

Tänapäeva viljatusravi proovikivid

NAISE VILJATUSE DIAGNOSTIKA JA RAVI

Kai Haldre MD, PhD

naistearst

Ida-Tallinna Keskhaigla viljatusravi keskus

13. aprill 2023

EVES

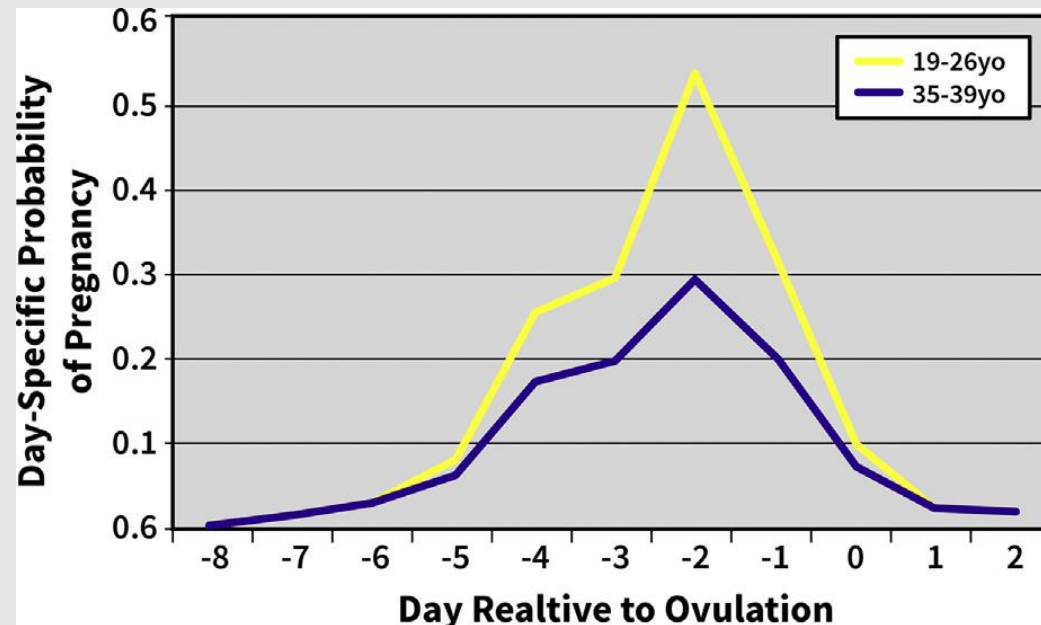
EESTI VILJATUSRAVI JA
EMBRÜOLOOGIA SELTS

VILJATUSE DIAGNOOSIMINE

VILJATUSE UURINGUTEGA ALUSTAMINE

- 12 kuu jooksul seksuaalvahekord vähemalt 2-3 korda nädalas, soov rasestuda (+menstruatsioon esineb)
- Naise vanus <36? <40?
- Primaarne või sekundaarne viljatus?

FIGURE 3



Probability of pregnancy resulting from recurrent intercourse by woman's age and cycle day. Data from Stanford and Dunson (17).

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Reproductive Endocrinology and Infertility. Fertil Steril 2021.

EBASELGE PÕHJUSEGA VIJATUSE ESINEMINE JA RASESTUMISE TÕENÄOSUS

- Ebaseelge põhjusega viljatus 30-40% - diagnoos sünnib põhjuste välistamisel
- Naise vanus! >40 – “ebaselge põhjusega” viljatus 80%
- Küsimus (>35 a):
 - Kas viljatusravi ületab spontaanse rasestumise tõenäosuse?
 - Milline viljatusravi lähenemine, millal, millises vanuses?

Somigliana E, Paffoni A, Busnelli A, Filippi F, Pagliardini L, Vigano P, Vercellini P. Age-related infertility and unexplained infertility: an intricate clinical dilemma. Hum Reprod. 2016 Jul;31(7):1390-6.

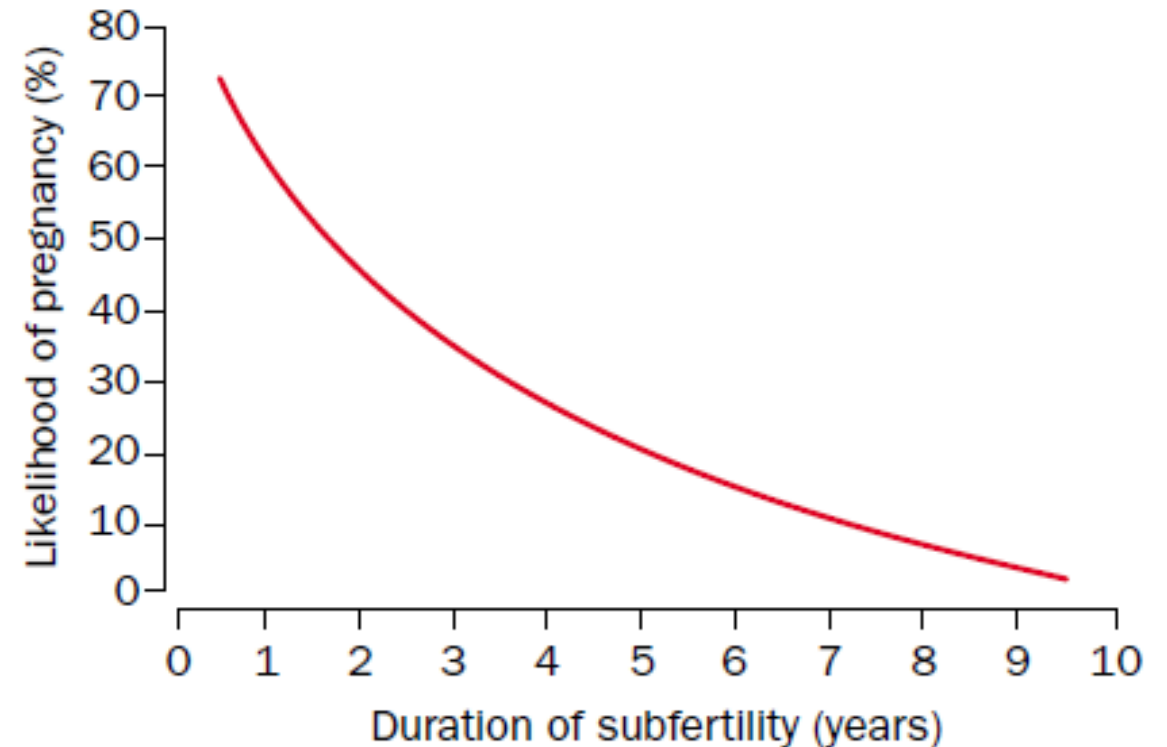


Figure 2: Duration of subfertility and likelihood of pregnancy in untreated couples with unexplained subfertility⁶¹

Adapted from reference 61 by permission of Oxford University Press.

Ebaseelge põhjusega viljatuse sõnumit on patsientidel raske taluda!

NAISE RASESTUMISVÕIME ESMANE HINDAMINE

- Anamnees, objektiivne leid
- Ovulatsiooni olemasolu - milline on menstruaaltsükkel?
 - Ovariaalne reserv:
 - AMH või FSH+östradiool
 - Ultraheliuuringul antraalsete folliikulite hulk (AFC)
- Emaka anatoomia hindamine
 - Ultraheliuuring
 - Sonohüsterograafia
- Munajuhade läbitavuse uuring (või Chlamydia IgG verest)
 - Sonograafias kontrastainega (HyCoSy)

EESTIS ABISTADA EI SAA (VAJALIK ASENDUSEMADUS):

- Emaka kaasasündinud või iatrogenne puudumine
- Oluline emaka anomaalia (Ashermanni sündroom, ühesarveline emakas+korduvad raseduse katkemised jm)
- Absoluutsed psühholoogilised või meditsiinilised vastunäidustused raseduseks (nt pulmonaalne hüpertensioon)
- Suhtelised psühholoogilised või meditsiinilised probleemid, mis võivad muutuda raseduse ajal eluohtlikuks
- Bioloogiliselt võimatu rasestuda (üksikud mehed, samasoolises kooselus mehed)

ERINEVAD UURINGUD – KAS TEHA VÕI MITTE TEHA?

- Kui on regulaarne menstruaaltsükkel – ovulatsiooni hindamine pole vajalik
- Endomeetriumi biopsia luteaalfaasi hindamiseks pole informatiivne – mitte teha!
- Kui emaka õõs on sonograafias tavapärane – edasised uuringud pole näidustatud
- Tupe mikrobiota uuring ainult teadusuuringu raames
- Trombofiilia markerite hindamine pole vajalik
- Geneetiline testimine pole vajalik
- D vitamiini taseme hindamine pole vajalik
- Prolaktiini taseme hindamine pole vajalik

Box 1. Infertility Tests That Should **Not** Be Routinely Ordered

- Laparoscopy for unexplained infertility
- Advanced sperm function testing (eg, DNA fragmentation testing)
- Postcoital testing
- Thrombophilia testing
- Immunologic testing
- Karyotype
- Endometrial biopsy
- Prolactin

Adapted from American Society for Reproductive Medicine. Choosing Wisely: ten things physicians and patients should question. Philadelphia (PA): ABIM Foundation; 2015. Available at: <http://www.choosingwisely.org/wp-content/uploads/2015/02/ASRM-Choosing-Wisely-List.pdf>. Retrieved December 4, 2018.

VILJATUSE DIAGNOOS

RHK-10

Klassifikaator

Jaotis: N97

Naiseinfertiilsus e -viljatus

Infertilitas feminina

Female infertility

K. a.:

Võimetus rasestuda
Teisiti täpsustamata naisesteriilsus

V. a.:

Suhteline viljatus [\[N96.**\]](#)

Alamjaotised:

[\[N97.0\]](#)

[\[N97.1\]](#)

[\[N97.2\]](#)

[\[N97.3\]](#)

[\[N97.4\]](#)

[\[N97.8\]](#)

[\[N97.9\]](#)

Nimetus

Ovulatsioonipuudusega kaasnev naiseviljatus

Munajuha[de]tekkene naiseviljatus

Emakatekkene naiseviljatus

Emakakaelatekkene naiseviljatus

Mehega seonduv naiseviljatus

Naiseviljatus muul põhjusel

Täpsustamata naiseviljatus

lat

Infertilitas feminina anovulatione associata

Infertilitas feminina a tuba uterina

Infertilitas feminina origine uterina

Infertilitas feminina origine cervicis uteri

Infertilitas origine masculina

Infertilitas feminina ab alia causa

Infertilitas feminina non specificata

RHK-11 TERMINOLOOGIA!?

Klassifikaator

Alamjaotis: N98.3

Tüsistused loote e embrüo emakaõõnde viimisel
Complicationes in attemptu introductionis embryonis in cavitatem uteri

ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (Version : 02/2022)

Search

infertility

[Advanced Search]

Browse

Coding

- GA31 Female **infertility**
 - GA31.0 Primary female **infertility**
 - GA31.00 Primary female **infertility** of uterine origin
 - GA31.01 Primary female **infertility** of tubal origin
 - GA31.0Y Primary female **infertility** of other specified origin
 - GA31.0Z Primary female **infertility** of unspecified origin
 - GA31.1 Secondary female **infertility**
 - GA31.10 Secondary female **infertility** of uterine origin
 - GA31.11 Secondary female **infertility** of tubal origin
 - GA31.1Y Secondary female **infertility** of other specified origin
 - GA31.1Z Secondary female **infertility** of unspecified origin
 - GA31.Z Female **infertility** without specification whether primary or secondary
- GA33 Recurrent pregnancy loss
- Relative **infertility**
- GB04 Male **infertility**
 - GB04.0 Azoospermia
 - infertility** due to azoospermia
 - GB04.Y Other specified male **infertility**
 - GB04.Z Male **infertility**, unspecified
- QA3Y Contact with health services for other specified procreative management
- Infertility** test
- LD2H.Y Other specified syndromic genetic deafness
- Deafness-**infertility** syndrome
- SC22 **Infertility** disorder (TM1)
 - 5A81.1 Testicular hypofunction
 - Male **infertility** due to a systemic disease
 - CA25.Z Cystic fibrosis, unspecified
 - Male **infertility** in unspecified cystic fibrosis
 - QA43.0 Supervision of pregnancy with history of **infertility**
 - SB0C Male **Infertility** disorder (TM1)
 - CA25.0 Classical cystic fibrosis
 - Male **infertility** in classical cystic fibrosis
 - CA25.1 Atypical cystic fibrosis
 - Male **infertility** in atypical cystic fibrosis
 - 5A61.0 Hypopituitarism
 - Female **infertility** associated with pituitary-hypothalamic origin

DIAGNOOSIKRITEERIUMITEL JA PÜSTITATUD DIAGNOOSIDEL ON VÄHE ÜHIST!

TABLE 1	
Strict diagnostic criteria.	
Diagnosis	Criteria
Endometriosis	Scores based on revised ASRM classification of endometriosis (14, 15)
Tubal factor	Bilateral tubal occlusion on HSG or chromotubation History of BTL or bilateral salpingectomy Unilateral or bilateral hydrosalpinx History of ectopic pregnancy (excluding IVF) (16–19)
PCOS (2 out of 3 criteria)	Oligo- or anovulation: intermenstrual periods ≥ 45 days OR ≤ 8 menses/year Clinical or biochemical hyperandrogenism Polycystic ovaries (≥ 12 follicles per ovary, 2–9 mm) Exclusion of other etiologies (13, 20, 21)
Diminished ovarian reserve	Day-3 FSH ≥ 11.4 mIU/mL Day-3 E ₂ ≥ 80 pg/mL Age ≤ 37 Total antral follicle count ≤ 4 (22–28)
Male factor	Count < 13.5 mil/mL Motility $< 32\%$ Morphology $< 9\%$ (29, 30)
Unexplained	At least one tube patent with no tubal abnormalities Age ≤ 37 Normal ovarian reserve Normal semen analysis (31–35)
Uterine	Presence of uterine fibroids/adenomyosis

Abbreviations: ASRM, American Society for Reproductive Medicine; BTL, bilateral tubal ligation; E₂, estradiol; FSH, follicle-stimulating hormone; HSG, hysterosalpingogram; PCOS, polycystic ovary syndrome.

Molinaro. Correspondence. Fertil Steril 2009.

TERMINOLOOGIA ÜHTLUSTAMINE!

[†]Led by The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies (**ICMART**) in Partnership with the American Society for Reproductive Medicine (**ASRM**), European Society of Human Reproduction and Embryology (**ESHRE**), International Federation of Fertility Societies, (**IFFS**), March of Dimes (**MOD**), African Fertility Society (**AFS**), Groupe Inter-africain d'Etude de Recherche et d'Application sur la Fertilité (**GIERAF**), Asian Pacific Initiative on Reproduction (**ASPIRE**), Middle East Fertility Society (**MEFS**), Red Latinoamericana de Reproducción Asistida (**REDLARA**), International Federation of Gynecology and Obstetrics (**FIGO**).

RAHVUSVAHELINE KONSENSUS VILJATUSE JA VILJATUSRAVI TERMINOLOOGIAS: 283 TÕENDUSPÕHIST TERMINIT

Human Reproduction, Vol.32, No.9 pp. 1786-1801, 2017
Advanced Access publication on July 28, 2017 doi:10.1093/humrep/dex234

human
reproduction

ESHRE PAGES

The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017^{†‡§}

Fernando Zegers-Hochschild^{1,*}, G. David Adamson², Silke Dyer³,
Catherine Racowsky⁴, Jacques de Mouzon⁵, Rebecca Sokol⁶,
Laura Rienzi⁷, Arne Sunde⁸, Lone Schmidt⁹, Ian D. Cooke¹⁰,
Joe Leigh Simpson¹¹, and Sheryl van der Poel¹²

¹University Diego Portales, Program of Ethics and Public Policies in Human Reproduction; Clínica las Condes, Unit of Reproductive Medicine, Santiago, Chile ²ICMART, Palo Alto Medical Foundation Fertility Physicians of Northern California, Palo Alto, CA, USA ³Department of Obstetrics & Gynecology, Groote Schuur Hospital and Faculty of Health Sciences, University of Cape Town, Cape Town, South Africa ⁴Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, 02115, USA ⁵INSERM, EIM-ESHRE, ICMART, 15 rue Guilleminot, 75014 Paris, France ⁶Department of Medicine and Obstetrics and Gynecology, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, CA 90007, USA ⁷GENERA Center for Reproductive Medicine, Valle Giulia Clinic, 00197 Rome, Italy ⁸Department of Obstetrics and Gynecology, St. Olav's University Hospital, Trondheim, Norway ⁹Institute of Public Health, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark ¹⁰Academic Unit of Reproductive and Developmental Medicine, Department of Oncology and Metabolism, University of Sheffield, Sheffield, UK ¹¹March of Dimes Foundation, White Plains, NY, USA ¹²The Population Council, The Rockefeller University, New York, NY 10065, USA

[†]Led by The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies (**ICMART**) in Partnership with the American Society for Reproductive Medicine (**ASRM**), European Society of Human Reproduction and Embryology (**ESHRE**), International Federation of Fertility Societies, (**IFFS**), March of Dimes (**MOD**), African Fertility Society (**AFS**), Groupe Inter-africain d'Etude de Recherche et d'Application sur la Fertilité (**GIERAF**), Asian Pacific Initiative on Reproduction (**ASPIRE**), Middle East Fertility Society (**MEFS**), Red Latinoamericana de Reproducción Asistida (**REDLARA**), International Federation of Gynecology and Obstetrics (**FIGO**).

*Correspondence address. ICMART c/o International Conference Services (ICS), Suite 300, 1201 West Pender Street, Vancouver, BC, Canada V6E2V2. Tel: +1 (604) 681-2153; E-mail: icmart@icsevents.com

Submitted on May 18, 2017; accepted on June 5, 2017

STUDY QUESTION: Can a consensus and evidence-driven set of terms and definitions be generated to be used globally in order to ensure consistency when reporting on infertility issues and fertility care interventions, as well as to harmonize communication among the medical and scientific communities, policy-makers, and lay public including individuals and couples experiencing fertility problems?

SUMMARY ANSWER: A set of 283 consensus-based and evidence-driven terminologies used in infertility and fertility care has been generated through an inclusive consensus-based process with multiple stakeholders.

WHAT IS KNOWN ALREADY: In 2006 the International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies (ICMART) published a first glossary of 53 terms and definitions. In 2009 ICMART together with WHO published a revised version expanded to 87 terms, which defined infertility as a disease of the reproductive system, and increased standardization of fertility treatment terminology. Since 2009, limitations were identified in several areas and enhancements were suggested for the glossary, especially concerning male factor, demography, epidemiology and public health issues.

STUDY DESIGN, SIZE, DURATION: Twenty-five professionals, from all parts of the world and representing their expertise in a variety of sub-specialties, were organized into five working groups: clinical definitions; outcome measurements; embryology laboratory; clinical and laboratory andrology; and epidemiology and public health. Assessment for revisions, as well as expansion on topics not covered by the

VILJATUSRAVI

RAVIASUTUSED EESTIS

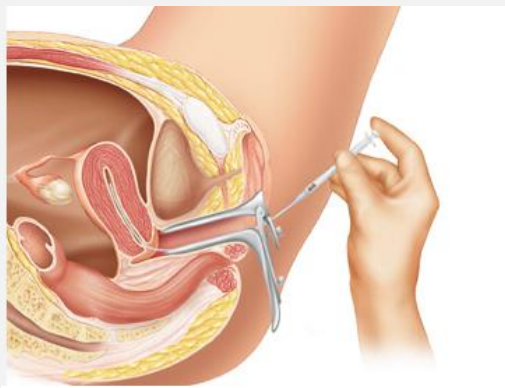
- alates 1993 ettevalmistused **Tartu Ülikooli Kliinikumi naistekliinikus** - esimene laps 1995
- **Nova Vita** kliinik 1995
- **Ida-Tallinna Keskhaigla** naistekliinik 1996
- **Elite** erakliinik 2001 (1998)
- **Tartu Ülikooli Kliinikumi** naistekliinik 2005
- **Lääne-Tallinna Keskhaigla** naistekliinik 2010
- **Next Fertility Nordic** erakliinik 2015

VILJATUSRAVI MEETODID: OVULATSIOONI INDUTSEERIMINE, EMAKASISENE VILJASTAMINE (IUI), KEHAVÄLINE VILJASTAMINE

Ovulatsiooni indutseerimine:

- (Gonadotropiinid)
- Klomifeentsitraat
- Letrosool

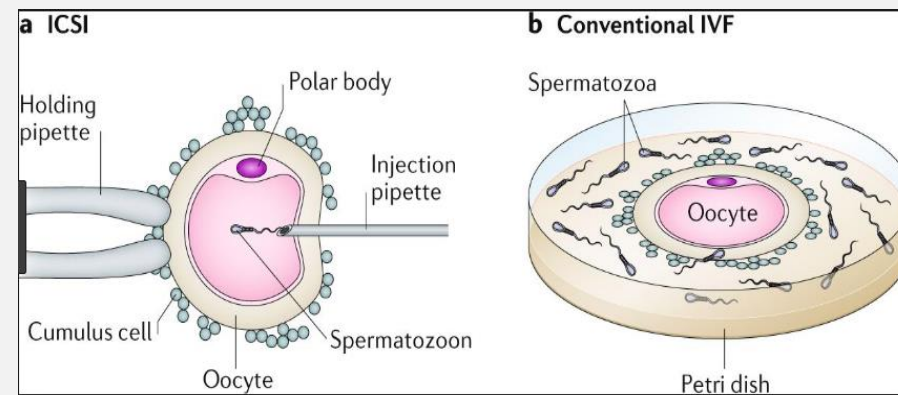
+



IUI

KEHAVÄLISE VILJASTAMISE ETAPID:

- Munasarjade stimuleerimine gonadotropiinidega
- Munarakkude hankimine (külmutamine)
- Munarakkude viljastamine
- Embrüote kultiveerimine, kvaliteedi hindamine
- Embrüote külmutamine
- Embrüo siirdamine



LISAKS ERINEVAD “ADJUVANDID”?

- Aspiriin
- Kortikosteroidid
- G-CSF, GM-CSF (Granulotsüütide kolooniat stimuleeriv faktor, Granulotsüütide/makrofaagide kolooniat stimuleeriv faktor)
- Intravenoosne rasvaemulsiooni manustamine
- Intravenoosne immuunglobuliini manustamine (IVIG)
- Emakasisene autoloogne mononukleaarsete rakkude manustamine
- Seminaalplasma viimine emakasse/emakakaela munarakkude hankimise ajal
- Madalmolekulaarne heparin
- Kooriongonadotropiin
- Endomeetriumi “scratch” enne embrüo siirdamist
- Takroliimus
- jne

EKSPERIMENTAALSED MEETODID KLIINILISSE PRAKTIKASSE?

- Emaka siirdamine
- Endomeetriumi retseptiivsuse geneetiline testimine
- “Munasarjade aktivatsioon”, pakutakse ka postmenopausi perioodis naistele!?

Operatsioon toimub üldnarkoosis ja kestab umbes 1,5 tundi. Operatsiooni ajal eemaldab arst munasarjast koetüki suurusega umbes kuni 2 x 2 cm, tükeldab selle IVF lahuses ja paneb väikesed munasarja tükid suurusega umbes 1x1x1 mm kateetriga teise munasarja sisse ja peritoneumi alla munasarja läheduses, seejärel õmbleb kinni. Vajadusel saate küsida arsti käest töövõimetuslehe. Eesti haigekassa kindlustuse olemasolul 3200 EUR. Ilma Eesti haigekassa kindlusega patsientidele 4200 EUR (allikas: ühe Eesti viljatusravikliiniku veebileht)

- jne

Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Moving innovation to practice: an Ethics Committee opinion. Fertil Steril. 2021 Aug;116(2):331-336.

VILJATUSRAVI RAHASTAMINE

- **1999.** aastal EHK kompenseeris kuni 3 embrüosiirdamise protseduuri (5000 EEK) kuni 35.-aastasele naisele.
- EHK hakkas kompenseerima IVF-i alates **2004.** aastast, kuni 35-aastastele naistele, piirhind 7712 EEK, 70% koguhinnast, omaosalus 30%, kolm ravitsükli.
- Alates **2005.** aastast EHK hüvitab ravikulud kuni 40-aastastele naistele.
- Ravimite hüvitamine riigieelarvest lisandus **2006.** aastal.
- **2008. aastast alates hüvitatakse piiramatult arv kehavälise viljastamise tsükleid kuni 40.-aastasele naisele.** Omaosalus 30% hüvitatakse riigieelarvest.
-
- **2013.** aastal eraldas Tallinna linn enne kohalike valimisi ITK-le ja LTKH-le 50 000 eurot (184 protseduuri kulud).
- **2019.** aastast 6x IUI kuni 40.-aastasele naisele, sugurakkude külmutamine meditsiinilistel näidustustel kuni 35.-aastasele naisele

EBASELGE PÕHJUSEGA VILJATUS: MIDA EDASI TEHA?

- Ovaariumite stimulatsioon+intrauteriinne inseminatsioon (IUI), vähemalt 3-4 (6) tsüklit – rasedus saabub kiiremini, kui äraootava taktika korral
- Seejärel IVF (ICSI viljastamismeetodina ei ole põhjendatud)

SUUREMAD VÄLJAKUTSED

- Kas viljatusravile pöördunu(d) tagab võimalikule lapsele turvalise kasvukeskkonna?
 - Paarisuhe
 - Kaasuvad psühhiaatrilised haigused
 - Probleemaatiline sotsiaalne taust
- Patsient tõsiste kaasuvate haigustega
- Endometriosis – kas ja millal opereerida? Külmutada munarakud??
- Adenomüoos
- Polütsüstilise munasarja sündroom, koos ja ilma ülekaalu/rasvumiseta
- Naise vanus >38-40
- Ülekaal, alakaal
- Korduvalt väga problemaatiline embrüote kvaliteet, munarakkude küpsemine
- Doonorsugurakkude kasutamine

ENDOMETRIOOSI MÕJU NAISE VILJAKUSELE ON MITMESUUNALINE

Fertilization

- Oocyte-linked reduced fertilization rate
- Poor sperm binding
- Reduced sperm motility

Preimplantation Embryo

- Poor embryo quality
- Early embryo arrest

Pituitary

- Altered pituitary-ovarian axis
- Altered LH surge

Implantation

- Reduced uterine receptivity
- Altered hormone regulation

Pregnancy

- Increased pre-term loss
- Recurrent miscarriages

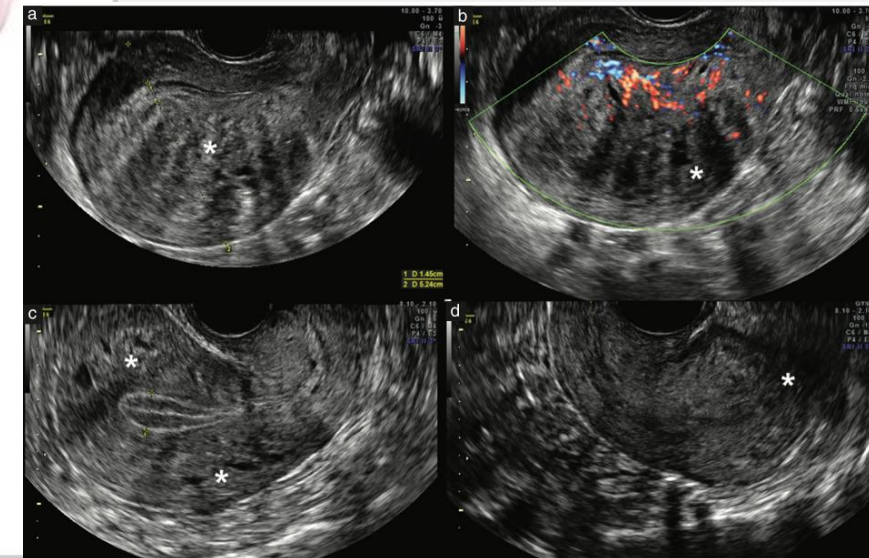
Ovary

- Impaired folliculogenesis
- Fewer follicles
- Luteal defect
- Altered steroidogenesis

Ovulation

- Fewer oocytes
- Altered oocyte quality
- Luteinized Unruptured Follicle Syndrome

Adenomüoos 5-70%
Kuni 30.a. 34%



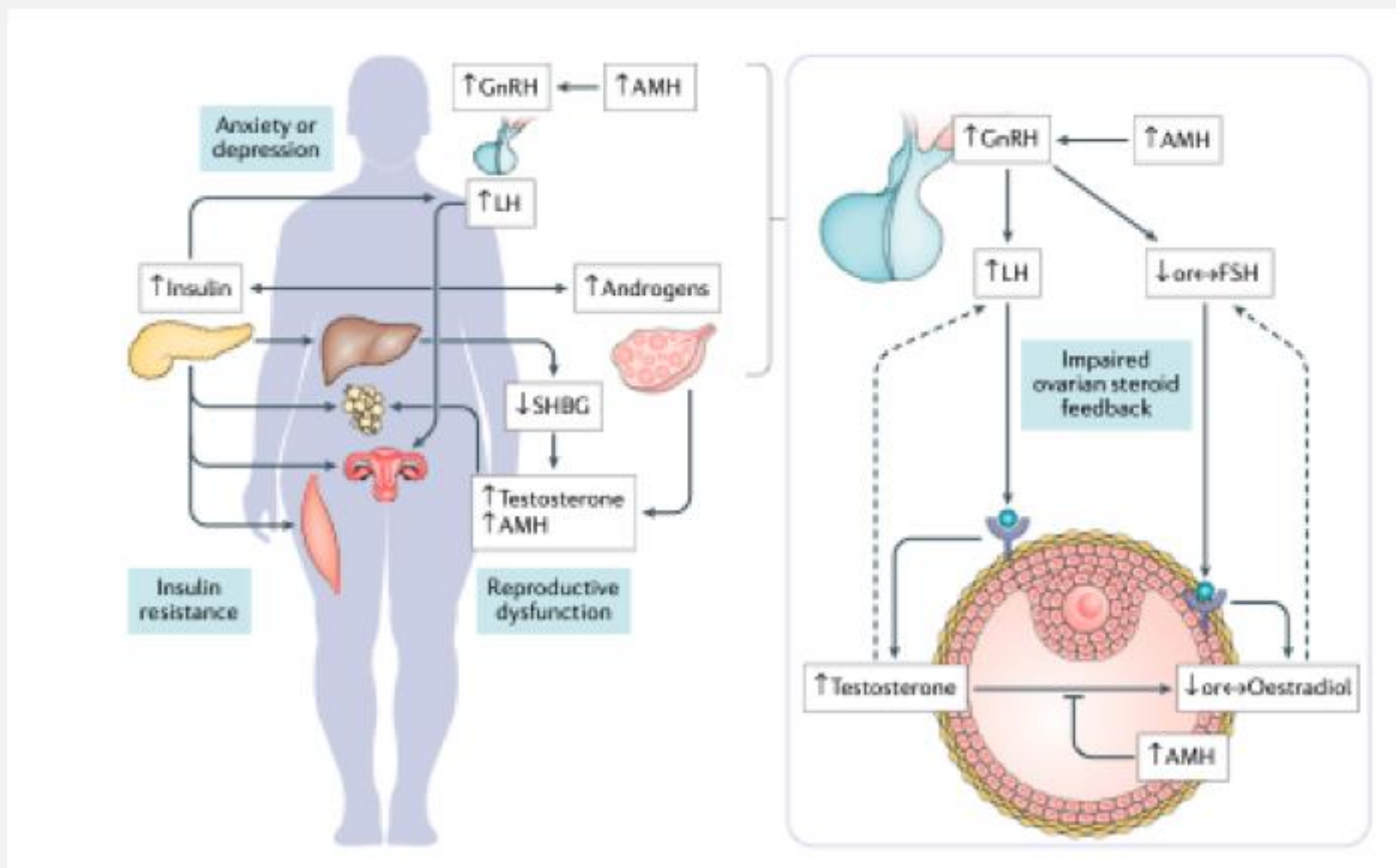
POLÜTSÜSTILISE MUNASARJA SÜNDROOM (PCOS)

- kõige sagedasem endokriinhäire naistel, esineb umbes 15%-18%
- kui kaasneb rasvumine, siis esinemissagedus umbes 25%-28%, sündroom varasem ja raskekujulisem, sh T2 diabeedi risk
- PCOS juhtiv etioloogiline tegur: hüperandrogeneemia ja insuliini resistentsus
- viljatus ja rasedusaegsed komplikatsioonid: sh gestatsioonidiabeet, platsentatsioonihäirete tüsistused, raseduste katkemine, vastsündinu terviseprobleemid
- psühholoogilised probleemid: langenud elukvaliteet, enesehinnangu langus, depressioon, ärevushäired
- metaboolne sündroom, glükoosi tolerantsuse häire, südame-veresoonkonna tervis

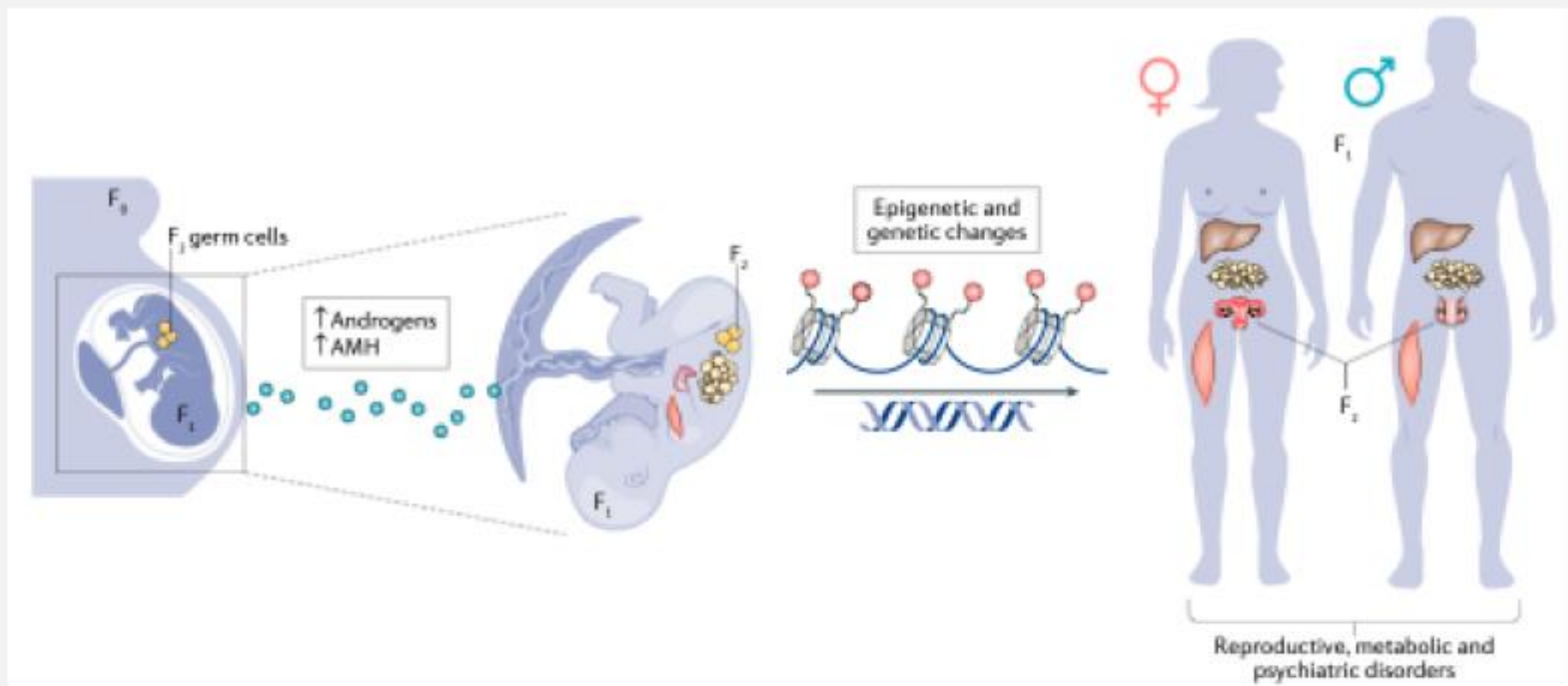
Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Med.* 2010 Jun 30;8:41. doi: 10.1186/1741-7015-8-41. PMID: 20591140; PMCID: PMC2909929.

Stener-Victorin, E., Deng, Q. Epigenetic inheritance of polycystic ovary syndrome — challenges and opportunities for treatment. *Nat Rev Endocrinol* 17, 521–533 (2021).

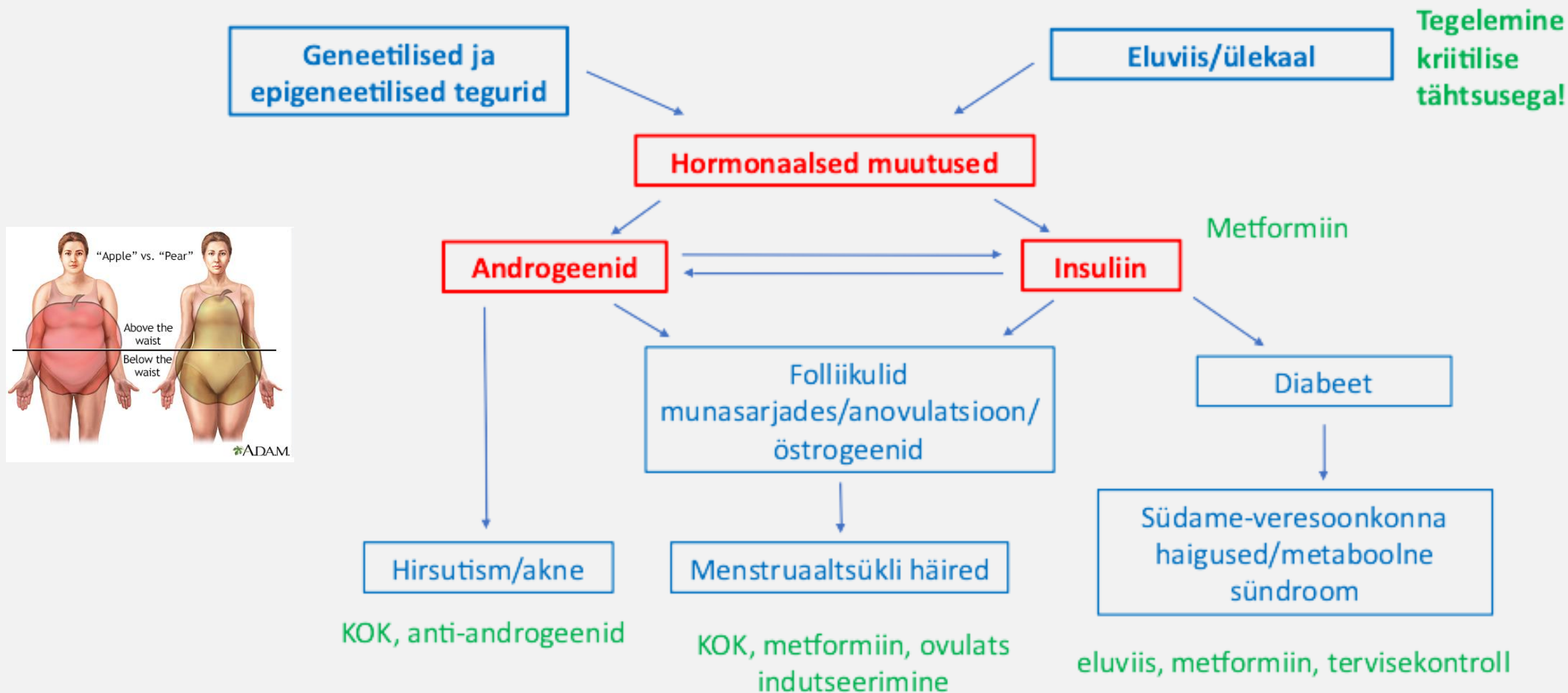
PCOS pathogenesis



PCOS geneetilised ja epigeneetilised mehhanismid

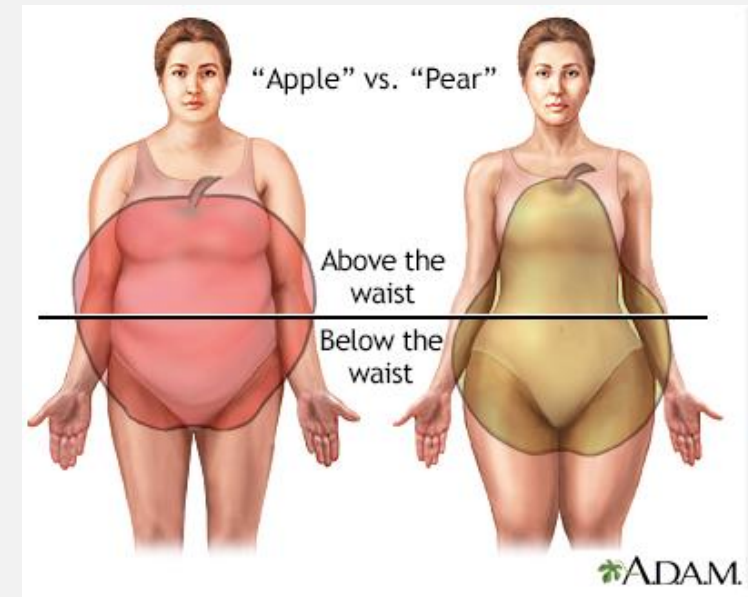


PCOS ravi/käsitlus



“KAS MA SAAN ISE MIDAGI TEHA?”

- **Psühholoogiline abi, kogemusnõustamine**
- **Kehakaal** - toitained, toiduained, foolhape 400 mcg päevas
- **Seksuaalvahekord** iga 1-2 päeva tagant (vähemalt ”fertiilse akna” perioodil 6 päeva jooksul ovulatsioonini)
- **Suitsetamine** –viljatuse risk suureneb (OR 1,6 95% CI 1,34-1,91), menopausi aeg 1-4 aastat varasem
- Enam kui kaks jooki päevas (1 jook=10 g **etanooli**) – seotud viljakuse langusega.
- **Kohvi** joomine enam kui 500 mg kofeiini, >5 tassi päevas – seotud viljakuse langusega (OR 1,45 95% CI 1,03-2,94)
- **Kanep** – mõju pole selge, vältida
- **Steroidretseptoritele mõjuvad kemikaalid** keskkonnas (vesi, toit, õhk, hügieenivahendid) – võimalusel vältida



AITÄH!

TOREDAT ARSTIDE PIDUPÄEVA JÄTKU!