- Kui saab siis, planeerige perelisa enne 40 eluaastat

40

Kõik muu mis mõjutab viljakust

- Stress
- Individuaalne eripära
- Naise ja mehe üldine tervis
- Eluviisid, elukeskkond, toitumine
- Partnerite sobivus
-

41

Kokkuvõte

- ♥ Viljakus on ajas muutuv
- ♥ Viljatus võib olla hinnanguline diagnoos
- ♥ Viljatuse mure korral tuleb uurida mõlemat partnerit
- ♥ Kuigi tsöliaakia seondub suurema riskiga viljatuseks ja rasedustüsistusteks, on tsöliaakiast tulenev risk kontrollitav, enamasti on probleemide põhjus muu kui tsöliaakia ise

42