

Meeste viljatuse põhjused

Dr Margus Punab

Ülemarst-õppejõud TÜ Kliinikumi meestekliinikus

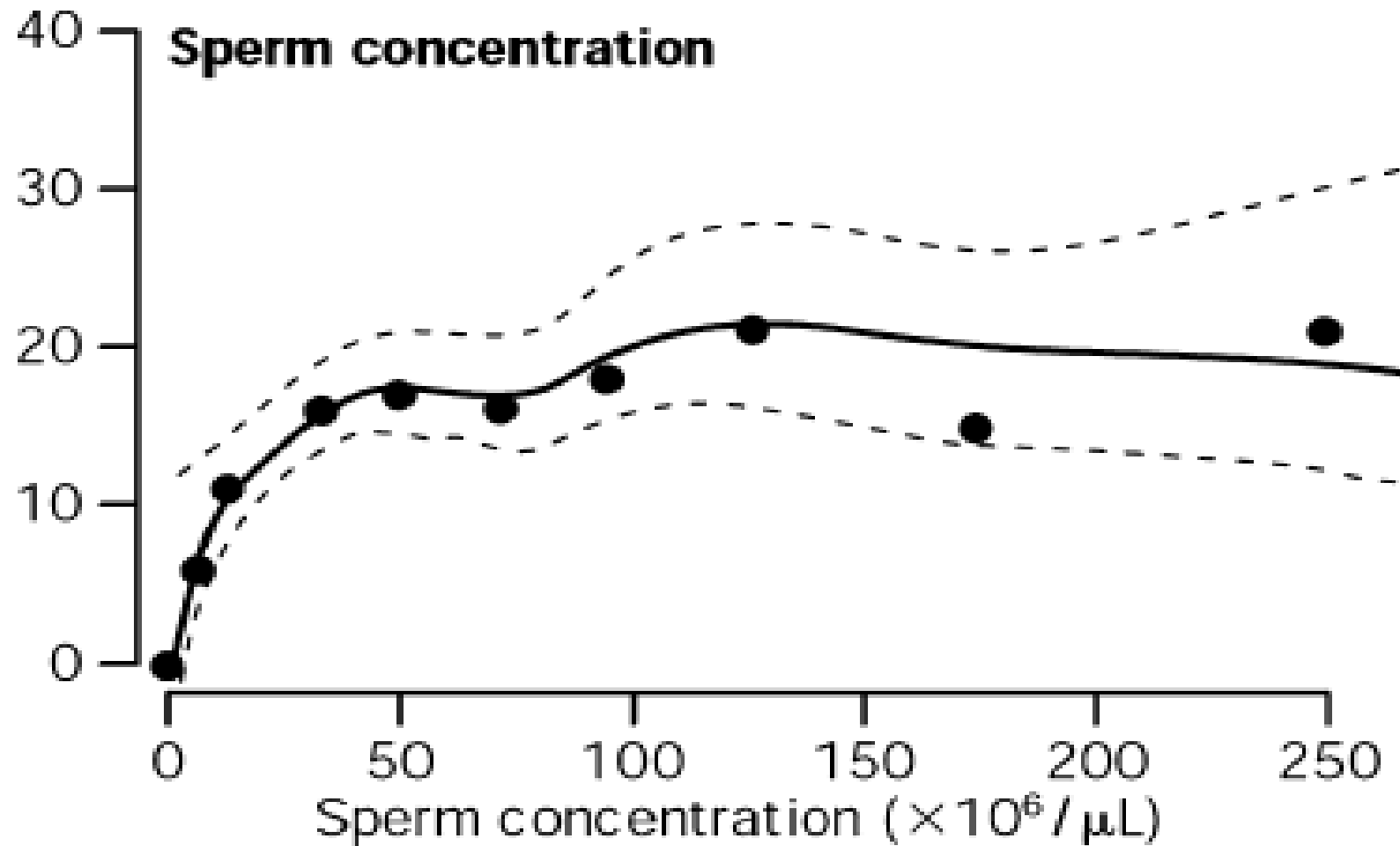
Androloogia professor Tartu Ülikoolis

MEES, NAINE JA PERE VILJAKUS

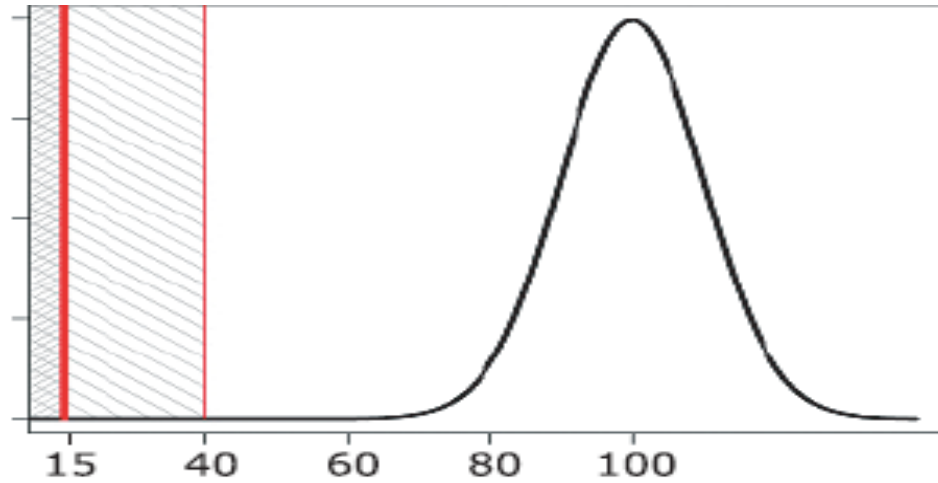


	Mees	Terve	Subfertiilne (Mõõdukas patoloogia)	Infertiilne (tõsine patoloogia)
Naine				
Terve		Rasestub kergesti 75%	Kulub rohkem aega	Rasestumine vähetõenäoline
Subfertiilne (Mõõdukas patoloogia)		Kulub rohkem aega	Kulub rohkem aega 20%	Rasestumine vähetõenäoline
Infertiilne (tõsine patoloogia)		Rasestumine vähetõenäoline	Rasestumine vähetõenäoline	Rasestumine vähetõenäoline

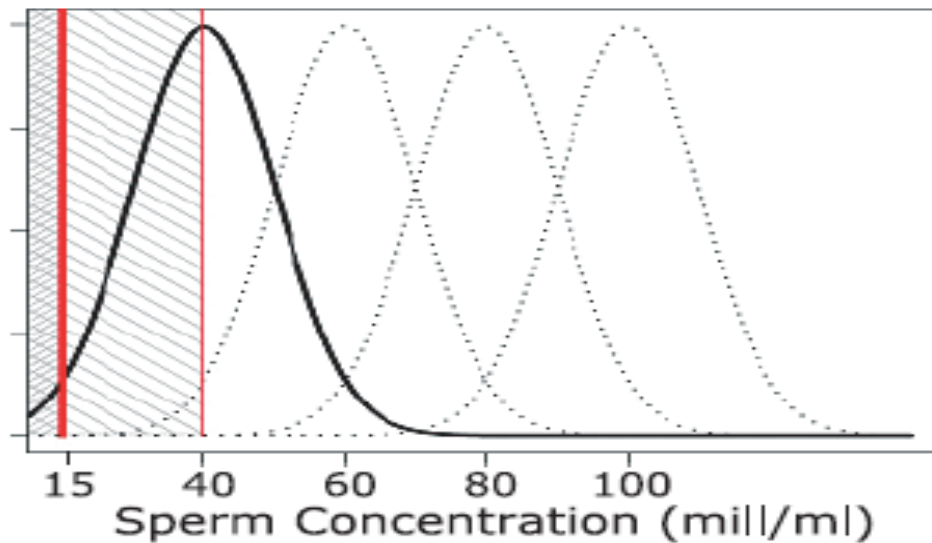
Spermide arv ja rasestumise tõenäosus ühe naise tsükli jooksul (Bonde, 1998)



Viljakuse muutus viimase 60 aasta jooksul



`Vana aeg` - keskmine
100 milj/ml



Tänapäev – keskmine
40 milj/ml

Kuidas hinnata mehe viljakust



- 1. Sperma analüüs (minimaalselt 2X)**
2. Anamnees
3. Kliiniline läbivaatus
4. Hormoonuuringud (FSH, LH, testosteroon+SHBG=vaba testosteroon)
5. Eesnäärmepõletiku uuringud
6. Lisauuringud (ultraheliuuringud, geneetika, biopsia)
7. Üldterviseriskid (suits, alkohol, pikkus, kaal, biokeemia – maks, kolesterool, pre-diabeet) – **kõrgem pilootaž – epigeneetilised mõjud!**

Ka nii saame anda vaid subjektiivse hinnangu!

Sperma analüüs \neq mehe viljakus



**Sperma analüüs näitab meie mehe sugutrakti
funktsionaalset seisundit, mitte mehe viljakust**



Kõige tähtsam on spermatoosoidide arv

$0 < 5 \text{ milj/ml} < 15 \text{ milj/ml} < 40 \text{ milj/ml}$

Liikuvus ja morfoloogia on lisamõjurid

Olulisemad on põletik sugutraktis ja autoimmuunreaktsioon

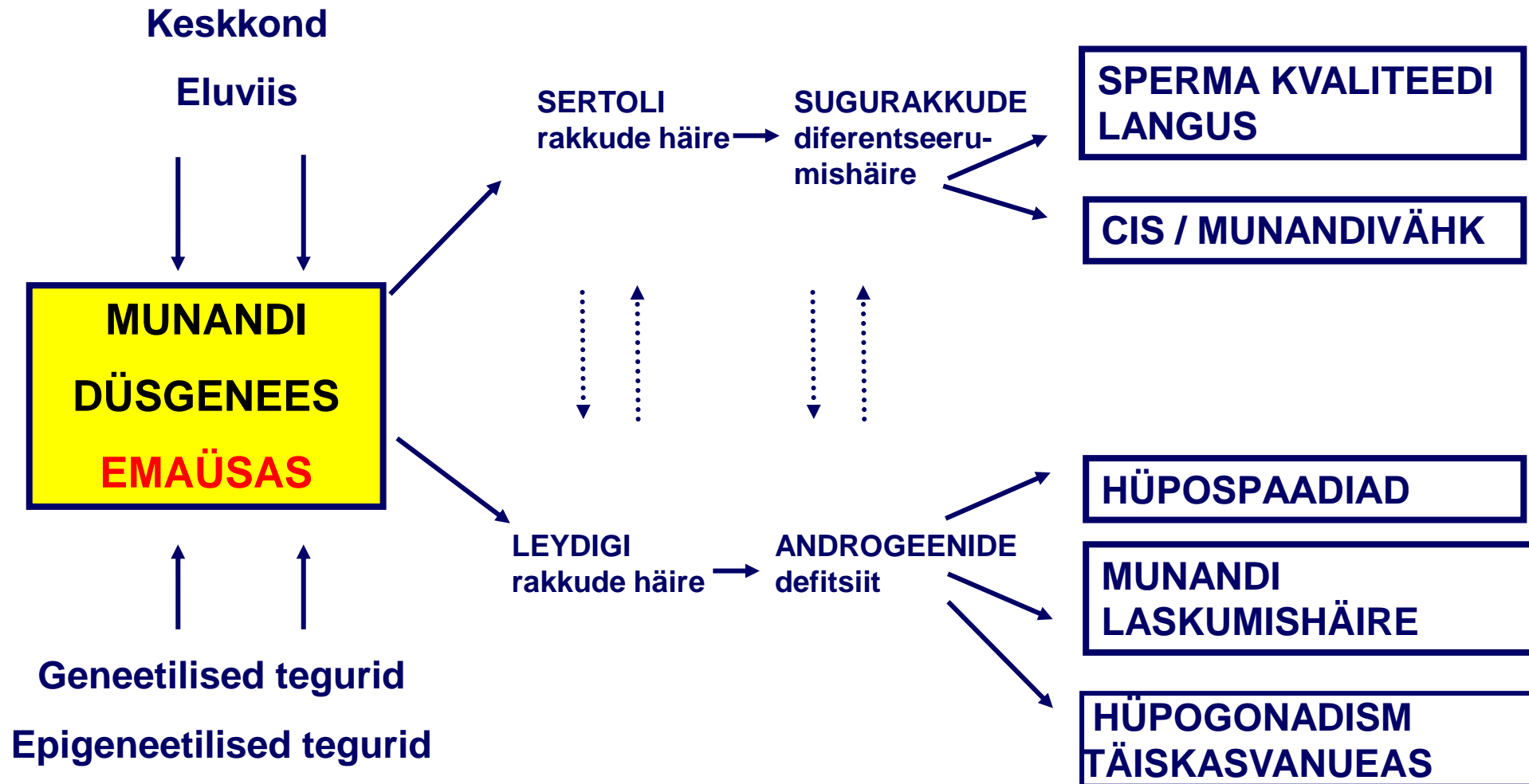
Viljakust mõjutavad tegurid meestel



- **Geneetiline ja varase arengu keskkond**
- Eluviis, keskkond
- Suguorganeid kahjustavad haigused

Testise düsgeneesi sündroom

Skakkebæk, Main & Rajpert-De Meyts 2001, modif



Ema rasedusaegse suitsetamise mõju



TABLE 1. Data on demographic and male reproductive factors (semen quality and testis size) according to passive exposure to smoking in utero or in childhood among potential military conscripts from five European countries, 1996–1999

Variable	Total (<i>n</i> = 1,770)		Passive smoking exposure			
			In utero exposure to smoking		Smoking by one or both parents in childhood	
	No.	%	No	Yes	No	Yes
Male reproductive factors						
Mean testis size* (ml)	20.7 (5.0)†	98.7	21.3 (5.0)	19.1 (4.4)	21.6 (4.8)	20.2 (4.9)
Mean semen volume (ml)	3.1 (1.5)	100.0	3.1 (1.5)	3.0 (1.5)	3.2 (1.4)	3.0 (1.5)
Median sperm concentration (millions/ml)	52 (25–91)‡	100.0	56 (30–95)	41 (19–78)	59 (33–98)	47 (23–84)
Median total sperm count (millions)	149 (60–274)	100.0	163 (70–287)	113 (45–218)	180 (87–294)	127 (53–250)
Mean % of motile sperm	66.0 (12.4)	99.2	67.1 (11.9)	63.0 (13.2)	66.5 (11.7)	65.7 (12.8)
Mean % of morphologically normal cells	7.6 (5.3)	87.3	7.8 (5.4)	7.1 (5.1)	8.4 (5.4)	7.1 (5.2)



American Journal of Epidemiology
Copyright © 2004 by the Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health
All rights reserved

Vol. 159, No. 1
Printed in U.S.A.
DOI: 10.1093/aje/kwh002

Association of In Utero Exposure to Maternal Smoking with Reduced Semen Quality and Testis Size in Adulthood: A Cross-Sectional Study of 1,770 Young Men from the General Population in Five European Countries

Tina Kold Jensen^{1,2}, Niels Jørgensen¹, Margus Punab³, Trine B. Haugen⁴, Jyrki Suominen⁵, Birute Zilaitiene⁶, Antero Horte⁵, Anne-Grethe Andersen¹, Elisabeth Carlsen¹, Øystein Magnus⁴, Valentinas Matulevicius³, Ingrid Nerموen⁴, Matti Vierula⁵, Niels Keiding⁷, Jorma Toppari⁵, and Niels E. Skakkebaek¹



Viljakust mõjutavad tegurid meestel

- Geneetiline ja varase arengu keskkond
- Eluviis, keskkond
- **Suguorganeid kahjustavad haigused**

Meeste viljatuse põhjuste uuring TÜK meestekliinikus 2005-2013



- Prospektiive
- Kontrollrühm, rasedate naiste mehed
- 6 androloogi, 4 laboranti
- 8518 viljatuse murega uuritud patsienti, neist 1737 (20,4%) tuvastatud oligozoospermia
- Standardiseeritud protokoll
 - Anamnees
 - Sperma analüüsid
 - Hormoonuuringud
 - Lisatestid

Mehepoolse viljatuse (oligozoospermia) põhjused



human
reproduction

ORIGINAL ARTICLE *Andrology*

Causes of male infertility: a 9-year prospective monocentre study on 1737 patients with reduced total sperm counts

**M. Punab^{1,*}, O. Poolamets¹, P. Paju¹, V. Vihljajev¹, K. Pomm¹,
R. Ladvá¹, P. Korrovits¹, and M. Laan²**

¹Andrology Center, Tartu University Hospital, 50406 Tartu, Estonia ²Human Molecular Genetics Research Group, Institute of Molecular and Cell Biology; Institute of Biomedicine and Translational Medicine, University of Tartu, 51010 Tartu, Estonia

*Correspondence address. Andrology Center, Tartu University Hospital, Puusepa 1a, 50406 Tartu, Estonia. E-mail: margus.punab@kliinikum.ee

Submitted on June 10, 2016; resubmitted on October 4, 2016; accepted on October 10, 2016

Mehepoolse viljatuse (oligozoospermia) peamised põhjused



Põhjus	Kogu grupp		Aspermia		Azoo-spermia		Kryptozoo-spermia ^a		Sügav oligozoosp		mõõdukas Oligozoosp	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	n=1,737		n=46		n=388		n=130		n=360		n=813	
1. Geneetilised põhjused	135	7.8	4	8.7	100	25.8	14	10.8	9	2.5	8	1.0
2. Sekundaarne hüpogonadism	22	1.3	2	4.3	19	4.9	1	0.8				
3. Kaasasündinud U-G trakti anomaaliad	186	10.7	3	6.5	55	14.2	17	13.1	37	10.3	74	9.1
4. Onkoloogilised haigused	59	3.4	3	6.5	31	8	3	2.3	9	2.5	13	1.6
5. Rasked seksuaalhäired	76	4.4	33	71.7	3	0.8	6	4.6	11	3.1	23	2.8
6. Suguteede sulgus	103	5.9			100	25.8	2	1.5			1	0.1
7. Munandit kahjustavad haigused	114	6.6	1	2.2	13	3.4	11	8.5	28	7.8	61	7.5



Oligozoospermia põhjused on suuresti teadmata

	Kõik uuritavad		Aspermia		Azoo-spermia		Krüptozoo-spermia		Sügav oligozoosp		Mõõdukas Oligozoosp	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Kausaalne põhjus tuvastatud	695	40	46	100	321	82.7	54	41.5	94	26.1	180	22.1
Idiopaatiline viljatus	1042	60	0	0	67	17.3	76	58.5	266	73.9	633	77.9

Mehe viljakuse langus soodustavad tegurid



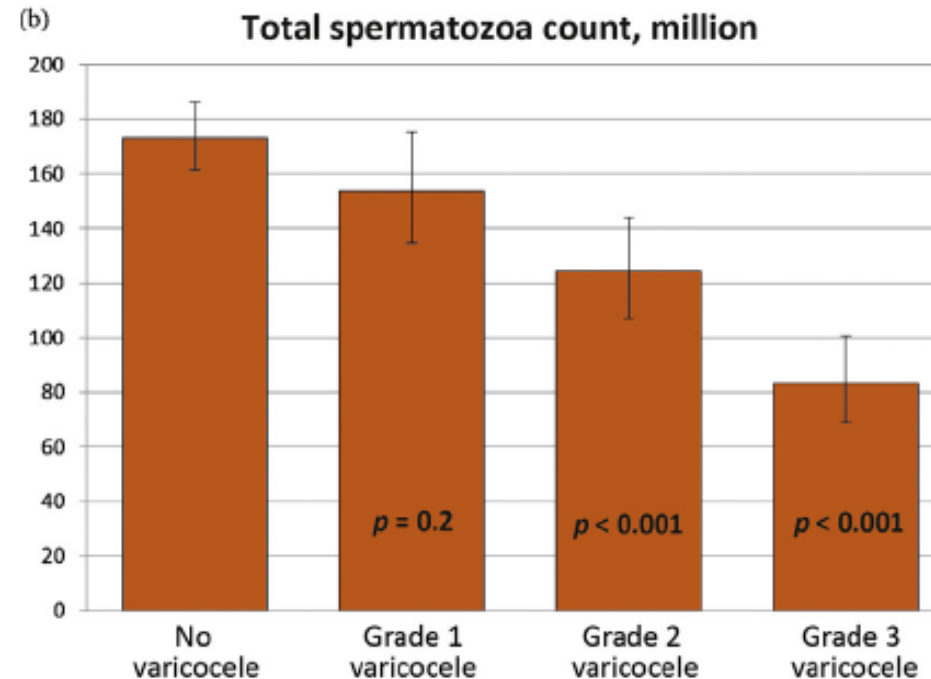
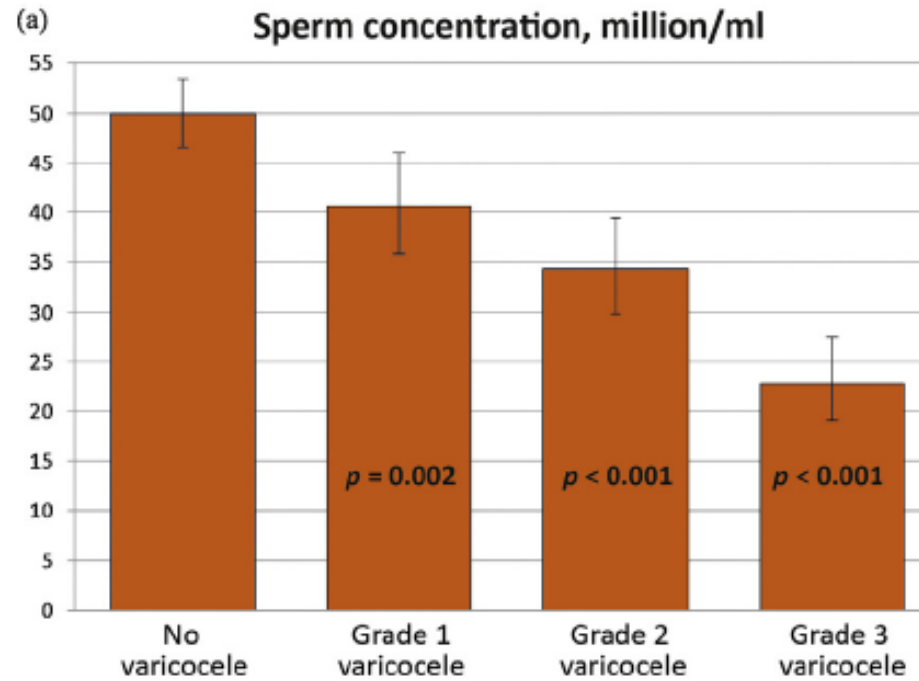
Table IV Distribution of additional 'potential contributing factors' to male infertility.

	n	Varicocele, Grade 2-3		Leukocytospermia		Chronic disease		Overweight ^a		Obesity ^a	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
A. All study subjects (n = 1737)											
Male partners of pregnant women	325	44	13.5	24	7.4	32	9.8	158	48.6	44	13.5
Infertility, causal factor identified	695	128	18.4	65	9.3	141	20.3 ^{***}	364	63.9 ^{***}	128	22.5 ^{***}
Infertility, idiopathic cases	1042	323	31.0 ^{***#}	168	16.1 ^{***#}	283	27.2 ^{***#}	529	58.2 ^{***#}	197	21.7 ^{**}

Varicocele Is Associated with Impaired Semen Quality and Reproductive Hormone Levels: A Study of 7035 Healthy Young Men from Six European Countries

Jakob Damsgaard^a, Ulla N. Joensen^a, Elisabeth Carlsen^b, Juris Erenpreiss^c,
Martin Blomberg Jensen^{a,d}, Valentinas Matulevicius^e, Birute Zilaitiene^e, Inge A. Olesen^a,
Antti Perheentupa^f, Margus Punab^g, Andrea Salzbrunn^h, Jorma Toppariⁱ, Helena E. Virtanen^j,
Anders Juul^a, Niels E. Skakkebaek^a, Niels Jørgensen^{a,*}

Varikotseele mõju meeste viljakusele



Positiivne ravitulemus

(defineeritud kui spermide arv >15 milj/ml ja spermide arvu tõus vähemalt 2 korda)



	Uuritavaid	% konkreetsest diagnoosigrupist	Nendest (ametliku) leukotsütoospermiaga (meie normi järgi – leukotsüüte >0,2 milj/ml, IL-6 >30 ng/l)	% positiivse tulemuse saanutest
Geneetilised põhjused	1	1,3%	0	
Seksuaalhäired	8	23%	1 (+4)	12,5% (63%)
Kaasasündinud munandikahjustus	15	4,1%	3 (+5)	20% (53%)
Onkoloogilised põhjused	1	3,7%	0 (+1)	(100%)
Munandit kahjustavad haigused	11	34%	1 (+3)	9% (36%)
Iatogeensed põhjused	5	19%	1 (+3)	20% (80%)
Idiopaatiline viljatus	90	16,3%	50 (+14)	55% (71%)

Olulisemad mitteravitavad mehepoolse viljakuse põhjused



- Kaasasündinud madal munandi maht või munandi kahjustus
- Krüptorhism
- (Mumps)orhiidi tagajärjed
- Geneetilised põhjused
- Onkoloogilised põhjused
- Immunoloogiline viljatus (90%)



Meeste viljatuse põhjused– state of art

Rühmagrant PRG1021 (2021-2025) Prof Maris Laan



Pealkiri: Meeste viljatuse mono- ja digeensed põhjused: uued leiud eksoomi sekveneerimise ajastul, nende pleiotroopsed mõjud ja kliiniline kasu

Eesmärk: tuvastada seni teadmata pärilikke tegureid, mis mõjutavad munandite arengut ja omakorda põhjustavad raskekujulist spermatogeneesi häiret ja/või krüptorhismi.

Uuringu kese: ekstreemse idiopaatilise mehepoolse viljatus, mis on suure tõenäosusega põhjustatud geneetilistest teguritest

Täna haid koleege!



Eestis:

Maris Laan

Marina Grigorova

Pille Hallast

Liina Kasak

Rahvusvaheliselt:

Niels Jorgensen

Don Conrad

Meestekliinikus:

Olev Poolamets

Kristjan Pomm

Kristel Ehala-Aleksejev

Paul Korrovits

Stanislav Tjagur

Vladimir Vihljajev

Sven Tennisberg

Silver-Peeter Siiak

Ruth Ladva

Kadri Poolak

Anti Udam

Elisabeth Ilves