



Euroopa Liit  
Euroopa Sotsiaalfond



Eesti tuleviku heaks

Tartu Ülikool  
**TÜ naistekliinik**  
**ARNS.01.022**

**Naistehaigused ja sünnitusabi e-toega kursus**

2010

**Sisukord**

**Sünnitusabi ja günekoloogia loengud**

1. Naise tervis: RST, indikaatorid .....	2
2. Menstruaaltsükli hormonaalne regulatsioon. Puberteet.....	11
3. Amenoröa peamised põhjused.....	21
4. Düsmenorröa.....	32
5. Hüperprolaktineemia.....	34
6. Hüperandrogeneemilised seisundid. PCOS.....	36
7. Viljatus. Endometrioos.....	44
8. Üleminekuiga. Hormoonasendusravi.....	56
9. Premenstruaalne sündroom.....	63
10. Rasestumisvastased meetodid.....	69
11. Normaalne rasedus ja sünnitus.....	81
12. Riskirasedus. Patoloogiline sünnitus.....	90
13. Enneaegne sünnitus.....	103
14. Perinataalsed infektsioonid.....	115
15. Rasedushüpertensioon. Preeklampsia. Eklampsia. HELLP.....	131
16. Rasedus ja kaasuvad haigused .....	140

## Naiste tervis : RST, indikaatorid.

Helle Karro  
30.09.10

- Naiste tervis: reproduktiiv- ja seksuaaltervis (RST)
- RST indikaatorid/mõisted
- Viljakus ja valikud
  - Viljakus/lastetus/viljatatus
  - Soovimatu rasedus
    - Raseduse katkestamine

## Naiste tervis

- Naistel on spetsiifilised vajadused, mis seotud seksuaalsuse ja reproduktsiooniga (tervishoiuteenused..)
- RT düsfunktsioon ja haigus esineb ka enne ja pärast fertiilset iga
- Naistel samad haigused, mis meestel, kuid haigestumise muster on erinev; haigus ja selle ravi võib mõjutada reproduktsiooni
- Sotsiaalne düsfunktsioon võib mõjutada füüsilist, vaimset või sotsiaalset tervist (seks vägivald, mutilatsioon)

## Reproduktiivtervis

ICPD, Kairo 1994

On täieliku füüsilise, vaimse ja sotsiaalse heaolu seisund ja mitte üksnes haiguse puudumine või nõrk tervis valdkonnas, mis puudutab reproduktiivsüsteemi ning selle talitlust ja toimimist.

RT tähendab seega inimeste võimelisust elada rahuldustpakkuvat ja turvalist seksuaalelu ning inimeste võimelisust saada lapsi ja olla vabad otsustama, kas, millal ja kui sageli lapsi saada

Enesestmõistetav on meeste ja naiste õigus olla informeeritud ja omada juurdepääsu turvalistele, tõhusatele, kättesaadavatele ja vastuvõetavatele pereplaneerimismeetoditele vastavalt nende enda valikule ja kõigile teistele nende enda valitud viiakuse reguleerimise meetoditele, mis ei ole seadusega vastuolus

## Reproduktiivtervis järg...

...ning enesestmõistetav on õigus omada juurdepääsu vajalikele tervise-teenistustele, mis tagavad naistele turvalise raseduse ja sünnituse ning kindlustavad paaridele parima võimaluse saada hea tervisega laps.

Kooskõlas eespool toodud RT definitsiooniga, määratletakse reproduktiivset tervishoidu kui meetodite, võtete ja teenuste kooslust, mis toetab RT ja heaolu RT probleemide ennetamise ja lahendamise kaudu.

Siia kuulub ka seksuaaltervishoid, mille eesmärk ei ole üksnes nõu anda ja abistada laste saamise ja sugulisel teel levivate haigustega seotud küsimustes, vaid muuta elu ja isiklike suhteid sisukamaks ja paremaks.

## Seksuaaltervis, WHO 2002

- Seksuaaltervis on täieliku füüsilise, emotsionaalse, vaimse ja sotsiaalse heaolu seisund, mis on seotud seksuaalsusega; ta ei ole mitte ainult haiguse, düsfunktsiooni või pöduruse puudumine. ST nõuab positiivset ja lugupidavat suhtumist seksuaalsusesse ning seksuaalsuhetesse, samuti võimalust nauditavateks ning turvalisteks seksuaalkogemusteks, mis on vabad sunnist, diskrimineerimisest ning vägivallast. Seksuaaltervise saavutamiseks ja säilitamiseks tuleb respektida ja kaitsta seksuaalseid õigusi

- Reproduktiivtervis ei ole ainult tervise küsimus, seotud ka arengu ja inimõigustega

### ST ja RT seotud inimõigused

- Elu, elulemus, turvalisus, seksuaalsus
- Reproduktiivsete valikute tegemine (enesemääramine)
- Tervis ja teaduse arengust saadav kasu
- Mitte-diskrimineerimine ja erisuste austamine
- Informatsioon, haridus, otsustamine

### Reproduktiivtervis – soolised erinevused

- Oluline nii meeste kui naiste RT, kuid RT seotud probleemid on kriitilisemad naiste jaoks
- Naiste tervis on enam kui reproduktiivtervis
- “*Naine ei ole emakas, tal on emakas*” R.Cook

### SRT indikaatorid

- Summaarne sündimuskordaja (*total fertility rate, TFR*)
- RVV kasutamine (*contraceptive prevalence rate*)
- Emasuremus (maternal mortality ratio)
- Antenataalse abiga hõlmatus
- Sünnituste %, mida juhtis väljaõppinud tervishoiutöötaja
- Esmatasandi ja spetsialiseeritud sünnitusabi kättesaadavus (asutuste arv/500 000 el kohta)<sup>WHO</sup>

### Summaarne sündimuskordaja

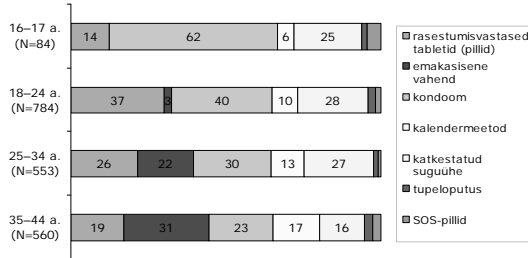
- Laste arv naise kohta
- Keskmine elussündinud laste arv naise kohta tema elu jooksul, kui kehtiksid konkreetse aasta sündimuse vanuskordajad. See on hüpoteetilise põlvkonna lõpetatud sündimus, mille arvutamiseks liidetakse vastava aasta sündimuse vanuskordajad. Summaarne sündimuskordaja näitab ka sündimuse taastetaset — enam arenenud riikides on taastetase 2,1. <http://www.stat.ee/34302>

### RVV kasutamine

- Fertiilses eas naiste %, kes kasutavad (või nende partnerid kasutavad) rasestumisvastaseid vahendeid
- RVV kasutavad naised/ naised, kellel on risk rasestuda
- Rasestumisvastased meetodid
  - Efektiiwsed
  - Väheefektiiwsed e. traditsioonilised

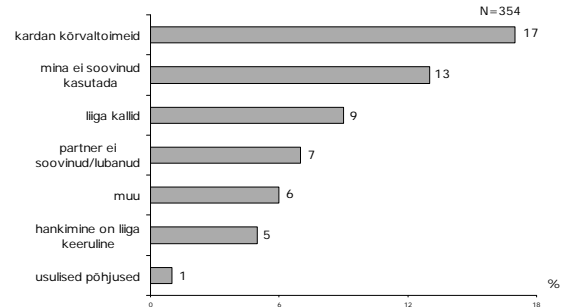
## Rasestumisvastane meetod viimase suguühte ajal (%)

N=1981



Uuring "Eesti naiste tervis"

## Viimases suguühtes rasestumisvastase meetodi mittekasutamise põhjused (%)



Uuring "Eesti naiste tervis"

## Emasuremuskordaja

- Emasurem - on naise surm kas raseduse ajal või 42 päeva jooksul raseduse lõppemisest. See ei sõltu raseduse kestusest ega paikmest ja on tingitud põhjusest, millel on seos rasedusega või mis süvenes raseduse või mõne sellega seotud menetluse tõttu, kuid mis ei ole tingitud ei õnnetusest ega juhuslikkudest põhjustest (ICD X)
- emasuremuskordaja - emasuremade määr 100 000 elussünni kohta

## Emade suremus

- Suurim ebavõrdsus maailmas
- Elu jooksul risk surra raseduse ja sünnitusega seotud põhjusel on Aafrikas 1:16; arenenud riikides 1:2500 kohta

## SRT indikaatorid

- Perinataalne suremus (perinataalsuremuskordaja, *perinatal mortality rate, PMR*)
- Madala sünnikaaluga vastsündinute % (*low birth weight, LBW*)
- Positiivse süüfilise seroloogiaga rasedate %
- Aneemia levimus
- Abordi tüsistuste tõttu pöördunute %
- Naiste ümberlõikamine (*Female genital mutilation, FGM*)

## Perinataalne suremus

- Perinataalsuremuskordaja= perinataalsete surmade arv 1000 sünni kohta
- Perinataalperiood algab 22 täis-rasedusnädala (154 päeva) möödumisel (aeg, mil sünnikaal on normaalselt 500 g) ja lõpeb 7 päeva täissaamisel pärast sündi
- Elussünd - sünnijuht, kui vastsündinu hingab või avaldab muid elutunnuseid, nagu südamelöögid, nabaväädi pulsatsioon või tahtele alluvate lihaste ilmsed liigutused, kusjuures nabaväädi on kas läbi lõigatud või mitte ja platsenta veel kinnitunud
- Sumult sündinuks loetakse vastsündinu kehamassiga vähemalt 500g alates 22. rasedusnädalast eespoolnimetatud elutunnusteta sündi)

- Antenataalne surm on loote surm enne sünnituse algust
- Intranataalne surm on loote surm sünnituse ajal -> surnultsünnimuskordaja
- 
- Varane neonataalne surm on surm varases neonataalperioodis (alates sünnist kuni 7 päeva täissaamiseni pärast sündi)

- Madal sünnikaal (*low birth weight*) - vähem kui 2500 g
- väga madal sünnikaal - vähem kui 1500 g
- äärmiselt madal sünnikaal - vähem kui 1000 g
- enneaegne (laps) - vähem kui 37 täis-rasedusnädalal (< 259 päeva) sündinu
- ajaline (laps) - pärast 37 täis-rasedusnädalat kuni vähem kui 42 täis-rasedusnädalani (259-293 päeva sündinu)

### SRT indikaatorid

- Viljatuse levimus
- Uretriidi esinemissagedus meestel
- HIV positiivsete rasedate %

### Viljakus ja valikud

- Viljakus – Lastetus -Viljatus

- Fekunditeet , *fecunditas* (la), *fecundity* (i) – viljakus, võime saada elavaid järglasi
- Fertiilsus, *fertilitas* (la), *fertility* (i) – viljastuvus, viljastumisvõime; statistil sünnitus: sünnituste arvu ja naiste arvu suhe

- Lastetus
- Infekunditeet , *infecunditas* (la), *infecundity* (i) – võimetus saada elavaid järglasi
- Infertiilsus, *infertilitas* (la), *infertility* (i) – infertiliteet, viljatus, sigimatus, paljunemisvõimetus

## Lastetus

- Soovimatu
  - Viljatus
  - Tervise probleemid
  - Partneri puudumine
- Soovitud

- "Piibel jutustab, kuidas Iisraeli rahva esiisal Jaakobil oli kaks naist, Laabani tütreid. "Ja kui Raahel nägi, et ta Jaakobile lapsi ilmale ei toonud, siis kadestas ta oma öde Lead ja ütles Jaakobile: saada mulle lapsi, muidu ma suren! Jaakobi viha süttis Raaheli vastu põlema ja ta ütles: olen mina Jumala asemel, kes sulle ihuvilja keelab? Raahel ütles: vaata, seal on mu orjatar Pilha, heida tema juurde, et ta mu põlvede peale lapsi saaks, et temast ka minule sugu tuleks! Ja ta andis temale oma orjatar Pilha naiseks, ja Jaakob heitis tema juurde. Ja Pilha sai käima peale ja tõi Jaakobi poja ilmale. Ja Raahel ütles: Jumal on mulle kohut mõistnud ja on ka minu häält kuulnud ja mulle poja andnud!" (1Ms 30: 1–6)."

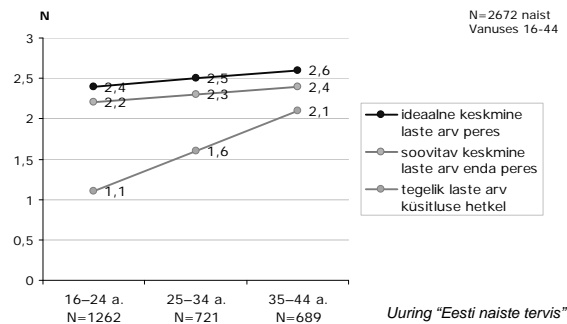
TOOMAS PAUL: Sünnitusemad – vasturünnak looduslikule valikule EPL, 20.septembril 2008

## Viljatuse määratlus

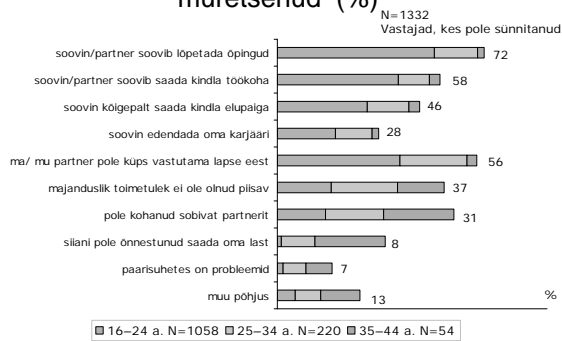
- Regulaarse seksuaalelu ja kaitsmata seksuaalvahekorra korral võimetus rasestuda 12 kuu jooksul (WHO)
  - Klinitisid, epidemioloogid
- Seksuaalelu elaval ja kontratseptsiooni mittekasutataval naisel ei ole õnnestunud sünnitada elusat last
  - demograafid

- Fertiilne e. viljakas iga – vanus 15- 49 aastat

## Keskmine laste arv: ideaalne, enda peresse soovitav ja tegelik (N)



### Põhjused, miks ei ole siiani lapsi muretsenud (%)

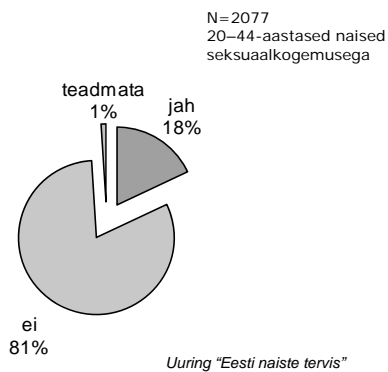


Uuring "Eesti naiste tervis"

### Viljatuse epidemioloogia

- L. Schmidt, 2006. *Infertility and assisted reproduction in Denmark*
  - 25-44-aastaste naiste hulgas, kes soovisid last esines viljatust 26,4%
  - Kuid tegelikult ainult 5,8% 35-44-aastastest naistest ei olnud õnnestunud sünnitada elusat last

### Viljatuse esinemine elu jooksul (%)



Uuring "Eesti naiste tervis"

- Soovimatu rasedus

### Abort ja eetilised küsimused

- Kas abort on õige või vale lahendus?
- Millal algab elu?
- Kui on alanud – pole õigust seksuda?
- Kas lahendus naisekeskne või lootekeskne
- Indiviidi või ühiskonna vaatepunkt
- Alternatiivne lahendus soovimatule rasedusele?

### Abort maailmas

- 46 miljonit naist teevad aastas aborti (26 milj illegaalset ja 20 milj legaalset ab), neist 78%arengumaades, 22% arenenud maades
- Enamus ebaturvalistest ab-st (*unsafe abortion*) toimuvad arengumaades Lancet, 2006
- 55 tuhat ebaturvalist ab päevas, mille tagajärele sureb iga päev ~200 naist WHO

### Ebaturvaline abort. WHO määratlus

- Soovimatu raseduse katkestamine kas isikute poolt, kellel puuduvad selleks vajalikud oskused, või keskkonnas, mis ei vasta minimaalsetele meditsiinilistele nõuetele, või mõlemad.
- Abort võib olla ebaturvaline ka riikides, kus ab on legaalne

*S. Cohen, 2007. New data on ab incidence, safety.....*

- 1995-2003.a. abortiivsuskordaja vähenes mõõdukalt –
- langus oli suurem
  - arenenud riikides
  - Riikides, kus ab on legaalne ja kättesaadav
  - Kus kontratseptsiooni meetodite kasutamine on suurenenud
- Kahjuks ei ole vähenenud illegaalsete e. ebaturvaliste ab arv

- Abortiivsuskordaja (*abortion rate*) - abortide arv 1000 fertiilses eas naise kohta
- Abordimäär (*abortion ratio*) - abortide arv 1000 elussünni kohta
- Teismeliste raseduste hindamiseks sündimuse erikordaja (*fertility rate*) ja abortiivsuskordaja
- Raseduste lõpe - elussündide, surnultsündide, indutseeritud, terapeutiliste ja spontaanabortide osakaal

### Abordid

- Spontaanabort on raseduse iseeneslik katkemine
- Legaalselt indutseeritud abort on raseduse katkestamine naise omal soovil või meditsiinilisel näidustusel
- Legaalne abort on raseduse katkestamine naise omal soovil kuni 12. rasedusnädalani
- Terapeutiline abort on raseduse katkestamine meditsiiniliste näidustustel

*S. Cohen, 2007. New data on ab incidence, safety.....*

- Abortide ohutuse tagamiseks ja samal ajal abortide arvu vähendamiseks on efektiivseim
  - Legaliseerida ab
  - Tagada aborditeenuste (väljaõppinud tervishoiutöötajate poolt) kättesaadavus
  - Soodustada rasedumisvastaste vahendite kättesaadavust

- Abort peaks olema ohutu, legaalne ja harva toimuv –  
"safe, legal and rare"<sup>B.Clinton, 1992</sup>
- Kahjuks siiski paljudes riikides on ab endiselt illegaalne, ohtlik ja sageli toimuv

## Muutused seadusandluses alates 1995.aastast

- **Ab seadus on liberaliseerunud**
  - Albaania (1996)
  - Benin (2003)
  - Bhutan (2004)
  - Burkina Faso (1996)
  - Kambodza (1997)
  - Tsaad (2002)
  - Etioopia (2004)
  - Guinea (2000)
  - Mali (2002)
  - Nepaal(2002)
  - Portugal (2007)
  - LAV (1996)
  - Svaasimaa (2005)
  - Shveits (2002)
  - Togo (2007)
- **Ab seadus on muutunud karmimaks**
  - El Salvador (1998)
  - Nikaraagua (2006)
  - Poola (1997)

Center for Reproductive Rights, 2007

## EUROOPA MAADE ABORTI PUUDUTAV SEADUSANDLUS

### NÕUDMISEL

Norra, Rootsi, Taani, Holland, Belgia, Prantsusmaa, Austria, Tšehhi, Slovaki, end. Jugoslaavia, Rumeenia, Bulgaaria, Albaania, Kreeka, Türgi, Eesti, Läti, Leedu, Venemaa, Ukraina, Moldaavia, Sloveenia, Šveits

### ÜSNA RANGE

Poola, Portugal, Hispaania, Ungari, Saksamaa, Küpros, Iisrael

### ÜSNA LAI

Soome, Island, Ühendatud Kuningriigid (v.a Põhja-Iirimaa), Luxembourg, Saksamaa\* (lubatud pärast nõustamist), Itaalia

### VÄGA RANGE

Iiri Vabariik, Põhja-Iirimaa, Malta

## Seadusandlus reguleerib

- Raseduse kestus
  - Nõusolek
  - Nõustamine
  - Ooteaeg
  - Kus ja kelle poolt tohib teostada
  - Ka juhtude registreerimise
  - hind
- Jm.

## Abordiga seotud eetilised aspektid

*Recommendations on ethical issues in Obst and Gynecol by the FIGO Committee for the ethical aspects of human reproduction and women's health; 2000*

- Valitsused jm organisatsioonid peavad tegema kõik naiste õiguste, tervise ja staatuse parandamiseks,..... soovimatuid rasedusi tuleks vältida parandades hariduse/info, nõustamise, **PP teenuste kättesaadavust**
- naistel **õigus repr valikutele**, seetõttu peab olema tagatud juurdepääs legaalsele, ohutule, efektiivsetele ja sobivatele kontratseptsiooni meetoditele
- ohutu (**legaalne**) **abort** peab olema kättesaadav vältimaks illegaalseid aborte (informeeritud nõusolek)
- **arstil õigus keelduda** moraalsetel, relig, eetilistel kaalutlustel rasedust katkestamast

## Abordiga seotud eetilised aspektid

*Recommendations on ethical issues in Obst and Gynecol by the FIGO Committee for the ethical aspects of human reproduction and women's health; 2000*

- ...**nõustamine** peab sisaldama objektiivset informatsiooni...
- **teismelised ja abort**: kui kompetentsed informeeritud nõusolekuks, siis tuleb arvestada nende soovide, otsusega
- raseduse katkestamine peaks toimuma "mitte-tulusaavates asutustes"; alati tuleb läbi viia aborti-järgne nõustamine RVVst
- nõustamise (inform nõusoleku) järgselt on naistel õigus medikament või kirurgilisele raseduse katkestamisele ja teha seda ohutult

## The Nordic Resolution on Cairo+5 and adolescents

- ..... Noortel samad reproduktiivsed ja seksuaalsed õigused
- seksuaalkasvatus
- seksuaal- ja reproduktiivtervise teenused
- sobivad RVV
- õigus privaatsusele, konfidentsiaalsusele...
- **õigus otsustada raseduse üle; õigus katkestada rasedust ilma vanemate nõusolekuta; nõustamine nii raseduse katkestamise kui sünnitusega seoses**

# Seadusandlus Eestis

## RASEDUSE KATKESTAMISE JA STERILISEERIMISE SEADUS (RKSS)

Vastu võetud 25.11.1998. a seadusega ([RT I 1998, 107, 1766](#)),  
jõustunud 21.12.1998. a.

Muudetud ja täiendatud järgmiste seadustega  
(vastuvõtmise aeg, avaldamine Riigi Teatajas, jõustumise aeg):

15.06.2005 ([RT I 2005, 39, 308](#)) 1.01.2006

24.01.2007 ([RT I 2007, 12, 66](#)) 1.01.2008

10.12.2008 ([RT I 2008, 59, 330](#)) 1.01.2009

## MENSTRUAALTSÜKLI HORMONAALNE REGULATSIOON

Helle Karro  
TÜ naistekliinik

- KNS ja endokriinsüsteem reguleerivad omavahelises koostöös:
  - Organismi sisemist tasakaalu
  - Kasvamist
  - Arenemist
  - Paljunemist
- KNS seondub endokriinse süsteemiga (jagavad mitmeid ühiseid mediaatoreid) hüpotalamuse ja ajuripatsi (hüpofüüsi) kaudu

### Reproduktiooni neuroendokrinoloogia

- Peamine roll on hüpotaalamusel (HT) ja tema neuroendokriinsel regulatsioonil, mis kontrollib hüpofüüsi (HF) hormoonide eritumist
- HT tööd juhivad tsentraalsest ja perifeersest närvisüsteemist tulevad närviimpulsid, endokriinnäärmetest erituvad hormoonid ning vere füüsikalised ja keemilised mõjurid
- HT muudetakse närviimpulsid ajuripatsi tööd mõjutavateks neurosekretoorseks impulssideks

### Reproduktiooni neuroendokrinoloogia

- biokeemilisteks sidepidajateks on monoamiinid, aminohapped, neuropeptiidid, kasvufaktorid ja onkogeenid; neil on rida funktsioone
  - Endokriinne
  - Neuroendokriinne
  - Parakriinne (naaberrakkude mõjutamine)
  - Autokriinne (lähtekoha rakkude mõjutamine)
  - Intrakriinne (rakusisene mõju)

### Neuroendokriinne regulatsioon

- Neuroendokriinne regulatsioon käteb endas rütmilist talitlust (*circadian*), une-ärkveloleku tsükleid (24 h bioloogiline kell)
- Rütmistimulaator (*pacemaker*) on hüpotaalamus, kutsus esile palju erinevaid tsüklilisi muutusi, mis omavad kliinilist tähtsust (kehatemperatuur, vererõhk, HF hormoonide sekretsioon)
- Uuringutega on kindlaks tehtud, et enamus hormone sekreteeritakse episoodiliselt (ultradiaanne rütm), paljudel tsirkaadne rütm, mõnede sekretsioon on seotud une-ärkveloleku rütmiga, söömise ja valguse tsükliga

### Hormonaalselt reguleeritavad protssid

- Sugurakkude moodustumine ning suguline dimorfism (peptiid- ja steroidhormoonid)
- Kasvu ja arengu reguleerimine
- Kehavedelike mahu, elektrolüüdisalduse, vererõhu, südame löögisageduse, happelistasakaalu, kehatemperatuuri ja luude, lihaste ning rasva massi reguleerimine

## Hormoonid, hormonaalne toime

Keemiline koostis:

- I. Aminohapete derivaadid (nt melatoniin, serotiin, adrenaliin), väiksemad ja suuremad peptiidhormoonid ning süsiveskuid sisaldavad polüpeptiidid (LH, FSH, HCG)
- II. Kolesteroolist sünteesitavad steroidhormoonid (neerupealise, sugunäärmete ja platsenta hormoonid ning D-vitamiin)

## Hormoonid, hormonaalne toime

Toime avaldumine sõltub nii hormoonide sisaldusest veres kui ka hormoonireseptoritest ja postretseptormehhanismidest

Hüpotaalamus: viis HF eessagara talitlust reguleerivat hormooni

1. TRH - türetropiini vabastajahormoon
  2. GnRH - gonadotropiini vabastajahorm.
  3. SRIH e. somatostatiin - kasvuh. vabastamist inhibeeriv hormoon
  4. GHRH - kasvuh. vabastajahormoon
  5. CRH - kortikotropiini vabastajahormoon
- PRL inhibiitorhormoon, dopamiin

## Gonadotropiini vabastajahormoon (GnRH)

- Ühine mõlemale gonadotropiinile (FSH ja LH)
- Identne mõlemale soole
- GnRH on 10 aminohapet sisaldav dekaapeptiid
- Kodeeriv geen juhivad GnRH sünteesi ning tõenäoliselt moduleerivad seda suguhormoonid, türoksiin ja retinoidhape
- RH puudus põhjustab Kallmani sündroomi, GnRH retseptorgeeni inaktiveeriv mutatsioon, mille tagajärjel tekib hüpogonadotropne hüpogonadism
- GnRH kasutatakse diagnostikas (GnRH-test) ja ravis

## Hüpofüüsi eessagara hormoonid

- Gonadotroopsed hormoonid: FSH ja LH
  - FSH ja LH toimet moduleerivad
    - hüpotaalamised tegurid ( GnRH),
    - intrahüpofüüsaarsed tegurid (peptiidid - aktiviin ja follistatiin)
    - tagasiside gonaadidest (steroidid ja peptiidid)
  - LH toimib peamiselt teeka-rakkudele, soodustades androgeeni produktsiooni, mis aromatiseerumise käigus muutub östrogeeniks; soodustab *corpus luteum* moodustumist ja progesteroni produktsiooni
  - FSH on oluline mõju granuloosarakkudele ja LH/CG retseptorite väljakujunemisele; stimuleerib follikulite moodustumist ja östradioli produktsiooni
- PRL
  - PRL retseptoreid on paljudes organites (rinnanäärde, maks, gonaadid, neerud, kopsud, neerupealis, lümf, aju jne.

## Steroidhormoonid

- östrogeen (östradiol)
- progesteron
- androgeensed hormoonid
  - (testosteroon, androstendioon)
- talitluse regulatsioonis on võtmeroll gonadotropiinidel
- para- ja autokrainsed regulaatorid (gonaadide peptiidid - aktiviin, inhibiin jt., kasvufaktorid, tsütokiinid või hormoonid)

## METABOLISEERUMINE/KONVERSIIO

N

### Munasari:

Aromataas  
Testosteroon  $\xrightarrow{\text{FSH}}$  17 $\beta$ -Östradiool

### Rasvkude:

Aromataas  
Androstendioon  $\xrightarrow{\hspace{1.5cm}}$  Östroon

### Nahk:

5 $\alpha$ -Reduktaas  
Testosteroon  $\xrightarrow{\hspace{1.5cm}}$  Dihüdrotestosteroon

### Perifeeria:

17-Hüdroksülaas  
Androstendioon  $\xrightarrow{\hspace{1.5cm}}$  Testosteroon

## Menstruaaltsükkel

- Ovariaalne tsükkel
  - follikulaarfaas
  - ovulatsioonifaas
  - luteaalfaas
  - menstruaalfaas
- Endomeetriaalne tsükkel
  - proliferatsioonifaas
  - sekretsioonifaas
  - deskvamatsioonifaas

## Follikulaarfaas

- Östradioli ja inhibiin B produktsioon kasvab progresseruvalt areneva folliikli poolt
- FSH tõus ja LH pulsatsiooni muutus tingib folliikli värbamise 4-5.tsükli päeval; 5-7.päeval valitakse välja üks folliikel, dominantse folliikli küpsemine toimub 8-12. päeval ja ovulatsioon 13-15.päeval
- follikulaarfaasi kestus on ~13 päeva
- folliikli valimine ja valimine ovulatsiooniks on seotud androgeeni, östrogeeni, progesterooni ja inhibiin B biosünteesi ja sekretsiooniga; FSH ja LH modifitseerivad folliikli küpsemist

## Ovulatoorne faas

- LH eritus kasvab ja dominantse follikulis suureneb LH-retseptorite arv
- enne LH eritumise max eritub rohkem inhibiini, progesterooni ja 17-hüdroksüprogest. → algab granuloosarakkude luteiniseerumine
- LH ja FSH sisaldus suureneb eritustipuni, samasse ajastub östradioli max
- LH max kestab ~48t
- ovulatsioon toimub LH max algusest 35-44t jooksul, kui progesterooni tase tõuseb

## Luteaalfaas

- Steroidbiosünteesi raskuspunkt asetub östrogeenidelt progesteroonile
- kollaskeha progesterooni produkts. max on kolmel päeval lut.faasi keskel
- inhibiin (A) takistab sünergistlikult koos progesterooni ja östradioliga FSH eritumist
- kollaskeha sekretoorne aktiivsus ja funktsioon sõltub adekvaatselt LH toetusest
- tsükli lõpus toimub kollaskeha regressioon
- FSH tase on mtsükli madalaim
- endomeetrium läheb sekretsiooni faasi, kui viljastumist ei toimu algab regressioon
- luteaalfaas kestab 14+/- 2 päeva

## Menstruaalfaas

- 2 päeva enne mensest inhibiin A langeb ja FSH tase tõuseb → sellega algab folliklite värbamine
- kollaskeha funktsioon lakkab ja LH pulsi sagedus ja amplituud muutuvad
- FSH mõjul stimuleeritakse inhibiin B produktsiooni arenevates folliiklites

## Ovariaalne kell

- Negatiivne tagasiside
  - östradioli toimet pidurdatakse gonadotropiinide eritus (nt.postmenopausis see toime puudub)
- Positiivne tagasiside
  - preovulatoorne gonadotropiinide tõus tingituna östradioli mõjust

## Menstruatsioonitsükkel

- Sesoonsus
  - viljastumise sesoonsus loomariigis
  - inimestel seotud pimedaja valge aja vaheldumisega; melatoniini kõrge tase on seotud langenud viljakusega
- Kehatemperatuur
  - tõuseb luteaalfaasis progesterooni mõjul
  - arvatakse, et vajalik stabiilse intrauteriinse keskkonna tagamiseks
- Sensoorne tundlikkus
  - maitse, haistmis, kuulmis ja puuetundlikkus on kõrgeenenud follikulaarfaasis
  - olfaktoorne tundlikkus kõrge östrogeeni taseme mõjul
  - menstruatsioonitsükli sünkroniseerimine

## Menstruatsioonitsükkel

- Seksuaalne aktiivsus
  - vähe tõendusel põhinevat infot, kuna palju segavaid tegureid
  - arvatakse, et kõrgeenenud preovulatoorsel ajal
- Hormoonid ja seksuaalne aktiivsus

## Menstruatsioonitsükkel

- Söömine ja kehakaal
  - luteaalfaasis esineb isu tõus, mis on seotud madalama serotoniini tasemega
  - samas luteaalfaasis on ainevahetus kiirenenud
- Rinnanäärmed
  - erinevalt endomeetriumist ei ole progesteroonil pidurdavat mõju rinnanäärme proliferatsioonile ja ei vastanda östrogeeni mõju
  - tsükliiline hormonaalsest mõjust indutseeritud mastalgia, mis esineb premenstruaalfaasis, samal ajal max epiteliaalne proliferatsioon rinnanäärmes; östrogeeni ja progesterooni taseme langus stimuleerib PRL retseptorite arvu suurenemist ja PRL mõju tõusu rinnanäärmele

## Menstruatsioonitsükkel

- Meeleolu ja käitumine
  - premenstruaalperioodis esinevad psühholoogilised sümptomid (depressioon, ärrituvus, pingetunne) ja füüsilised kaebused (rinnanäärmete tundlikkus, kõhupuhitus, peavalu, väsimus)
  - psühhoneuroendokriinne vastus stressile kutsub esile suurema norepinefriini ja epinefriini eritumise ja negatiivse meeleolu luteaalfaasis võrreldes follikulaarfaasiga
  - artikulatsiooni ja peenmotoorikaga seotud oskused on paremad hilis-follikulaarfaasis
  - menstruatsioonitsükli faasidega seotud märgatavad muutused ei esine kõigil naistel; premenstruaalsed muutused varieeruvad tugevusest ja esinemissageduselt ning kestuselt

## Menstruaaltsükkel

- Menstruaaltsükkel väljendab HT-HF-ovaariumide-telje rütmilist talitlust ja hormoonide sihtkudedele reaktsiooni (funktsionaalsed ja struktuuraalsed muutused)
- Menstruatsiooni esimest päeva loetakse menstruaaltsükli alguseks
- norm. menstr. tsükkel :
  - 21-35 päeva;
  - vereeritus <7 päeva;
  - verekaotus <80 ml

## Menstruaaltsükkel

- 28-päevane m.tsükkel esineb reproduktiivses eas; intermenstruaalsed intervallid pikenevad puberteedieas ja premenopausis
- prolungeeritud m.tsükliid on seotud sagedasema anovulatoorsete tsüklite esinemisega
- häire östradioli ja gonadotropiini erituses viib asünkrooniani ning väljendub luteaalfaasi defektides ja anovulatoorsetes tsüklites

## Puberteet

- Loote munasarjad on eristatavad 7-8 rasedusnädalal; HT-HF funktsioneerimist võib märgata 10.-12. rasedusnädalal ning 20. rasedusnädalal on funktsioneeriv HT-HF-ov telg
- Raseduse keskel on tüdruklootel 5,9 milj (6-7) munarakku, massiivse atreesia ja apoptoosi (programmeeritud rakusurm) tõttu jääb neid sünnimomendiks alles umbes 1-2 milj
- Menarhe ajaks on munasarjades 300-500 tuhat follikulit, neist 400-500 küpsevad järgneva 30-40 aasta jooksul
- Viljakas eas hävib norm menstruaaltsükli iga ovuleeruva folliikuli kohta umbes 1000 foll atreesia teel

## Puberteet

- ~8 aastasel suureneb GnRH sekretsioon une ajal
- prepuberteedis ja varases puberteedis tekivad FSH ja LH sekretsiooni episoodilised tipud (une ajal)
- Puberteedi teke on seotud LH pulsi amplituudi suurenemisega
- suguhormoonide toimele tõuseb GH sekretsioon, mistõttu suureneb IGF-I produktsioon

## Puberteet

- **Gonadarche**
  - Gonaadide kasv ja areng, suguhormoonide sekretsiooni tõus ning follikulogeneesi ja ovulatsioonide algus
  - Tekib *thelarche* (rindade suurenemise algus) ja *menarche* (menstruatsioonide algus)
- **Adrenarche**
  - Varases *murdeea*s neerupealise meessuguhormoonide (adrenaalsete androgeenide) poolt põhjustatud muutused organismis
  - Eelneb gonaadide arengule

## Puberteet: adrenarhe

- 6-8 aastasel suureneb adrenaalsete androgeenide (DHEA, DHEAS, androstendioon) produktsioon → *adrenarche*
- *adrenarche* toimub sõltumatult GnRH, gonadotropiinidest ja ovariaalsest funktsioonist
- adrenaalsete androgeenide produktsioon tõuseb 13-15 eluaastani → *pubarche* (karvakasv kaenlaalustes ja häbemekingul)
- *Acne vulgaris* võib olla varaseks puberteedi tunnuseks, tingituna DHEAS

## Puberteet

- LH stimuleerib teekarake ja androgeenide prekursorite sünteesi; FSH mõjul suureneb ensüümi aromataasi produktsioon, selle toimetel konvergeeritakse androgeeni prekursorid östrogeenideks
- ovaariumites toimub märkimisväärne folliklite kasv; UHs võib näha suurenenud ja multitsüstilisi munasarju

## Puberteet: gonadarhe

- östrogeenide toimetel toimub rinnanäärmete areng, tupelimaskest östrogeenisatsioon ja sarvestumine; enne menarhet suureneb tupevoolus (läbipaistev ja valkjas); tupe pH väheneb
- häbememokkade areng ja emaka kasv
- Toimub kiire kasv; IGF-1 tase tõuseb
- kehakuju muutused, kehakaalu tõus ja rasvkoe teke (enam puusapiirkonnas)
- tüdrukute kiire kasv algab paar aastat varem kui poistel

## Puberteet

- Kasvu lõppemist saab kindlaks teha luuvanuse järgi, selleks rõ vasakust käest ja randmest
- menarhe on enam seotud luuvanusega (tavaliselt ~13 aastat) kui kronoloogilise eaga
- luutihedus kasvab puberteediga, hilinevad soolise arengu korral on luutihedus langenud

## Menarhe

- Euroopas ja Põhja-Ameerikas oli 19.saj keskpaigas menarhe keskm 16-17 eluaastal → 20.saj teises pooles 12.-13. eluaastal  
Arenenud riikides on menarhe nooremene peatunud
- 98%-l menses algab 15. eluaastaks; mediaanvanus 12,43  
Ainult 10% menstrueerivad 11,11 aastasel, aga 90% menarhe 13,75. eluaastaks Diaz et al, 2006
- Menarhe algab puberteedi lõpus, kui rindade areng vastav Tanneri IV astmele;
- Rindade arengust menses alguseni keskmiselt 2,3 aastat

## Menstruatsioonitsükkel

- vajalik kriitiline kehakaal (46-47 kg); rasvkude 17% kehakaalust, menstruaaltsükliite ovulatoorseks muutumiseks vajalik rasvkude 22%
- regulaarse m. tsükli kujunemiseks kulub ~14 kuud
- 55% m. tsükliitest on esimesel aastal anovulatoorsed, ovulatoorsed tsüklid ~24 kuu möödudes Zacharias, Wurtman
- 80% on esimesel aastal menstruatsioonitsükkel ebaregulaarne kestusega 21- 45 päeva (keskm mtsükli pikkus 32,2 päeva), vereeritusega 2-7 päeva Deligeoroglou, 2006
- Täielikult funktsioneeriva menstruatsioonitsükli kujunemine võib võtta ~8 aastat

## Menstruatsioonitsükkel

- Mtsükli regulaarseks ja ovulatoorseks muutumine sõltub menarhe vanusest:
  - Kui menarhe <12. aastat, 50% mtsükliitest on ovulatoorsed 1.aastal
  - Hilise menarhe korral võib kuluda 8-12 aastat mtsükli reguleerumiseni
- 3. aastaks on 60-80% tütarlastest mtsükkel 21-34 päeva
- Individuaalne normaalne mtsükli pikkus kujuneb välja ~6. aastaks pärast menarhet (vanuses 19-20. eluaastat)

*Deligeoroglou ja Tsimaris, 2010*

## Puberteeti mõjutavad tegurid

- Sotsiaalmajanduslikud tingimused, keskkond, toitumine, üldine tervislik seisund ja heaolu
- Geneetilised tegurid
- Prenataalsed tegurid
- Kroonilised haigused ja alatoitumine (hiline puberteet)
- Treeningkoormus (puberteedi algus võib edasilükkuda või peetuda)
- Mõõduka ülekaalulisuse korral esineb varasem menarhe

## Puberteedi häired

- Varane või enneaegne puberteet
- Hiline puberteet

## Varane või enneaegne puberteet

- Sekundaarsete sugutunnuste arenemine
  - Enne 8. eluaastat: varane puberteet
  - Enne 7. eluaastat: enneaegne puberteet
- Enneaegne puberteet, kui sek sugutunnused enne 8. eluaastat või menarhe enne 10. eluaastat Tanner ja Marshal, 1969

## Enneaegne puberteet

- Tõeline e. tsentraalne e. gonadotropiin-sõltuv
- Pseudopuberteet e. gonadotropiin-sõltumatu

## Tõeline e. tsentraalne enneaegne puberteet

- Enamasti on enneaegne puberteet idiopaatiline, st seotud enneaegse gonadotropiinide sekretsiooniga
- LH<sup>↑</sup> ja suguhormoonide <sup>↑</sup>
- Põhjused:
  - Idiopaatiline (perekondlik, ülekaalulisus)
  - Intrakraniaalsed lesioonid (KNS kasvaja, hüdroseefalus)
  - Gonadotropiini sekreteerivad tumorid
  - Hüpotüreoidism

## Pseudopuberteet

- Puudub tõelisele puberteedile omane LH tõus
- Põhjused:
  - Kongenitaalne adrenaalne hüperplaasia
  - Hormoone sekreteerivad kasvaja (adrenaalsed või ovariaalsed)
  - McCune Albrighti sündroom
    - Luude polüostootiline fibroosne düsplaasia, *cafe au lait* laigud
  - Eksogeensete östrogeenide manustamine

- Enneaegne rinnanäärmete suurenemine e. *thelarche*
  - Reeglina kahe esimese eluaasta jooksul, taandub enne puberteeti
- Enneaegne karvakasv häbemekingul e. *pubarche*
- Vajalik jälgimine

## Hiline puberteet

- Menstruatsiooni puudumine 14. eluaastaks tütarlastel, kel ei ole arenenud sekundaarsed sugutunnused  
Deligerogolou,2010
- Enamasti on idiopaatiline
- Põhjused:
  - Üldised
  - Gonaadide talitluse vaegus (hüpergonadotroopne)
  - Teised põhjused

## Hilise puberteedi põhjused

- Üldised põhjused:
  - Konstitutsionaalne hiline puberteet ja kasv
  - Alatoitumine ja suur treeningkoormus
  - Kroonilised haigused
- Hüpergonadotroopne hüponadism
  - Prodromaalne enneaegne ovariaalne puudulikkus (POF)
  - Idiopaatiline spontaanne ovariaalne puudulikkus (normaalne karütotüüp)
  - Turneri sündroom
  - Puhas gonaadide düsgenees
  - latrogeensed põhjused jt
- Muud põhjused
  - Hüpotalaamilised
  - Kongenitaalne hüponadotr hüponadism jt

## Menstruaaltsükkel – norm vs abnorm

- Menstruaaltsükkel on oluline elutegevuse tunnus
- Varane menarhe – varasemad ovulatoorsed mtsükliid
  - 50% mtsükliid muutuvad ovulatoorseks esimese aasta jooksul
- Hiline menarhe – hilisemad ovulatoorsed mtsükliid
  - Võib kuluda 8-12 aastat enne kui mtsükkel muutub ovulatoorseks
- Enamusel ka esimesel aastal mtsükkel 21-45 päeva

## Uuringuid on vaja alustada...

- menses puudub 15 eluaastaks
- rindade areng puudub 13 eluaastaks
- menses puudumine 3-4 aasta möödumisel rindade arengust
- kasv ja kehakaal alla 3nda tsentiili (vanusele vastavalt)
- tsükliiline alakõhu valu ilma menseseta
- menstruatsiooni puudumine 3-6 kuud ilma selge põhjuseta
- kestev oligomenorröa, östrogeeni puudulikkus, androgeenide liig

- Oluline on osata hinnata normaalseid füsioloogilisi muutusi ja selle variante
- Osata eristada patoloogiat normist ning aru saada, millal on vajalik sekkumine

- Normaalne ovulatoorne menstruaaltsükkel
  - Regulaarne
  - 21-35 päeva
  - Menstruatsioon < 7 päeva

## Menstruaaltsükli häired

- Menstruaaltsükkel
  - Regulaarne
  - Ebaregulaarne
  - Menses puudub
- Menstruaaltsükli pikkus
  - Oligomenorröa
  - polümenorröa

## Menstruaaltsükli häired

- Menstruatsiooni (vereerituse kestus)
  - Normaalne
  - Pikenenud
  - Lühenenud
- Menstruatsiooni (vereerituse) tugevus
  - Normaalne
  - Väga vererohke
  - Mõõdukas
  - Väga vähene

## Menstruaaltsükli häired

- Valu esinemine
  - Düsmenorröa (prim ja sekundaarne)
- Teised kaebused
  - Premenstruaalsed kaebused (PMS, PMD)
  - Aneemia
  - Väsimus
  - Libido langus
  - Meeleolu muutused, depressioon

## Oligomenorröa

- pikk menstruatsioonitsükkel, menstruatsiooni esinemine harvemini kui 35-päevase vaheajaga
- Kõige sagedamini viljaka ea alguse- või lõpuperioodil
  - Võib esineda ajutiselt menarhe järgselt kuni menstruaaltsükli reguleerumiseni
  - Uuringud on vajalikud, kui oligomenorröa on kestnud üle 2 aasta või on kahtlus endokriinhäiretele

## Oligomenorröa põhjused

- Hüpotalamusega seotud
  - Stress, söömishäired, suur treeningkoormus
- Hüpofüüsiga seotud
  - Talituslik häire või HF kasvaja
- Hüpeprolaktineemia
- Hüperandrogeneemia (PCOS)
- Ovariaalsed põhjused
  - Ovariaalne puudulikkus → enneaegne menopaus

## Polümenorröa

- Menstruatsiooni liigsagedus, menstruatsioonitsükkel on lühem kui 21 (23) päeva
- Põhjuseks võib olla anovulatoorne mtsükkel ja östrogeeni vaegus või lühike luteaalfaas (kollaskeha alatalitus)
- Võib esineda viljaka ea alguse- või lõpuperioodil

## Amenorröa

- Primaarne amenorröa - menarhe puudumine 16. eluaastaks
- Sekundaarne amenorröa - varasemalt menstreeerinud naisel on vahele jäänud > 3 menstruaaltsükli või viimasest menstruatsioonist on möödas 6 kuud või rohkem
- Krüptomenorröa – varjatud menstruatsioon

## Amenorröa

- St häire HT-HF-gonaadide talitluses, mistõttu ei teki tsükklilisi muutusi endomeetriumis
- **Amenorröa ise ei ole diagnoos, oluline on välja selgitada põhjus**
  - Anatoomilised põhjused – vastavate organite puudumine või menstruatsioonivere väljavoolu takistus
  - Ovariaalne kahjustus
  - Endokriinse tasakaalu häired, mille tulemuseks krooniline anovulatsioon

## Amenorröa peamised põhjused

Helle Karro  
TÜ naistekliinik

## Amenorröa põhjused, hüpotalaamilised

Funktsiooni häired:

stress, võistlussport, ballett, kehakaalu muutused, *anorexia nervosa/bulimia*

Kasvajad:

kraniofarüingioom, germinoom, hamartoom, metastaatiline kartsinoom

Infektsioonid jt haigused:

tuberkuloos, süüfilis, entsefaliit/meningiit, sarkoidoos

Idiopaatiline hüpogonadotropne hüpogonadism

Päriilik aeglane areng

Kallmani sündroom

Ravimid

## Amenorröa põhjused, hüpofüsaarsed

**Kasvajad:**

prolaktinoom ja teised hormoone sekreteerivad tuumorid,

Mittefunktsioneerivad tuumorid

kraniofarüingioom, metastaatiline kartsinoom

**Kohta täitvad kahjustused:**

tühja *sella turcica* sündroom, arteri aneurüsm

**Nekroos** (Sheehani sündroom, panhüpopituitarism)

**Infektsioonid, infiltreerivad haigused (sarkoidoos, hemokromatoos)**

**Gonadotropiinide vaegus**

## Amenorröa põhjused, ovariaalsed

Kromosoomianomaalia:

Turneri sündroom, mosaiiksus

Gonaadide düsgenees

Enneaegne ovariaalne puudulikkus (POF)

Autoimmuunhaigused

Resistentsete ovaariumide sündroom

latrogeenne kahjustus

PCOS

## Amenorröa põhjused, anotoomilised

Emakast tingitud

Emaka agenees

Ashermani sündroom

Tupest tingitud

Transversaalne tupe vahesein

Imperforeerunud hüümen

## Amenorröa põhjused

Süsteemsed haigused

malabsorbtsioon, Crohni tõbi

Endokrinopaatid

Kilpnäärmehaigused (hüpotüreoidism), *diabetes mellitus*,

Cushingi sündroom

## Amenorröa

- Hüpergonadotroopne
  - kõrge FSH ja LH, madal E2
- Hüpogonadotroopne
  - Madal FSH, LH ja E2
- Eugonadotroopne

## Hüpergonadotroopne hüpogonadism

### Turner'i sündroom

Puhas gonaadide düsgenees  
46 XX või 46 XY (Swayeri sündr)  
Noonan'i või Pseudo-Turneri sündroom

### Enneaegne ovariaalne puudulikkus (POF)

Autoimmuunne ooforiit  
Resistentsete ovaariumide sündroom  
Munasarjade kahjustus tingituna kiiritus- või keemiaravist  
Galaktoseemia

### Androgeenide insensitiivsuse sündroom (testikulaarne feminisatsioon)

## Hüpergonadotroopne hüpogonadism

- FSH ja LH ↑
- Gonaadide düsgeneesid (Turneri sündroom)
- XX ja XY gonaadide düsgeneesid
- 
- Enneaegne ovariaalne puudulikkus
  - Autoimmuunne ooforiit
- Resistentsete ovaariumide sündroom
- Munasarjade kahjustus tingituna kiiritus- või keemiaravist
- Noonan'i või Pseudo-Turneri sündroom
- Galaktoseemia

## Gonaadide düsgenees Turneri sündroom

- 1930.a. Otto Ulrich Saksamaal
- 1937 Henry H Turner USA-s
- Esinemissagedus: 1:1500 kuni 1:2500 elusalt sünd tütarlapse kohta
- ~50 % 45,X ; 40-50% 46,XX/45,X

## Turneri sündroom

- Gonaadid (ovaariumid) ei arene välja → suguhormoone ei produtseerita → seks. infantilism ja amenorröa
- Ovaariumide asemel on väätjad moodustised, mis ei sisalda primaarfolliikleid
- Kuna ov tagasiside puudub on gonadotropiinid kõrgenenud

## Turneri sündroomi somaatiliste tunnuste esinemissagedus

- 100% kasvupeetus
- 100% gonaadide düsgenees
- 80% lai ja lühike kael, küunte ja hammaste düsplaasia
- 65% neerude ja südame väärarendid, skeleti düsgenees, keskkõrvapõletikud
- 40% käte ja jalgade ödeemid, silmade ja laugude deformatsioonid

### Turneri sündroom

- Kardiovaskulaarsed probleemid
  - Aordi koarktatsioon
  - Rindkere anomaaliad
- Neerude väärarendid
- Hüpotüreosis
  - Primaarne hüpotüreosis esineb 10-30% patsientidest; kõrged antitüreoidsed antikehad (Hashimoto türeoidiit)
- Kõrva-nina-kurgu probleemid
  - Sageli *Otitis media*
- Luustikuga seotud probleemid
  - Skolioos jm.
- Seedetrakt
  - Ebanormaalne mesenteeriumi veresoonte areng

### Turneri sündroom. Ravi

Peamiseks probleemiks lühike kasv ja sek sugutunnuste puudumine → ravi on suunatud kasvu ja soolise arengu stimuleerimisele; HAR alustatakse 12-13 aastast alul väikestes doosides

### Sugulise arengu häired

- Gonaadide düsgeneesid
- Mehe pseudohermafroditism
- Naise pseudohermafroditism

### Sugulise arengu häired: Mehe pseudohermafroditism

- Gonaadid on testised, karütotüüp XY, naise fenotüüp (variatsioonidega)
- Androgeenide moodustumine on puudulik
  - Eri ensüümide puudulikkus
    - P450<sub>scc</sub> (20,22 desmolaas), kongenit lipoid adrenaalne hüperplaaasia (peamiselt araablattel)
    - 3β-hüdroksüsterooid dehüdrogenaas/isomeraasi puudulikkus
    - 17 α-hüdroksülaasi või 17-β-hüdroksüsterooid dehüdrogenaasi puudulikkus

### Sugulise arengu häired: Mehe pseudohermafroditism

- Defektid androgeenide toimes
  - Testikulaarne feminisatsioon e. androgeenresistentsuse sündroom (AIS)
    - Täielik ja mittetäielik vorm
  - Mittetäielik mehe pseudohermafroditism

### Testikulaarne feminisatsioon e. androgeenresistentsuse sündroom

- X-liiteline, retsessiivne või dominantne
- 46 XY
- Esinevad mutatsioonid androgeeni retseptorites
- Gonaadid on testised
- Naise välisgenitaalid, kuid seesmised suguelundid puuduvad
  - testiste poolt produtseeritav MIS põhjustab Mülleri struktuuride (munajuhad, emakas ja tupe ülemine 1/3) regressiooni
- Puberteedieas arenevad rinnanäärmed, kuid pubarhet ei teki
- LH normist kõrgem, testosteroon mehe referentsväärtustel
- Puberteeti järgselt tuleb testised eemaldada – testiste ca (düsgerminoomi) tekke risk on suurenenud pärast 25. eluaastat

### Sugulise arengu häired:

- Naise pseudohermafroditism
  - Naise gonaadid, karüotüüp XX ja virilisatsioon (varieeruv)
    - CAH,
    - 21-hüdroksülaasi või 11- $\beta$  hüdroksülaasi puudulikkus
    - Androgeensete steroidide kasutamine raseduse ajal
  - Tõeline hermafroditism
    - Esineb nii ovariaalne kui testikulaarne kude (ovotestis)

### Enneaegne ovariaalne puudulikkus e. *premature ovarian failure* (POF)

- Dgn kriteeriumid:
  - Vanus alla 40. eluaasta
  - Prim või sekundaarne amenorröa
  - FSH väärtused üle 40 IU/ml (kahekordsel määramisel)
- Esinemissagedus 1%
- Võib eelineda või kaasneda puberteedile ning põhjustada primaarset amenorröad
- Patsientidel esinevad östrogeenivaeguse nähud ja infertiilsus

### POF. Patofüsioloogia

- Folliiklite hävimine või düsfunktsioon tingituna geneetilistest, ensümaatilistest, iatrogeensetest, immunoloogilistest teguritest või infektsioonhaigustest
- POF võib tekkida autoimmuunprotsessi tulemusena, mis on suunatud steroidogeensete rakkude ja folliiklite vastu
  - Kõige sagedamini esinevad hüpötüreoidism, *Diabetes mellitus* või Addisoni tõbi

### Autoimmuunne POF

- Idiopaatiline POF ja adrenaalne autoimmuunsus
  - Esineb harva
  - Addisoni tõbi
    - neerupealiste puudulikkus, mille tagajärjel 90% neerupealise koorest kahjustatakse infektsiooni, neoplaasia või autoimmuunse häire tõttu
    - Võib olla autoimmuunse polüglandulaarse sündroomi osa
    - 10% tekib POF, 25% esineb amenorröa tingituna ovariaalsest kahjustusest
  - Esinevad antikehad steroide sekreteerivate rakkude vastu (SCA) ja adrenaalsed AK(AA)
  - Esineb lümfotsüütiline ooforiit

### Autoimmuunne POF

- Idiopaatiline POF ilma adrenaalse autoimmuunsuseta
  - Sagedamini
  - Autoimmuunsed kilpnäärme haigused esinevad 14% (kilpnäärme auto-antikehad)
  - Esinevad antikehad *zona pellucida* vastu (ZP3) ja 3 $\beta$ -hüdroksüsteroid dehüdrogenaasi vastu

### Enneaegse ovariaalse puudulikkuse geneetilised põhjused

- Gonadotropiinide ja nende alalhikute defektid
  - FSH beeta alalhikute mutatsioon
  - FSH retseptorgeeni mutatsioon
  - LH retseptorgeeni mutatsioon
- X-kromosoomi deletsioon, fragiilne X mutatsioon

### **Munasarjade kahjustus tingituna kiiritusest või kemoteraapiast**

- anamneesis pahaloomuline protsess
- kahjustus on sõltuv doosist ja vanusest
- kemoteraapia ajal võib esineda amenorröa ja kõrgeenenud gonadotropiinide tase; munasarja funktsioon võib pärast ravi lõppemist normaliseeruda

### **Hüpogonadotroopne hüpogonadism**

- Kliiniline sündroom, mille puhul esineb gonadotropiinide vaegnõristus
- On tingitud kesknärvisüsteemi, hüpotaalamuse või hüpofüüsi düsfunktsioonist
- Võib olla kaasasündinud või omandatud

### **Hüpogonadotroopne hüpogonadism Hüpotalaamilised põhjused**

- Funktsionaalsed häired
  - Malabsorptsioon, alatoitumus
    - esineb tsüstilise fibroosi, HIV, neeruhaiguste, jämesoole haiguste, Crohni tõve korral
  - Kaalu langus/madala kalorsusega dieet
  - Söömishäired: anorexia nervosa, bulimia
  - Suur treeningkoormus (võistlussport, ballett)

### **Söömishäired**

- *Anorexia nervosa* (kr. himude puudumine)
- *Bulimia nervosa* (kr. täitmatu isu, härjaisu)

Amenorröa võib esineda 90%

### ***Anorexia nervosa* diagnostilised kriteeriumid**

- Keeldumine toidust
- Kehakaalu langus, mille tagajärjel kehakaal on enam kui 15 % väiksem normkaalust
- Kartus kaalus juurde võtta (isegi kui ollakse alakaaluline)
- Ebaadekvaatne kehakaalu ja oma seisundi tunnetamine või käesoleva kehakaalu tõsiste tagajärgede eiramine

### ***Anorexia nervosa* diagnostilised kriteeriumid järg..**

- Amenorröa: vähemalt 3 menstruaaltsükli ärajäämine
- Tüübid:
  - Range dieediga
  - Söömishoogudega/väljutamisega

### ***Bulimia nervosa diagnostilised kriteeriumid***

- Korduvad söömissööstude episoodid
  - Lühikese aja (nt 2 tunni) jooksul süüakse ära selline kogus toitu, mis on tavalisest oluliselt suurem
  - Söömiseepisoodi ajal ei suudeta söömist pidurdada
- Korduv ebaadekvaatne kompensatoorne käitumine kehakaalu vähendamiseks (oksendamine, lahtistid, diureetikumid, paastumine, füüsiline koormus)

### ***Bulimia nervosa diagnostilised kriteeriumid järg***

- Ögimise episoodid ja kompensatoorne käitumine vähemalt kaks korda nädalas 3 kuu jooksul
- Enesehinnang sõltub peamiselt kehakujust ja kaalust
- Häire ei ilmne erandlikult anorektilisel perioodil
- Tüübid:
  - Väljutav
  - mitteväljutav

### **Anorexia nervosa iseloomulikud tunnused**

- Bradükardia
- Ortostaatiline pulsi ja vererõhu muutus
- Hüpotermia
- Võib esineda mitraalklapi prolaps
- Õhukesed juuksed
- Kuiv, kollakas nahk, lanugokarvade rohkus
- Atroofilised rinnad
- Atrofiline vaginiit
- Suuremate riiete kandmine
- Külmatunne, akrotsüanoos

### **Bulimia nervosa iseloomulikud tunnused**

- Siinusbradükardia
- Südamerütmihäired
- Ortostaatilised pulsi ja RR muutused
- Hüpotermia
- Mitraalklapi prolaps
- Tuhmid juuksed
- Kuiv nahk
- Parotiit
- Suuõõne haavandid, hambaemali kahjustused

### **Põhjused**

- Psühhosomaatilised
- Perekondlikud
- Sotsiokultuurilised
- bioloogilised

- Kui palju sooviksite kaaluda?
- Kuidas olete rahul oma praeguse kehakaaluga?
- Kas olete ise või on keegi teine mures teie söömisharjumuste või treeningkoormuse pärast?

## Söömishäirete differentiaaldiagnoos

- Põletikuline sooltehaigus
- Diabetes mellitus (haiguse algus)
- Kilpnäärme haigused
- Kõhuõõne tuumorid
- Krooniline infektsioon
- KNS haigused
- Psühhiaatrilised haigused

## *Anorexia nervosa* ja menstruaalfunktsioonihäired

- Amenorröa on üks diagnoosi kriteeriumidest, eelneb sageli märkimisväärsele kaalukaotusele
- Esineb hüpotalaamiline hüpogonadism
- Gün läbivaatus: atrofiline tupelimaskest (hüpoöstrogeneemia tunnused)
- Luutihedus:
  - Osteopeenia esineb 44-92% pt, kel amenorröa on kestnud kuni 24 kuud
  - Osteoporoosi esinemine korreleerub haiguse kestuse ja KMIga

## Muutused HT-HF-ovaariumid talitluses

- GnRH pulsatiivne aktiivsus on muutunud
- LH ja FSH vabanemine on varieeruv
- Gonadotropiinide tase võib olla sama mis prepuberteedis  
= hüpogonadotroopne seisund
- Reproduktiivse funktsiooni pärssumine võib olla kaitsetaktika väljendunud toitumise ja psühhobioloogilise defitsiidi tõttu

## Steroidhormoonide metabolism

- Östradioli sekretsioon on madal
- Östradioli metabolism on muutunud
  - 16<sup>a</sup>-hüdroksülatsiooni asemel 2-hüdroksülatsioon
  - Östrioli teke on vähenenud ja suurenenud katehoolöstrogeenide teke (2-hüdroksüestron)
  - Katehoolöstrogeenid on endogeensed antiöstrogeenid (seonduvad östr retseptoriga, kuid neil ei ole bioloogilist toimet)
    - Seetõttu süveneb hüpoöstrogeneemia
    - Muutused on seotud alatoitumisega
    - Suureneb risk osteoporoosiks

## Steroidhormoonide metabolism

- Testosterooni metabolism
  - 5 $\alpha$ reduktaasi aktiivsus on langenud
  - Sellega võib olla seotud lanugo karvade röhkus (vähenenud androgeenide toime karva folliiklile, selleks on oluline dihidrotestosterooni moodustumine testosteroonist) Yen, Yaffe
  - Vaba testosterooni tase (ja osades uuringutes DHEAS) on vähenenud Lawson, 2008; Miller 2007; Gordon 2002

## *Anorexia nervosa*. Hormonaalsed muutused

- Normist madalamad:
  - FSH, LH, östradiol
  - Leptiin
  - IGF-1
  - DHEAS
- Normaalsed väärtused:
  - TSH, PRL, AKTH
- Normist kõrgemad:
  - Seerumi üld kortisool
  - Seerumi vaba kortisool
  - 24-h uriinis vaba kortisool

### Anorexia nervosa ja menstruaalfunktsioonihäired

- Menstruaalfunktsiooni taastumine on seotud individuaalse "terve" kehakaaluga
- 85% spontaanne menstruatsioonide taastumine 6 kuu jooksul pärast ideaalkaalu saavutamist
- Infertiilsuse risk ei ole kõrgeenenud kui õnnestub saavutada normaalne kehakaal ja taastub menstruatsioonitsükkel

### Hormonaalne adaptatsioon ja AN

- Energeetil homeostaasis ja HT regulatsioonis osalevad 4 peptiidi:
  - Isu vähendavad
    - Leptiin
    - Peptiid YY (PYY)
    - Preopiomelanokortiin
    - Alfa melanotsüüte stimuleeriv hormoon
  - Isu suurendavad
    - Ghrelin
    - Neuropeptiid Y
    - Oreksiin
    - insuliin

Jayasinghe et al. BJOG, 2008

### Hormonaalne adaptatsioon ja AN

- Leptiin
  - Sõltub keha rasvaprotsendist
  - Kõrgeim adipossetel pt, madalam tervetele ja saledatel naistel, veelgi madalam anorektikutel, kel menses; madalaim AN ja amenorröa esinemisel
  - Leptiini taseme ↓ → ↓ reprodutiivne ja kilpn talitus; ↑ kortisooli ja GH sekretsioon
  - Leptiini tase ennustab amenorröa teket AN korral: kui leptiini tase < 1.85µg/l, siis LH tase on ebapiisav norm menstruaaltsükliks

Jayasinghe et al. BJOG, 2008

### AN ja reproduktiivsüsteem

- Anovulatsioon
- Hüpoöstrogeneemia
- Amenorröa
- Kui AN varases teismeliseeas – hiline puberteet ja menarhe
- Viljatus

### Söömishäirete tüsistused

- Kardiovaskulaarne düsfunktsioon
- Endokriinsed häired
- Skeleti ja lihaskonna haigused
- Seedetrakti häired
- Amenorröa

### Söömishäirete ravi põhimõtted

- Varane söömishäire märkamine ja ravile suunamine
- Ravi peab olema kompleksne
- Ravi eesmärgiks on
  - Kehakaalu taastamine
  - Normaalse söömise taastamine
  - Meditsiiniliste tüsistuste ravi
  - Psühhosotsiaalsete põhjustega tegelemine

## Naissportlastel esinev triaad

- Söömishäired, *anorexia athletica*
- Menstruatsioonitsüklihäired, amenorröa
- osteoporoos

## Naissportlaste triaad. Tekkemehhanism

- Psühholoogilised mõjurid
  - Stress, saavutusvajadus
  - Edukus sõltuvuses kehakaalust
  - Suur treeningkoormus
- Tekivad häired menstruaaltsükli neuroendokriinses regulatsioonis
  - Luteaalfaasi defektid → anovulatsioon → oligomenorröa → amenorröa
  - LH pulsatiilne vabanemine väheneb, leptiin, insuliin ja trijoodtüroniin on madalad; kasvuhormoon ja kortisool on kõrgeenenud

## Naissportlaste triaad Diagnoosimine

- Küsitleda põhjalikult treeningkoormuse kohta
  - Kas treeningute arv ja maht on suurenenud?
  - Kas aeroobse treeningu osakaal on suurenenud?
- Hinnata emotsionaalset seisundit
- Põhjalik menstruatsioonianamnees
- Objektivne vaatlus
- Küsitleda stress-luumurdude esinemise kohta

## Naissportlaste triaad. Ravi

- Preventsioon on parem kui ravi!
  - Nõustamine, teavitamine
  - Toitumise parandamine
  - Treeningkoormuse intensiivsuse ja kestuse vähendamine 10%
  - Võiks kaaluda hormonaalset ravi (kontratseptiivid)
  - Kaltsium ja D-vitamiin

## Hüpogonadotroopne hüpogonadism

### Hüpotalaamilised põhjused

## Amenorröa põhjused (hüpogonadotroopne hüpogonadism):

- Hüpotalaamilised (madal FSH, LH ja E2)
  - Kasvajad
    - Kraniofarüngoioom, teratoom jt
  - Geeni mutatsioonid
    - Kallmani sündroom (kongenitaalne GnRH puudulikkus ja anosmia)
    - Isoleeritud GnRH vaegus
    - Idiopaatiline hüpogonadotroopne hüpogonadism
  - Infektsioonid
  - Infiltratiivsed haigused (Hand-Schüller-Christian'i haigus e. histiotsütoos X – esinevad multifokaalsed eosinofiilsed granuloomid)
  - Trauma (autoavariid), kiiritusravi

## HT kasvajakad

- Kraniofarüingioom
  - Kõige sagedasem mittegliaalse päritoluga ajutuumor
  - Võivad asuda sella turcica's, harvem nasofaarünksis või kolmanda ajuvatsakese piirkonnas
  - 3% lapseea kasvajatest
  - Sy tekivad vanuses 5-20 eluaastat
  - SY:peavalu, polüuuria, magediabeet, nägemishäired, ühe või mitme jäseme nõrkus
  - Kliiniline pilt: hiline puberteet, kasvuhormooni defitsiidi sy, hüpotüreosis
- Germinoom
- Hamartoom
- Metastaatiline kartsinoom

## Idiopaatiline hüpopogonadotroopne hüpopogonadism (IHH)

- Isoleeritud gonadotropiini puudulikkus, Kallmani sündroom
  - GnRH puudulikkus, puberteet puudub (infantilism ja prim amenorröa)
  - Anosmia/hüposmia
  - Normaalne pikkus ja adrenarhe
  - Anatoomiliselt:
    - olfaktoorse trakti/bulbuse aplaasia või hüpoplaasia
    - GnRH neurosekretoorsete neuronite migratsiooni defekt
  - Hormonaalsed muutused: FSH ja LH tase on madal, GnRH stimulatsioonitest on negatiivne
  - X-liiteline Kallmani sündr: mutatsioon Kal-1 geenis

## Hüpopogonadotroopne hüpopogonadism Hüpopüsaarsed põhjused

- Kaasasündinud või omandatud hüpopituitarism
  - HF kasvajakad
  - HF apopleksia
    - Äge verejooks HF, eluohtlik
    - Äge peavalu, nägemishäired, hüpopituitarism
  - HF kasvajakate ravi
  - Sheehani sündroom

## Hüpopogonadotroopne hüpopogonadism Hüpopüsaarsed põhjused

- Kaasasündinud või omandatud hüpopituitarism
  - Kohta täitvad kahjustused: Tühja *sella turcica* sündroom
    - Busch kirjeldas 1951.a.
    - Primaarne vorm – võib esineda peavalu, rinorrhea, intrakraniaalne hüpertensioon; enamasti ei ole endokriinse puudulikkuse sü
    - Sekundaarne vorm – tuumori tagajärjel; esineb panhüpopituitarism
  - Geneetilised haigused
  - Peatrauma

## Hüpopogonadotroopne hüpopogonadism Hüpopüsaarsed põhjused

- HF adenoomid
  - 10% intrakraniaalsetest kasvajatest
  - Hormoone sekreteerivad adenoomid → 3 klassikalist endokrinopaatiat
    - Akromegaalia tingituna GH liiast
    - Cushing'i tõbi tingituna AKTH liiast
    - Amenorröa-galaktorröa tingituna hüpeprolaktineemiast

## Mülleri juhade anomaaliad

- Obstruktsioon ja varjatud menstruatsioon e. krüptomenorröa
- Võib esineda imperforeerunud hüümeni, tupe transversaalse vaheseina ja tupe atreesia korral või teatud emakaanomaaliatega esinemisel
- Sõltuvalt anomaaliast võib tekkida hematosalpink, hematometra või hematokolpos
- Sümptomid: tsüklikuline alakõhuvalu, amenorröa

### Mülleri juhade anomaaliad. Embrüoloogia

- Kahest Mülleri (paramesonefroni) juhast arenevad naise suguelundid – munajuhad, emakas, emakakael ja tupe ülemised 2/3
- Arengus on 3 faasi, kõigis neis võib tekkida häire
  - Organogenees: üks või mõlemad juhad ei formeeru täielikult → emaka agenees v. hüoplaasia v. ühesarveline emakas
  - Liitumine: 1) lateraalse liitumise häire → emaka anomaalia; 2) vertikaalse liitumise häire → imperforeerunud hüümen
  - Septumi resorptsioon: häire resorptsioonil → vaheseinaga emakas

### Suguelundite anomaaliad

- Imperforeerunud hüümen
  - puberteedieas tsüklikuline kõhuvalu
  - hüümeni väjavenitatud,
  - hematokolpos
- tupe ristivahesein

### Suguelundite anomaaliad: Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser'i sündroom

- Mülleri juhade anomaalia: võib esineda tupe, emakakaela, emaka aplaasia e. agenees (st kaasasündinud puudumine)
- Primaarne amenorröa
- Esinemissagedus on 1:5000 (1:1000 – 1:83000) sündinud tütarlapse kohta
- 46 XX
- Munasarjad funktsioneerivad normaalselt
- Võivad esineda neeru ja skeleti anomaaliad

### Kokkuvõttev sõnum

- Amenorröa ja kestva menstruaaltsükli häire (oligomenorröa) korral tuleb välja selgitada põhjus
- Teha kindlaks kas hüper-, hüpo- või eugonadotropne vorm
- Ravi ja soovitusel vastavalt põhihaigusele/probleemile

## Düsmenorröa

Helle Karro  
September, 2010

## Düsmenorröa

- Primaarne düsmenorröa
  - Menstruatsiooniga seotud valu, mis esineb peamiselt teismelistel
  - Funktsionaalne, orgaanilised põhjused puuduvad
- Sekundaarne düsmenorröa
  - Omandatud
  - Seotud teiste haigustega (endometrioos, adenomüoos jt günekol haigused)

### Primaarne düsmenorröa

- Tavapäraselt valu algab 1-4 tundi pärast menstruatsiooni algamist ja kestab 24-48 tundi
- Valu võib alata 1-2 päeva enne mensesest ja kesta 2-3 päeva
- Valu iseloom võib varieeruda: nüri valu, kontraktsioonid või koolika
- Lokaliseerub enamasti alakõhu piirkonda, kuid võib kiirguda kubeme piirkonda, alaselga ja reitesse

### Primaarne düsmenorröa

- Kaasnevad sümptomid: peavalu, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, asteenia, ärrituvus, peeringlus, müalgia
- Sage koolist puudumise põhjus
- Sagedamini esinevad kaebused
  - Alakõhuvalu 96%, asteenia 70%, alaseljavalu 59%, ärrituvus 57% ja iiveldus/oksendamine 30%*Sultan et al, 2004*

### Primaarne düsmenorröa. Levimus

- Esines 21%-l tütarlastest (14-18 aastased)
- 57%-l esines iga menstruaaltsükliga
- 35% puudusid menstruatsiooni esimestel päevadel koolist

*Sultan C et al, 2004*

### Primaarne düsmenorröa. Etioloogia

- On seotud ovulatoorsete menstruaaltsükliitega
- Tingitud emakalimaskestast prostaglandiinidest, mida vabaneb menstruatsiooni alates emaka lihasesse ja vereringesse

## Primaarne düsmenorröa. Ravi

- NSAIDd
  - Arüülproprioone happe derivaadid: naprokseen (500 mg/6 t), ibuprofeen (400 mg/4t)
  - Fenamaadid (mefenaamhape, flufenaamhape, meklofenaamhape, tolfeenh)
- Kombineeritud hormonaalne kontratseptsioon

## Hüperprolaktineemia

Helle Karro  
TÜ naistekliinik

## Prolaktiin (PRL)

- PRL on hüpfüüsi eessagara hormoon
- Reguleerib kaseiini ja  $\alpha$ -laktalbumiini sünteesi, mis on vajalikud laktatsiooniks
- Struktuurilt on sarnane kasvuhormoonile
- PRL sekretsiooni kontrollib ja pärsib PIF (PRL inhibeeriv faktor) dopamiin, mida sekreteeritakse hüpotaalamuses
- PRL sekretsiooni reguleerivad mitmed autokriinsed/parakriinsed faktorid, neurotransmitterid ja perifeersed hormoonid
- Tähtis roll immuunmehhanismides (endokriinne kontroll)

## PRL

- PRL vabaneb pulssidena
- Plasma kontsentratsioon on kõrgeim une ajal, vabanemine suureneb 10-60 minutit pärast uinumist
- Pärast ärkamist PRL plasmas väheneb järsult; madalaim on hommikul kella 9.00 ja 11.00 vahel
- Järsk tõus pärast sööki kella 12.00 ajal, enam mõjutab proteiinirikas toit
- PRL on tsirkaadne rütm

## Füsioloogilised seisundid, mis seotud hüpeprolaktineemiaga

- Uni - neuroendokriinne rütm
- Söök- proteiinirikas toit keskpäeval
- Treening; stress
- Seksuaalvahekord - märkimisväärne tõus seoses orgasmiga
- Menstruatsioonitsükkel – tõus hilisfollikulaarses ja luteaalfaasis
- Rasedus - 10 x tõus raseduse lõpus
- Lootevesi - tipp II trimestril
- Puerpeerium - esimesel 3-4 nädalal
- Imetamine
- Rindade puudutamine

## Farmakoloogilised põhjused, mis on seotud liigse PRL produktsiooniga

- Neuroleptikumid (fenotsiasiiniühendid, nt tioridasiin; butürofenoonid, nt haloperidool)
- Antidepressandid (amitriptülin, imipramiid, sulpriid, fluoksetiin)
- Muud dopamiiniantagonistid (metoklopramiid, domperidoon)
- Vererõhuvimid (metüüldopa, reserpiin, verapamiil)
- Östrogeenravi
- Opiaadid, kokaiin
- Serotoniinergilise süsteemi stimulaatorid (Amfetamiin, hallutsinogeenid)
- Histamiin H<sup>2</sup> retseptori antagonistid (Tsimetidiin)

## Patoloogiad, mis on seotud liigse PRL produktsiooniga

- HT haigused
  - Kraniofarüingioom
  - Glioom, germinoom
  - Hamartoom
  - metastaasid
  - Trauma
  - Infiltratiivsed haigused (sarkoidoos, tbk, histiotsütoos X)
- HF haigused
  - Kasvajad
    - Prolaktinoom
    - Cushingi tõbi
    - Akromegaalia
    - Adenoomid
  - Tühi sella
  - HF varre kahjustus
  - Infiltratiivsed haigused

## Patoloogiad, mis on seotud liigse PRL produktsiooniga

- Reflektorsed põhjused
  - Rindkere trauma, *Herpes Zoster* neuroit
  - Alakõhu kirurgia
  - Seljaaju vigastused
- Primaarne hüpofüüreoos
- Üldhaigestumine
  - Neerupuudulikkus, ureemia
  - maksatsirroos
- PRL ektoopiline produktsioon, idiopaatiline hüperprolaktineemia
- PCOS

## Patoloogiline hüperprolaktineemia

- Sümptomid:
  - Menstruatsioonitsüklihäired
    - 15% sekund amenorröa ja 2 % oligomenorröa pt  
Deligeorgolou
  - Peavalu
  - Nägemisvälja muutused
  - Galaktorröa (umbes 30%)
  - Libido langus

## Hüperprolaktineemia diagnoos

- anamnees
- kasutatud ravimid
- hirsutismi, akne nähtude esinemise hindamine
- Hormoonanalüüsid (TSH, FSH, LH, PRL jt)
- kaebuste esinemine
- neuroloogiline staatus; MRI
- nägemisvälja uuring
- rindade palpatsioon
- günekoloogiline läbivaatus
- rasedustest

## Hüperprolaktineemia ravi

- ravitakse kliiniliselt väljendunud hüperprolaktineemiat
- kasvajate korral tehakse raviplaan koos neuroloogi ja endokrinoloogiga
- esmane ravim om bromokrüptiin

- PRL tase ei normaliseeru ilma ravita
- Amenorröa püsib niikaua kui PRL tase on kõrge

## Hüperandrogeneemilised seisundid

Helle Karro  
TÜ naistekliinik

## TÄHTSAMAD ANDROGEENID

- Bioloogiline potentsiaal -

Dehüdroepiandrosteroonsulfaat - (DHEA-S)

Dehüdroepiandrosteroon (DHEA)

Androstendioon (A)

Testosteroon (T)

Dihüdrotestosteroon (DHT)

## Androgeenide produktsioon

- DHEA - 80-90% neerupealistes; 10-20% munasarjades
- DHEAS - üle 90% neerupealistes
- testosteroon - 0-30% neerupealistes; 5-25% munasarjades; 50-60% perifeerne konversioon
- DHT - peamiselt testosterooni perifeerse konversiooni tulemusena

## METABOLISEERUMINE/KONVERSIIOO

N

Munasari:

Testosteroon  $\xrightarrow[\text{FSH}]{\text{Aromataas}}$  17 $\beta$ -Östradiool

Rasvkude:

Androstendioon  $\xrightarrow{\text{Aromataas}}$  Östroon

Nahk:

Testosteroon  $\xrightarrow{5\alpha\text{-Reduktaas}}$  Dihüdrotestosteroon

Perifeeria:

Androstendioon  $\xrightarrow{17\text{-Hüdroksülaas}}$  Testosteroon

## Steroidhormoonid ja plasmavalgud

- Sughormoone siduv globuliin, SHBG
- albumiin
- CBG kortisooli siduv globuliin
- naistel 78% testosteroonist ja 58% östradiolist on seotud SHBG

*Jen and Jaffe's Reproductive endocrinology, 2004*

## Steroidhormoonid ja plasmavalgud

- Vabad steroidid on biol toimivad ja mõjuvad sihtkoele; seotud on steroidide reservuaariks
- albumiiniga on steroidid seotud nõrgalt
- SHBG on glükoproteiin, mis produtseeritakse maksas östrogeenide toimetel

### Tegurid, mis mõjutavad SHBG sidumisvõimet

- Sidumisvõimet tõstavad:
  - Eksog östrogeenid (enam mõju per os manustamisel)
  - rasedus
  - kilpnäärme hormoonid (hüpertüreoidism)
- Sidumisvõimet vähendavad:
  - eksog androgeenid
  - anaboolsed steroidid
  - Sünteetil progestiinid (19-nortestosterooni deriv)
  - PRL (hüperprolaktineemia)
  - kasvuhormoon (akromegaalia)
  - postmenopaus
  - rasvumine
  - hüperinsulineemia

*Jen and Jaffe's Reproductive endocrinology, 2004*

### Androgeenide bioloogiline toime sõltub

- Märklaudorganitest
  - androgeenireseptorite arv
  - androgeenide afiinsus retseptorite suhtes
  - androgeen-retseptorkompleksi toimimine
  - ensüümide toime (nt. 5  $\alpha$ -reduktaas)
- Androgeenide sekretsioonist ja metabolismist
  - sekretsioon
  - kontsentratsioon veres
  - seotud/vaba androg; SHBG
  - kliirens

### HÜPERTRIIHOOS - HIRSUTISM -VIRILISM

#### Hüpertrihhoos e. *hypertrichosis*:

liigkarvasus; tavalisest rikkalikum paikne või üldine naha karvkate

*hypertrichosis lanuginosa* - lanugokarvade e. udukarvade rohkus

#### Hirsutism e. *hirsutismus*:

liigkarvasus, harilikult suurem karvasus, naisel esinev mehelik karvkate

#### Virilism e. *virilismus*:

naisemehelikkus

*Meditsiinisõnastik, 1996*

### Hirsutismi differentsiaaldiagnoos

*Jen and Jaffe's Reproductive endocrinology, 2004*

- Norm menstruaatsioonitsükkel ja androgeenid  $\rightarrow$  idiopaatiline hirsutism
- Vähene androgeenide tõus
  - Ebaregulaarne menstruaatsioonitsükkel ja anovulatsioon  $\rightarrow$  PCOS (Polütsüstiliste munasarjade sündroom)
  - Ovulatsioon
    - Polütsüstilised munasarjad  $\rightarrow$  PCOS
    - Normaalsed munasarjad  $\rightarrow$  idiopaatiline hüperandrogenism
- Märkimisväärne hüperandrogeneemia  $\rightarrow$  kasvajate diagnostika

### Hirsutismi peamised põhjused

- Ovariaalsed põhjused
  - PCOS (65-80%)
  - Hüpertekoos
    - Androgeenid on märkimisväärselt tõusnud, esineb väljendunud hirsutism, võivad esineda virilisatsiooni nähud (klitoromegaalia, allopeetsia, hääletämbri muutused, mehelik habitus)
    - hüperinsulineemia ja insuliini resistentsus on väga väljendunud; korrelatsioonis androgeenide tasemega
    - Sageli adipoossed, esineb *acanthosis nigricans*
  - Kasvajad
  - Ensüümide puudulikkus

### Hirsutismi peamised põhjused

- Adrenaalsed põhjused
  - Kaasasündinud või hilise algusega neerupealiste koore ensüümipuudulikkus
    - 21-hüdrokülaasi puudulikkus
      - Erinevus PCOS: väljendunud hirsutism, klitoromegaalia, perekondlik esinemine (autosomaal-retsessiivne), lühike kasv
    - 11 $\beta$ -hüdrokülaasi, 3  $\beta$ -hüdroksüsteroid dehüdrogenaasi defitsiit
  - Cushingi sündroom
  - Kasvajad

## Cushingi sündroom

- Tingitud
  - Kortisooli liigproduksioonist neerupealise kasvaja korral
  - AKTH liigproduksioon HF kasvajate korral
- PCOS sarnased sümptomid: ülekaalulisus, hirsutism, akne, menstruaaltsükli häired
- Iseloomulikud sümptomid: "kuunägu", striad, hüpertensioon, osteoporoos, lihasatroofia
- Androgeenid on ↑
- Abnormaalne kortisooli sekretsioon – baasproduksioon on ↑, tsirkaadne rütmilisus on kadunud, ei allu supressioonile deksametasooniga

## Androgeene produtseerivad kasvavad

- Ovaariumi või neerupealise kasvavad
- Dramaatiline ja kiire hüperandrogenismi tunnuste teke: väga väljendunud hirsutism, mehelik habitus, virilismi nähud, klitoromegalia, akne, hääletämbri madaldumine
- Menstruaaltsüklihäired: veritsushäired, amenorröa

## Hirsutismi peamised põhjused

- Idiopaatiline hirsutism (5-10%)
- Ravimid
  - fenütoiin, danazol, glükokortikoidid, androgeenid, fenobarbitaal, tsüklosporiinid jt.

## Hirsutismi põhjused

- Rasedus
- Hüpotüreoidism
- KNS kahjustus
- Hüperprolaktineemia
- Stress
- *Anorexia nervosa*; alatoitumine
- 5 $\alpha$ -reduktaasi ja/või 17-ketosteroidi reduktaasi liigne aktiivsus perifeerses koes
- Mehe pseudohermafroditism; düsgeneesi segavorm

## PCOS (Polütsüstiliste ovaariumide sündroom)

## PCOS

- 1925 -1935.a. Steini ja Leventhali poolt kirjeldatud (suurenenud ovaariumid, amenorröa, oligomenorröa, hirsutism, adipoosus)
- Polütsüstiliste ovaariumide sündroom (PCOS) e. polütsüstiliste ovaariumide haigus (1964.a)
- hüperandrogeneemiline ovariaaluudulikkus

## PCOS

- Krooniline anovulatsioon ja hüperandrogeneemia
- esineb 6-8 % reproduktiivses eas naistest (diagnoositud NIH) kriteeriumide järgi
- peamised kaebused, millega pöörduakse arsti poole
  - menstruaaltsükli häired
  - hüperandrogenismi nähud
  - infertiilsus
- algab puberteedieas koos menarhega

## PCOS kriteeriumid. 2003 Rotterdam consensus workshop.

- PCOS on ovariaalse düsfunktsiooni sündroom
- Diagnoosiks on vajalik kaks kolmest kriteeriumist:
  - Krooniline anovulatsioon, mille tunnuseks menstruaaltsükli ebaregulaarsus üle 6 kuu
  - Kliinilised või biokeemilised hüperandrogenismi tunnused
  - Polütsüstilised munasarjad UH diagnostikal
- Teiste põhjuste väljalülitamine

## The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report, 2008

- PCOS on peamiselt androgeenide liia või hüperandrogenismi sündroom
- Kui ainult oligomenorröa ja polütsüstilised munasarjad, siis ei saa kindlalt dgn püstitada
- PCOS võib esineda naistel, kel esineb hüperandrogenism ja PCO, kuid menstruaaltsükkel on ovulatoorne

## The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report, 2008

- PCOS diagnoosi kriteeriumid:
  - 1. Hüperandrogenism: hirsutism ja/või hüperandrogeneemia
  - ja
  - 2. Ovariaalne düsfunktsioon: oligo-anovulatsioon ja/või polütsüstilised ovaariumid
  - ja
  - 3. teiste androgeenide liiaga seotud haiguste väljalülitamine

## PCOS diagnoos tähendab

- Kõrgenenud risk
  - Viljatus
  - Düsfunktsionaalne emakaverejooks
  - Endomeetriumi vähk
  - Ülekaalulisus
  - 2 tüüpi diabeet
  - Düslipideemia
  - Hüpertensioon
  - Kardiovaskulaarsed haigused
- Perekondlik esinemine
- Pikaajaline (eluaegne) ravi
- →Diagnoosi püstitamisel arvestada kindlaid kriteeriume
  - Azis et al, 2008

## PCOS pärilikkus

- Perekondlik
  - PCOS esinemine emadel 35% ja õdedel 40%
- Multifaktoriaalne ja polügeenne
- Fenotüübiline ja geneetiline heterogeensus

## PCOS pärilikkus

- Üksik autosomaalse dominantse geeni efekt, variaabelne fenotüüp
- Keskkonna mõju+geenid
- Kandidaatgeenid:
  - Steroidide geneesi ensüüme mõjutavad (CYP 11A, CYP 19, CYP 17)
  - Insuliini sekretsiooni ja toimet mõjutavad (VNTR, insuliini retseptorgeen, glükogeeni süntetaasi geen)
  - Follistatiini geen,  $\beta$ FSH-geen

## PCOS

- Väikese sünnikaalu korral suurem risk insuliini resistentsuseks
- Enneaegse puberteedi korral suurem risk funktsionaalseks ovariaalseks hüperandrogenismiks ja PCO pärast puberteeti

## PCOS riskirühma kuuluvad naised, kel esineb

- Hüperandrogenismi dermatoloogilised nähud, peamiselt hirsutism
  - Enamusel hirsutismiga pt esineb PCOS
- Menstruaaltsükli häired
  - 1/3 oligomenorröa pt esineb PCOS
- Oligo-ovulatoorne infertiilsus
- Polütsüstilised munasarjad
- Insuliini resistentsus või hüperinsulineemia

Azis et al, 2008

## PCOS etiopatogenees

- Võtmeroll:
  - androgeenide liigproduksioon ovaariumis
  - insuliini resistentsus
  - abnormaalne gonadotropiinide dünaamika

## PCOS, patofüsioloogia

Yen, Yaffe, 2004

- LH hüpersekretsioon ja teekarakkude tundlikkuse  $\uparrow$   
→ androgeenide produktsioon  $\uparrow$
- $\uparrow$  androgeenide produktsioon → pärsitakse negat tagasiside GnRHle → LH  $\uparrow$  ja pulsatiilse vabanemise muutused
- $\uparrow$  androgeenide produktsioon → androidne rasvumine, düslipideemia → insuliini resistentsus
- Hüperandrogeneemia, rasvumine ja hüperinsulineemia → SHBG  $\downarrow$  → vaba testosteroon  $\uparrow$
- Hüperandrogeneemia → mõju folliiklitele

## PCOS, diagnoosimine

- Anamnees
  - menarhe, menstruatsioonitsükkel, rasedused/sünnitused
  - perekonnaanamnees: diabeet, KVH, PCOS
- Objektivne uuring:
  - KMI
  - vöö:puusaümbermõõt
  - RR
  - Hüperandrogenismi nähud (akne, hirsutism, alopeetsia)?
  - kiirelt progresseeruv virilisatsioon ja defeminisatsioon: tuumor?
  - HAIR-AN sündroom, *Acanthosis Nigricans*
  - galaktorröa?
- Hormonaalsed uuringud
- Gün läbivaatus, UHD

## PCOS, diagnoosimine

- Anamnees
  - menarhe, menstruaatsioonitsükkel, rasedused/sünnitused
  - perekonnaanamnees: diabeet, KVH, PCOS
- Objektiivne uuring:
  - KMI
  - vöö:puusaümbermõõt
  - RR
  - Hüperandrogenismi nähud (akne, hirsutism, alopeetsia)?
  - kiirelt progresseeruv virilisatsioon ja defeminisatsioon: tuumor?
  - HAIR-AN sündroom, *Acanthosis Nigricans*
  - galaktorröa?
- Hormonaalsed uuringud
- Gün läbivaatus, UHD

## PCOS, kliiniline pilt ja dgn (1)

- Krooniline anovulatsioon, menstruaatsioonitsükli häired (oligomenorröa)
  - Esineb 60-75%
  - Osadel ovulatoorne mtsükkel, kuid kui esinevad selged hüperandrogenismi tunnused, tuleb ovulatoorsust hiljem uuesti hinnata

## PCOS kliiniline pilt

- Anovulatsioon
  - progesterooni tase on madal, seetõttu östrogeeni mõju on vastandamata progesterooni poolt ja tekib suhteline östrogeeni liig
- Suhtelisest hüperöstrogeeniast põhjustatud sümptomid:
  - anovulatoorsed düsfunktsionaalsed emakaverejooksud
  - endomeetriumi hüperplaaasia
  - endomeetriumi ca

## PCOS, kliiniline pilt ja dgn (2)

- Hüperandrogeneemia
  - 70%-l on ↑ vaba testosteroon (T)
  - T, androsteendion ja DHEAS – neil vähesem dgn väärtus
  - Gonadotropiinide basaaltaseme määramisel on väike dgn väärtus
- Hirsutismi esinemine
  - 65-75%
  - Akne ja alopeetsia esineb harvem

## PCOS, kliiniline pilt ja dgn (3)

- Polütsüstilised ov
  - Morfoloogilised muutused 75-90%
  - UHD kriteeriumid
    - Mikrotsüstid 12 või enam (2-9 mm läbimõõdus)
- Ja/või
  - Ovaariumi maht >10 cm (ilma funktsionaalse tsüstita)
- Strooma ehhoogensus

## PCOS, kliiniline pilt ja dgn (4)

- Insuliini resistentsus või hüperinsulineemia
  - 50-70%
- Insuliini sensitiivsuse määramine
  - GTT ja insuliinikõver glükoosi koormusega
  - **tühja kõhu glükoos ja insuliini suhe (<7)**
  - HOMA IR
  - Jt
  - Lipiidide profiil

- PCOS on sündroom, seetõttu ei ole ühest kindlat testi, mis kinnitab PCOS diagnoosi

### Differentsiaaldiagnoos (1):

haigused/seisundid, mida tuleb välja lülitada

- Kilpnäärme talitluse häired (hüpo- või hüpertüreoidism) ja hüperprolaktineemia
- 21-hüdrokülaasi puudulikkus (NC-CAH)
  - 17-hüdroksüprogesteron (hüperandrogenismi nähtude esinemisel)
- Cushingi sündroom
  - Harva esinev
- Androgeene sekreteerivad tuumorid

### Differentsiaaldiagnoos (2):

haigused/seisundid, mida tuleb välja lülitada

- HAIR-AN sündroom
  - Väga väljendunud insuliini resistentsus ja hüperinsulineemia
  - 3% hüperandrogeneemiaga pt
- Idiopaatiline hirsutism
  - 5-7% patsientidest
  - Norm ovulatsioon, androgeenide tase ja ov morfoloogia
- Hüperandrogeneemilised pt, kes ei vasta teistele PCOS kriteeriumidele, st "idiopaatiline hüperandrogenism"
  - Võimalik, et üks PCOS vorm

### PCOS ravi, mittemedikamentoosne

- Elustiili muutus; füüsiline aktiivsus, kehakaalu langetamine;
  - vähenevad insuliin, SHBG, androgeenid ja võivad taastuda ovulatoorsed mtsükliid
  - Kehakaalu langetamisel 5-7% taastub reproduktiivne funktsioon kuni 75% Kiddy et al, 1992
- nõustamine riskidest
- Sümptomaatiline ravi

### PCOS ravi, mittemedikamentoosne

Munasarjade drillimine

- Ovulatsioon taastub 80%, raseduskordaja 50%
- Sobib CC-resistentse PCOS korral

### Hüperandrogeneemiliste seisundite (akne, hirsutism) ravi, rasedus ei ole soovitud

- Kombineeritud hormonaalne kontratseptsioon
  - Antiandrogeense toimega progestiinid:
    - Tsüproteroonatsetaat
    - Dienogest
    - Drospirenoon
    - Klormadinoonatsetaat
- Progestiinid
  - tsükliiselt sekretoorsete muutuste esilekutsumiseks
  - Igakuiselt või 2-3 kuu järel
  - Ei oma mõju hüperandrogenismi nähtudele ega hüperinsulineemiale

## Hüperandrogeneemiliste seisundite ravi. Antiandrogeenid

- Tsüproteroonatsetaat (CPA)
- Spironolaktoon
  - Ebaregulaarne veritsus, menorraagia
  - Teratogeenne (virilisatsioon)
  - Kasutada koos KOK – sünergistlik efekt
- Finasteriid
  - Ensüümi 5 alfareduktaasi inhibiitor
- Flutamiid
  - Mitte-steroidne antiandrogeen
  - Hea mõju hirsutismile
  - Hepaatiline düsfunktsioon

## Insuliini taset alandavad ja glükoosi ainevahetust reguleerivad ravimid

- Metformiin
  - Anti-hüperglükeemiline
  - Kehakaalu langus
  - Mõju ovulatsioonile
  - Kõrvalnähtud: gastrointestinaalsed –iiveldus, kõhulahtisus
- Thiazolidinedione
  - Troglitazone (hepatotoksiline)
  - Rosiglitazone (rasedus C-klass)
  - Pioglitazone (rasedus C-klass9)

## Viljatuse ravi: ovulatsiooni indutseerimine

- Klomifeentsitraat (CC)
  - CC kasutamisel rasedus 80%
  - Ilma CC 30-40%
- Metformiin
  - Üksinda
  - Koos CC
- Letrozole
  - Aromataasi inhibiitor

## Kokkuvõttev sõnum

- PCOS varaste sümptomite tundmine on oluline õigeaegseks diagnoosi püstitamiseks ja raviks – arvestada kindlaid kriteeriume
- Hüperandrogenismile viitavate tunnuste (nt hirsutismi esinemine) on vajalik määrata vereseerumis androgeenide tase, soovitatavalt koos SHBG (vaba testosteroon)
- Väljendunud hüperandrogeneemia ja hirsutismi ning virilismi nähtude esinemisel tuleks eelkõige väljalülitada kasvajate esinemine
- Persisteeruv oligomenorröa on tüüpiline PCOS sümptom ja vajab uuringuid
- PCOS ravi on eluaegne (riskid!)

## Viljatus Endometriosisiga seotud viljatus

Dotsent Kadri Matt  
TÜ Naistekliinik  
03.sept. 2010

## Naise soospetsiifilise arengu staadiumid

- vastsündinu - ja imikuiga	kuni 1. aastani
- "rahustaadium"	1. - 8 a.
- prepuberteet	8. -12 a.
- puberteet	12. -15. a.
- neiuiga	15. - 18. a.
- suguküpsusiga (reproduktiivne)	18. - 45. a ( WHO 15 - 45 )
- keskiga	35. - 65. a
perimenopaus	45. - 55. a
postmenopaus	peale 55.aastat
- vanadus	peale 65. aastat

## Munasarja ealine morfoloogia

- Sõnnimomendil munasarjades vähemalt 400.000 kuni 2 miljonit ootsüüti
- Ootsüüte elu jooksul juurde ei teki
- Kohe peale sündi algab ootsüütide atresia e loomulik surm

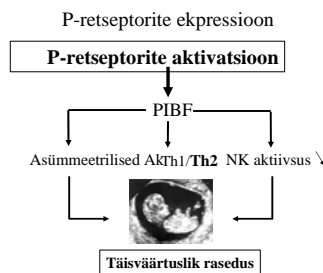
## Reproduktiivse funktsiooni neuroendokriinne regulatsioon

- **Ajukoor:** endorfiinid, katehoolamiinid
- **Hüpotaalamus:** gonadotropiine vabastav hormoon  
*GnRH (Gonadotropine Releasing Hormone)*  
*TRH (Thyreotropin Releasing Hormone)*  
*PIF (Prolactine Inhibiting Factor)*
- **Hüpofüüs:** gonadotroopsed hormoonid  
*FSH (Follicle Stimulating Hormone)*  
*LH (Lutenizing Hormone)*
- **Munasarjad:** östrogeenid -  
östradiool, östroon, östriool;  
kollaskeha hormoon – progesteron
- **Emakas**

## Milleks on vaja menstruatsioone?!

- Menstruatsiooni all mõeldakse ovulatoorse tsükliga kulgevast veritsust
- Ovulatoorse tsükli väljenduseks on ovulatsiooni-sümptomid ja premenstruaalne sümptomatoloogia (sündroom/PMS)
- Periood *menarche*st kuni viimasele menstruatsioonini kestab 30-35 aastat
- Naine menstreeerib elu vältel kokku 5 - 5,5 aastat

## Progesteron - "Embrüo elu võti"



### Rasestumise tõenäosus...

- Tervel naisel on 20 -25% tõenäosus rasestuda iga ovulatoorse tsükli jooksul
- Keskmine aeg rasestumiseks 3 - 4 kuud
  - 3 kuu jooksul rasestub ~ 57%
  - 6 kuu jooksul rasestub ~ 72%
  - 24 kuu jooksul rasestub ~ 94%
- 60 – 70% “viljatutest paaridest ” tekib rasedus teise kooseluaasta jooksul

### Viljatuse füsioloogilised perioodid

- Peale *menarche*’t lühike periood (~1 aasta)
- Sünnitusjärgselt, imetamise (täieliku) ajal
- Loomulik viljakus alaneb peale 32. - 35. eluaastat
  - 35. aastastest rasestub 3 aasta jooksul 94%
  - 37. aastastest rasestub 3 aasta jooksul 77%
    - peamine põhjus on ootsüütide arvu ja kvaliteedi langus
      - ootsüütide arv langeb 25.000- ni
      - endomeetriumi implantatsioonipuudulikkus
- Enne menopausi
  - 51. eluaastaks ootsüütide arv langeb 1000.-ni
  - primordiaalseste folliiklite arvu ja kvaliteedi vähenemist
  - käsitletakse kui ovariaalse reservi vähenemist

## Kas viljatus on haigus?

### “Kes minevikku ei mäleta...”

- Kõikides kultuurides on viljatust käsitletud kui suurt ebaõnne, “Jumala karistust”
- “Saatust/ Saatanat” on peetud viljatuse peamiseks põhjuseks
- Viljatuse põhjuse kandjaks on aastasadu peetud Naist
- 1678 *Loevenhoeck* identifitseeris mikroskoobis spermatoosoidi
- Samal ajal *Graaf* avastas ovulatsiooni
- 1827 *Karl von Baer* avastas munasarja folliiklis munaraku
- 1926 *Ashheim* ja *Zondek* said Nobeli preemia avastuse eest, mis tõestas hüpofüsaarse hormoonide osa ovulatsiooni vallandamisel
- 1970 alguses tuvastati hüpofüüsi tsükliline aktiivsus ja hormoonide produktsioon

### Viljakus. Viljatus. Lastetus. Steriilsus

- Viljakus e fertiilsus (*fertilitas*)
  - võime eostada, rasestuda, rasedust lõpuni kanda ja sünnitada eluvõimelisi lapsi
- Lastetus
  - tahtmatu või tahtlik viljatus
- Viljatus e infertiilsus (*infertilitas*)
  - võimetus eostada, rasestuda, rasedust lõpuni kanda, sünnitada eluvõimelist last (sünonüümina kasutatakse mõistet subfertiilsus)
- Steriilsus
  - lõplik viljatus

### Primaarne, sekundaarne viljatus. Seletamatu viljatus

- Primaarne viljatus (*infertilitas primaria*)
  - naine pole vaatamata soovile kunagi elus rasestunud
- Sekundaarne viljatus (*infertilitas secundaria*)
  - naisel on olnud rasedusi, sünnitusi, kuid viimase 1-(2) aasta jooksul ta ei ole rasestunud/ sünnitanud eluvõimelist last
- “Seletamatu” viljatus (*unexplained infertility*)
- Korduv raseduse/loote kaotus (*recurrent pregnancy/fetal loss/ RPL*)

### Viljatuse sagedus

- Primaarne viljatus 2 - 4% naiste populatsioonis
- Euroopas paariviljatus 10 – 15%
- Lastetute paaride arv kasvab 1-1,5% maailmas aastas
- Eestis 15.000 – 20.000 viljatut abielupaari?
- Maailmas 60 - 80 miljonit viljatut paari?!

### Viljatuse põhjused - XX sajandi naiste globaalsed trendid

M.F. Fatalla 1997

- Reproktiivne evolutsioon
  - “väikese perekonna mudel”
  - raseduse/sünnituse “edasilükkamine”
  - kontratseptsiooni tehnoloogiline areng (1950)
- Ühiskonna vananemine
  - ”vanade naiste maailm”
- “Bio - social” gap
  - 15 - 23 aasta vanuseid 19%

### Viljatusega seotud probleemid XX – XI saj.

- Stress, traditsionaalse toitumise muutumine
- Põetud üldhaigused/metaboolne sündroom, rasvumine
- “Seksuaalrevolutsioon” alates 1970.a - sugulisel teel levivad haigused (STD)
- Informatsiooni kättesaadavus - varakult konsultatsioonile ja ravile
- Abistava Reproduktiooni Tehnoloogiatega (ART) seotud probleemid
- Endometriosis – XX sajandi *enigma* !?

### Viljatus - kas on probleem?

- Üksikisiku probleem
- Paari probleem
- Sotsiaalne probleem
- Sotsiaalse surve probleem
  - viljakuse pärssimine (India, Hiina)
  - viljatuse ravi (ART)
- Kes on viljakusest, viljatusest huvitatud?

10 - 20% peredel on probleeme soovitud laste saamisel

### VILJATUS ON KAHE INIMESE PROBLEEM

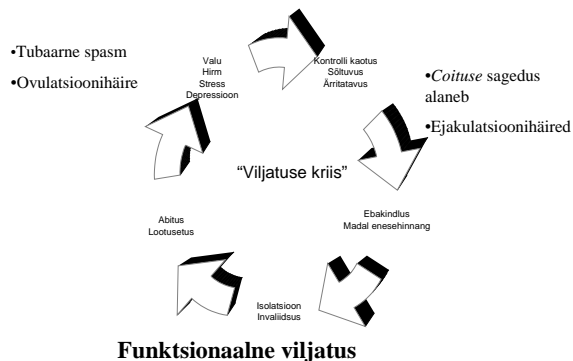
### Paariviljatuse põhjused

- Naiseviljatus 30% - 40 % paariviljatuse põhjuseks
- Mehepoolse viljatuse osa kuni 20% - 30% paariviljatuses
- Kombineeritud tegurid kuni 30% – 40%

### Meheviljatuse põhjused maailmas

- Sperma defekt 21- 33 %
- *Varicocele* 11- 20%
- Põhjust ei leitud 28 - 49%

### Viljatuse psühholoogilised aspektid



### Naiseviljatuse põhjused maailmas

#### erinevates maades

- Ovariaalne põhjus/  
ovulatsioonipuudulikkus 33% - 40%
- Munajuha/tubaarne põhjus 36% - 85%
- Emaka põhjus 1% - 10%
- Emakakaela põhjus/tegur 1% - 15%
- Endometriosis 6% - 17%
- Põhjust ei leitud 16% - 40%  
sh “seletamatu” põhjusega viljatus,  
bioloogiline sobimatus

### Ovariaalpuudulikkus (*Hypogonadismus*)

- Ovariaalse funktsiooni primaarne või sekundaarne häire, mis tingib östrogeenide ja progesterooni vaeguse ning viljatuse
- 35% ovulatsioonihäire e kollaskehapuudulikkus

### Ovariaalpuudulikkuse iseloom oleneb...

- east millal kahjustus tekkis
- esmase kahjustuse tasandist
- kahjustava teguri toime iseloomust ja kestvusest
- Kahjustus üsasiseses/antenataalses perioodis:
  - gonaadide düsgenees/  
“üsasise kastratsioon”
  - hüpotaalamilise keskuse virilisatsioon

### Ovariaalpuudulikkus viljatuse põhjusena I

- Kahjustus enne puberteeti
  - hiline puberteet (*pubertas tarda*)
  - primaarne oligo- või amenorröa (*oligo-amenorrhoea primaria*)
- Kahjustus puberteediperioodis
  - sekundaarne amenorröa/hüpogonadism

## Ovariaalpuudulikkus viljatuse põhjusena II

- Kahjustus reproduktiivses eas:
  - ovulatsioonihäire/luteaalfaasi puudulikkus /*oligo-anovulatsioon*
  - sekundaarne oligo/amenorröa – *oligo/amenorrhoea secundaria*
  - POF/*primary ovarian failure* e primaarne ovariaalne puudulikkus
  - refraktaarsete munasarjade sündroom

## Ovariaalpuudulikkus (*Hypogonadismus*)

WHO

- Hüpotalaamo-hüpofüsaarne primaarne puudulikkus (hüpogonadotroopne hüpogonadism)
- Hüpotalaamo-hüpofüsaarne düsfunktsioon (normogonadotroopne hüpogonadism)
- Ovariaalne primaarne puudulikkus (hüpergonadotroopne hüpogonadism)

## Ovariaalpuudulikkuse/ ovulatsioonipuudulikkuse kliinik

- Eumenorröa ja ovulatsiooni/kollaskeha/luteaalfaasi - puudulikkus (*Insufficiencia corporis lutei*)
- Menstruatsioonitsükli häired (oligo/anovulatsioon)
  - oligomenorröa (*Oligomenorrhoea*)
  - polümenorröa (*Polymenorrhoea*)
  - amenorröa (*Amenorrhoea*)
- Endomeetriumi/implantatsioonipuudulikkus
- Viljatus

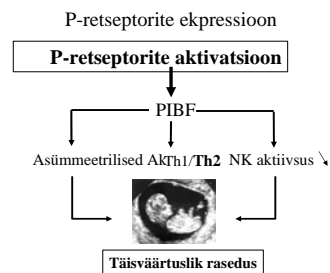
## Endokriinse viljatuse vormid

- Hüpotalaamo-hüpofüsaarne viljatus
- Hüperprolaktineemiline viljatus
- Hüperandrogeneemiline viljatus
- Ovariaalne viljatus
- Düstreootiline viljatus

## Kollaskeha puudulikkus - *Insufficiencia corporis lutei*

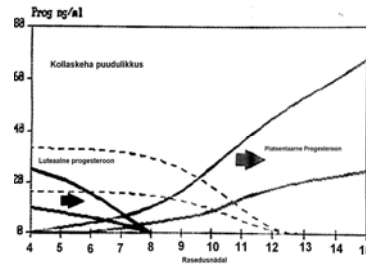
- Sagedasem “endokriinne häire” viljatuse korral
- 3% - 10% primaarse ja sekundaarse infertiilsuse korral
- 30% - 35% endokriinse viljatuse korral

## Progesteron - “Embrüo elu võti”

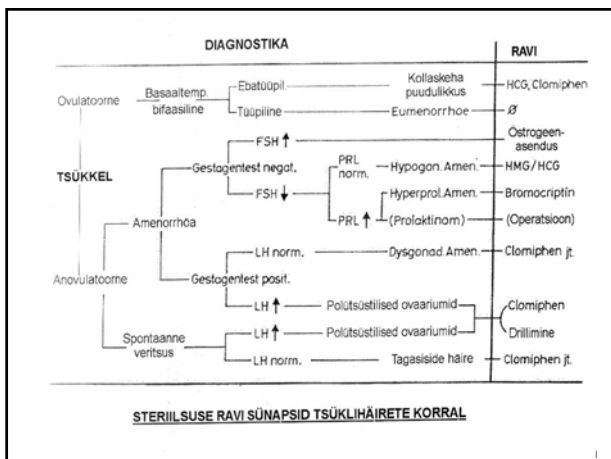
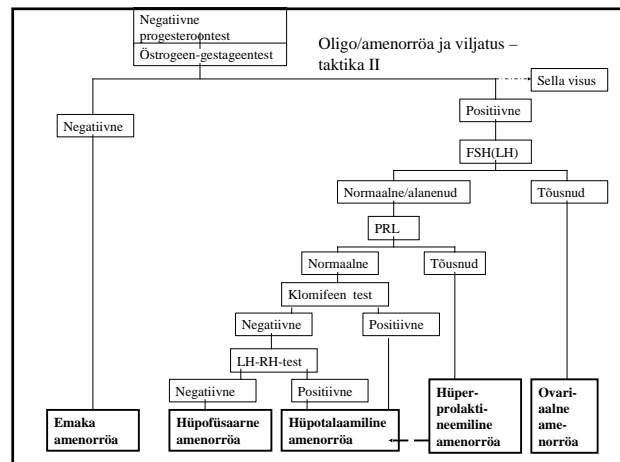
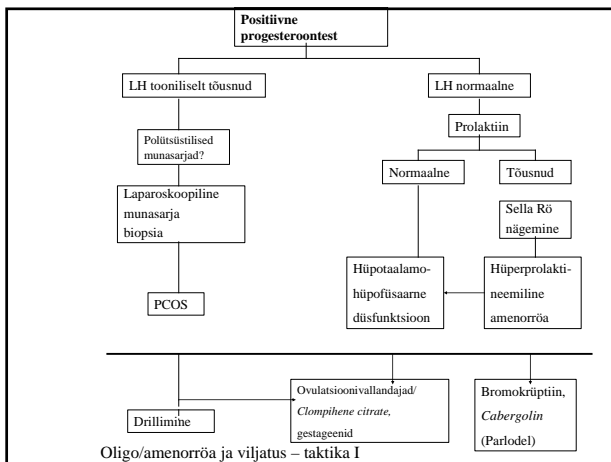


## Kollaskeha puudulikkus - viljatus ja raseduse katkemine

- Kollaskeha puudulikkus - teoreetiline häire, kus ovulatsioon võib toimuda
- Esineb implantatsiooni- puudulikkus endomeetriumi ebaadekvaatse arengu ja küpsemise tõttu (endomeetrium "Out of Phase")
- Kliiniline diagnostika -
  - basaaltemperatuur, uriini LH test, seerumi LH ja progesteroon (21.-23 .päeval), sonograafiline uuring, endomeetriumi biopsia, laparoskoopia



Corpus luteumi puudulikkus, raseduse iseeneslik katkemine ja viljatus



## Tubaarse viljatuse põhjused

- Põletikuline või liiteline protsess ning munajuha oklusioon (osaline/täielik)
- Munajuha(de) puudumine
- Mülleri juhade anomaaliad
- Munajuhade infantiilsus
- Munajuha/de funktsiooni häired

### Tubaarne viljatus – taktika I

- Diagnostika
  - anamnees (klamüdiios, gonorröa)
  - hüsterosalpingograafia (*HSG*)
  - hüstero-kontrast-sonograafia / (*Hy-Co-Sy*)

### Tubaarne viljatus – taktika II

- Diagnostika
  - laparoskoopia ja retrograadne kromotubatsioon
- Ravi
  - *adhesiolysis, salpingostomia*
  - *tubo(salpingo)plastika*
  - *ART (IVF, ET)*

### Emakast tingitud viljatus I

- Gonaadide düsgenees - osaline, täielik (*Turner'i* sündroom; *Swyer'i* sündroom)
- Mülleri juhade anomaalia
- Emaka müoom/adenomüoos, polüüp
- Intrauteriinsed liited (*Syndroma Asherman'i*)
- Emaka väärarendid - *Uterus rudimentarius/bicornis/septatus/duplex...*
- Emaka hüoplaasia/infantilism

### *Syndroma Mayer-Küster-Rokitanski-Hauser*

- Kaasasündinud emaka ja tupe puudumine (*aplasia*)
- Kõige sagedasem Mülleri juha anomaalia - 1/4000-10 000 kohta
- Võib olla seotud neerude, lülisamba, trahheo-ösofagaal- anomaaliatega

### Emakast tingitud viljatus III

- Diagnostika ja ravi
  - anamnees, günekoloogilise palpatsiooni leid
  - sonograafia
  - *HSG/HyCoSy*
  - *MRI*
  - hüsteroskoopia ; metroplastika
  - müoomisõlmede enukleatsioon (laparoskoopiline, laparatoomiline)

### Emakast tingitud viljatus ja korduv loote kaotus

- Diagnostika
  - anamnees; günekoloogilise läbivaatuse leid
  - *HSG, HyCoSy*
  - laparoskoopia
- Ravi
  - operatiivne + konservatiivne

### ART ajalugu, näidustused

- 1978 *Stephoe ja Edwards* - esimene IVF inimesel, lõppes tubaarse (emakavälise) rasedusega
- Esimene katseklaasilaps sündis 1978 Suurbritannias
- 1980 *Lopata et al* (Austraalia) IVF+ET = väljakantud rasedus
- Enne 1980. - näidustuseks naise tubaarne viljatus
- Alates 1980 lisandusid näidustused:
  - mehepoolne viljatus
  - endometriosis
  - seletamatu viljatus
  - immunoloogiline viljatus
  - ootsüüdi doonorlus

### Abistava Reproduktiooni Tehnoloogiad ART

- IVF – *In vitro fertilization*
- GIFT – *gamete intrafallopian transfer*
- ZIFT – *zygote intrafallopian transfer*
- ET – *embryo transfer*
- ICSI – *intracytoplasmatic sperm injection*
- OD – *oocyte donation*

### Kontrollitud munasarja hüperstimulatsioon

- Kasutatavad ravimid:
  - hFSH (*human follicle stimulating hormone*)
  - HPFSH (*highly purified follicle stimulating hormone*)
  - HMG (*humal menopausal gonadotropine*)
  - rFSH $\alpha$  (*recombinant FSH  $\alpha$* )
  - rFSH $\beta$  (*recombinant FSH  $\beta$* )
  - GnRH agonistid
  - GnRH antagonistid

### Endometriosisiga seotud viljatus

### Endometriosis – ikka veel mõistatus?

Endometriosis – endomeetriumi-sarnane kude väljaspool emakaõõnt

- 80 aastat tagasi esimene kirjeldus
- 1927 *John Sampsoni* poolt termin, seletus
- Retrograadse menstruatsiooni teooria

### Endometriosis on poligeenne multifaktoriaalne haigus

- Geneetiliselt päritakse immuunsüsteemi muutunud järelvalve võime
- Endomeetriumi-kolletel on võimalus tekkida-areneeda, kinnituda või kasvada väljaspool emakat

## Geenide, geeni produktide ekspressioon endomeetriumis

- **Aromataas**
- Endometriaalne veritsuse faktor (*Endometrial bleeding factor*)
- **17 $\beta$ -Hydroxysteroid dehydrogenase**
- HoxA10, Hox11
- Leukeemiat inhibeeriv faktor (*Leukemia inhibitory factor*)
- **Matrix metalloproteinase-7 ja -1**

Giudice et al 2002

## Patogeneesi kaasaegne käsitus

- Erinev geenide ja proteiinide ekspressioon eutoopses ja ektoopilises endomeetriumis
- Progesterooni retseptorid puuduvad või esinevad retseptorite isovormid

## Endometrioos on süsteemne haigus

- Muutused rakulises ja humoraalses immuunsuses
- Muutunud lokaalne ja üldine immunitet

## Endometrioos on pahaloomuline haigus

- Munasarja seroosne vähk
- Rinnavähk
- *Non-Hodgkin's* lümfoom
- Autoimmuunhaigused
- Astma

## Endometrioos ja viljatus

- Endometrioos on sagedasem fertiilses eas naistel
- Viljatuse ja endometrioosi korral naiste keskmine vanus 27,5 aastat
- 35% on endometrioos viljatuse põhjustajaks

K. Reimand, I.Talja,  
K. Metsküla, Ü. Kadastik,  
K. Matt, R. Uibo, 2001

## Endometrioosi diagnostika

- Endometrioosi "märksõnad"  
**düsmenorröa, düspareunia, viljatus**
- Iseloomulik leid vaginaalsel järelevaatusel:  
**vaagnaorganite valulikkus, retroversioonis fikseeritud emakas, valulikud utero-sakraal-ligamendid, suurenenud ovaariumid viitavad endometrioosile**

ESHRE

## Endometrioosi kliiniline käsitlus

I, II - kerge, mõõdukas aste

III, IV – raske aste

## Paradoksid ?!

- Peritoneaalse endometrioosi (I ja II astme) korral esineb “seletamatu viljatus”, krooniline vaagna valu sagedasem
- Ovariaalse endometrioosi (III ja IV aste) korral parem fertiilsuse anamnees, valu võib puududa.

## Endometrioosi diagnostika ja ravi

- Endometrioosi diagnostika põhineb visuaalsel leiul
- **Kõik endometrioosi klassifikatsioonid on subjektiivsed, kuid olulised viljatuse käsitluses ja prognoosis**
- Ideaalne oleks endometrioosi diagnoosida ja ravida samaaegselt

## Viljatuse “toimepunktid”

- Munaraku areng, puhkemine, irdumine; sageli varane folliikli luteinisatsioon (LUF)
- Viljastumine
- Kollaskeha arengu ja talitluse häire
- Implantatsioonihäire endometriumi puudulikkusest

## Endometrioosist tingitud viljatuse ravi

- Medikamentoosne ravi on efektiivne valusündroomi korral, kuid ei paranda viljakust
- **Viljatuse ravi on kompleksne: medikamentoosne+kirurgiline+ART**
- Haiguse retsidiveerumise sagedus on kõrge ka operatiivse ravi järgselt

## Viljatuse ravitaktika endometrioosi I ja II astme korral

- Kirurgiline ravi?
- “Seletamatu infertiilsus”
- Taktika olenevalt vanusest, fertiilsuse anamneesist, valusündroomist

## Viljatuse ravi endometrioosi I ja II astme korral

### Medikamentoosne ravi

Võrdlevad uuringud progestiinidega,

*Danazoliga*, *CnRH* analoogidega ja KOK-ga:

- raseduse saavutamine sama
- hormonaalne ravi ei paranda tulemust
- progesteroonravi vajalik endomeetriumi kaitseks

## Viljatuse ravi tulemused

Grupp	"Seletamatu" viljatus	Endometriosist põhjustatud viljatus			
		Deaton et al. (28)	Chaffkin et al. (29)	Fedelet al. (30)	Kemman et al. (31)
Ravi	Guzick et al. (27)	Deaton et al. (28)	Chaffkin et al. (29)	Fedelet al. (30)	Kemman et al. (31)
Ilma ravita	0,02	0,033	-	0,045	<b>0,028</b>
IUI	0,05 <sup>a</sup>	-	-	-	-
Clomiphene	-	-	-	-	0,066
Clomiphene/IUI	-	<b>0,095<sup>a</sup></b>	-	-	-
Gonadotropiinid	0,04 <sup>a</sup>	-	0,066	-	<b>0,073<sup>a</sup></b>
Gonadotropin/IUI	<b>0,09<sup>a</sup></b>	-	<b>0,129<sup>a</sup></b>	0,15 <sup>a</sup>	-
IVF	-	-	-	-	0,222 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>p < .0,5 ravi versus ravita

## Viljatuse ravi peritoneaalse endometrioosi (I-II) korral

- Endometriosikollete ablatsioon (*ablatio*) koos liidete eemaldamisega (*adhaesiolysis*) tõstab viljakust
  - 58% rasestub operatsiooni-järgselt
  - 65% rasestub 6-9 kuu jooksul peale kirurgilist ravi

## Endometrioosi I/II astme korral soovitusel

### Alla 35. eluaasta

- Äraootav taktika (2-3 kuud)
- Oligo-anovulatsiooni, LUF diagnostika
- Ovulatsiooni stimulatsioon (*Clomiphene citrate*), intrauteriinne inseminatsioon (*IUI*), *IVF*
- *GnRH*- analoogid 3 kuud näidustusel (OP ravi korral)

### Üle 35. eluaasta

- Ovulatsiooni stimulatsioon/*IUI*, superovulatsioon+ *IVF*, *ET* (*embryo transfer*)

## Viljatuse ravi endometrioosi III/IV astme korral

- **Medikamentoosne ja kirurgiline ravi kombinatsioonis tõstab viljakust**
- Preoperatiivne medikamentoosne ravi
  - vähendab endometrioosi mõõtmeid
  - vähendab vaskularisatsiooni ning
  - vähendab operatsiooniaegset verekaotust

## Viljatuse ravi endometrioosi korral

- Koagulatsioon / laser- vaporizatsioon ilma pseudokapsli eemaldamiseta põhjustab tsüsti retsidiivi
- >4 cm endometrioosi laparoskoopiline eemaldamine tõstab viljakust (võrreldes drenaaziga)

### Viljatuse ravi endometrioosi III/IV astme korral

- OP ravi võib vähendada ovariaalset reservi
- Oluline postoperatiivne medikamentoosne ravi
- Kiire planeeritud rasestumine
- Suunata *IVF*-le võimalikult kiiresti

### Viljatuse ravi "stüva" endometrioosi korral

- Raske ja sügava infiltreeriva haiguse ravi on multidistsiplinane
- Vajalik on kõikide kollete eemaldamine
- Operatiivne ravi ei tõsta viljakust

### Viljatuse ravi adenomüoosi korral

- Medikamentoosne ravi puudub/küsitav?
- *Hysterectomy* korral on vajalik ka bilateraalne *salpingo-oophorectomia*

## Üleminekuiga Hormoonasendusravi

Helle Karro  
TÜ naistekliinik

## Üleminekuiga ja HAR

- Pre-, peri- ja postmenopaus
  - Muutused
  - Sümptomid
  - terviseprobleemid
- HAR
  - Kellele ja millal?
  - Kui kaua?
  - Millal alustada?
  - Hüved ja ohud?

## Ajalugu

- Hippokrates arvas, et menstruaatsioonide lõppemisel liigub emakas läbi keha südamesse ja pähe liikudes põhjustab hüsteeriat ning peavalu
- menopausi sündroomi kirjeldamiseks erinevad teooriad:
  - XVIII saj lõpuni peamiselt "vereteooria"
  - 1850.a. Tilt pakkus välja "närviteooria"
  - 1857.a. Tilt publitseeris esimese epidemioloogilise uuringu tulemused (analüüs 500 klimakteerilise naise põhjal)
- Esimene dokument, kus käsitleti klimakteerilisi vaevusi ilmus 1776.a.;
- menopausi nimetust kasutati esmakordselt 1821. a.

- Pikenenud eluiga - naised elavad enam kui 1/3 oma elust postmenopausis
- Arenenud riikides on naiste keskmine eluiga tõusnud 50. eluaastalt (1900.a.) 81,7 eluaastale
- Üle 50-aastaste naiste osakaal on võrreldes 19. sajandiga kolmekordistunud (*Birkhäuser, 2001*)
- Muutunud on surmapõhjuste struktuur - esikohal kroonil ja degeneratiivsed haigused

- Menopausi ajaga on seotud järgnev haigestumus ja suremus
  - varane menopaus - suurem risk vereringe haigusteks ja osteoporoosiks, kuid väiksem risk rinnavähiks
- Postmenopausis ülekaalulised naised → madal endogeenne SHBG → kõrgenenud risk östrogeensõltuvateks kasvajateks
- Postmenopausis naised → kõrge endogeenne SHBG → kõrgenenud risk puusapiirkonna ja lülisamba murdudeks

## Menopausi vanust mõjutavad

- Perekondlikud ja geneetilised tegurid
- Hüsterektoomia korral kuni 4 aastat varasem menopaus
- Suurem tõenäosus varasemaks menopausiks neil, kel operatsioonid munasarjadel, liiteline protsess või endometriosis
- Suitsetamine nihutab menopausi 2 aastat varasemaks

### Kliiniline pilt on variaabelne ja sõltub....

- Östrogeeni/androgeeni retseptorite polümorfismist
  - Tüüp
  - Retseptorite arv ja jaotumine
  - Aktiivsus
- Androgeeni/östrogeeni sünteesist ja metabolismist
  - CYP 450 genotüüp
  - Sulfataasi aktiivsus
  - Aromataasi aktiivsus
  - 17 $\beta$ -OH dehidrogenaasi aktiivsus
  - COMT aktiivsus
- Östrogeeni/androgeeni biosaadavus
  - SHBG
  - "hormonaalne lävepakk"

Sü esinemine • Individuaalsus • Vastus HR

### Östrogeenretseptorid ja perifeerne metabolism

- Östrogeenretseptoritest ( $\alpha$  ja/või  $\beta$ ) sõltub sümptomite , östrogeeniavaeguse nähtude esinemine ja reaktsioon HRle
- $\alpha$ -retseptorid:
  - rinnanäärmes
  - endomeetriumis
  - Tupes
- $\beta$ -retseptorid:
  - Ajus
  - Kardiovaskulaarsüsteemis
  - Luustikus
- Organites on homogeenne või heterogeenne retseptorite jaotumine

### Üleminekuperiood

- Menopausile eelneb rida muutusi:
  - 4 aastat varem muutub m.tsükkel ebaregulaarseks
  - ~8 aastat varem algavad hormonaalsed muutused
  - ~10 aastat varem algavad bioloogilised muutused, seotud fertiilsuse langusega

### Ovariaalsed muutused premenopausis

- Varases follikulaarfaasis:  $\downarrow$  inhibiin ;  $\uparrow$  FSH ning  $\downarrow$  fertiilsus
- Sellised muutused võivad tekkida norm menstruaaltsükli korral ja ilma märkimisväärsete endokriinsete muutusteta (alates vanusest ~35 eluaastast)
- Vanematel premenopausis naistel võib FSH olla kõrgeks kogu menstruaaltsükli ajal
- Väljendunud muutused menstruaaltsükli ja endokriinses talitluses võivad ilmuda kuni 3 aastat, kuid sagedamini umbes 6 kuud enne menopausi
- Mõju FSH-le sõltub granuloosarakkude toimimisest
- Ovariaalne vastusreaktsioon stimulatsioonile langeb
- Ootsüütide atreesia suureneb vanuses 37-38 aastat (tingit aktiivni  $\uparrow$ )

### Ovariaalsed muutused premenopausis

- Kliiniline väljendus:
  - Ebaregulaarne veritus/muutused menstruaaltsükli pikkuses
  - Vasomotoorsed sümptomid
  - Viljakuse langus/infertiilsus
- Kontratseptsioon on vajalik

### Hormonaalsed muutused postmenopausis

- Olulised muutused on:
  - Östradiooli ( $E_2$ ) produktsioon väheneb märkimisväärselt
  - Östroon ( $E_1$ ) tekib peamiselt perifeerse aromatisatsiooni teel
  - $E_2 < E_1$ 
    - s  $E_2$  on 10-25 pg/mL (keskm 15 pg/mL); ovarektoomia korral ~10 pg/mL
    - s  $E_1$  on ~30 pg/mL, ülekaalulistel kõrgem
  - FSH tase kõrgeneb märgatavalt, tase varieerub ja stabiliseerub 4 aastat pärast menopausi

### Vananemisega seotud endokriinsed ja metaboolsed muutused

- LH ↑
- FSH ↑
- Kortisool ↑
- Norepinefriin ↑
- AKTH →\*
- TSH →\*
- T3 →
- T4 →\*
- GH ↓
- PRL ↓
- Östradiool ↓
- Östroon ↓
- Progesteron ↓
- DHEA ↓
- DHEAS ↓
- Testosteron ↓
- Androstendioon ↓
- Inhibiin ↓
- Melatoniin ↓
- IGF-1 ↓
- Dopamiin ↓

*Yen and Jaffe's Reproductive endocrinology, 2004*

### Klimakteeriline sündroom

- s.o. dekompenseeritud kliimaks - vasomotoorsed häired ja psühholoogilised probleemid on tugevalt väljendunud

### Klimakteerilise sündroomi põhjused

- Tõenäoliselt on põhjuseks östrogeenide ↓ ja neuroendokriinsed tegurid, mis viivad katehoolamiinide muutusteni
  - katehoolamiinid (k/a) on neurotransmitterid, mis on peamiselt seotud dopamiini ja norepinefriini moodustumise ja metabolismiga
  - k/a on seotud tuju, käitumise, motoorika ja HT-HF talitusega
- östrogeenide mõju lakkamisel ↑ norepinefriin ja ↓ dopamiin
- östrogeenipuudus KNS → muutused nii prostaglandiinides kui katehoolamiinides, põhjustades nende interaktsiooni seljaaju kaelapiirkonna neuronites ja regionaalset vasodilatatsiooni - "kuumad hood"
- pole teada, kas närvilisus, ärritatus, depressioon on seotud Ö languse või muu põhjusega

### "Kuumad hood"

- Esinevad 65-76% naistest spontaanse või indutseeritud menopausi korral
- esimesena kirjeldas Hannan (1927)
- algab rõhutundega peas, siis kuumahoog pea ja kaelapiirkonnas, levib üle keha; järgneb higistamine
- temperatuuri mõõtmine näitas kehatemperatuuri ↑ vasodilatatsiooni tulemusena, higistamisele järgneb temperatuuri ↓ (0,2 C)
- tsentraalne termoregulatsioon häire

### Psühholoogilised probleemid

- Enamusel ei ole tõsiseid probleeme
- Võib esineda: energiapuudus, depressioon, ärevus, ärrituvus, emotsionaalne labiilsus
- Ajus on östrogeenireseptorid ja seetõttu võivad need kaebused olla seotud östrogeenivaegusega
- Sageli võivad probleemid olla mõjutatud teistest teguritest
  - vanemate haigus või surm, lähedaste või partneri kaotus, üksindus, majanduslikud probleemid jm.

### Menopausiga seotud terviseprobleemid

#### Urogenitaalsed:

- tupe kuivus
- düspareunia
- uretraalne sündroom, düsuurilised vaevused
- uriiniinkontinents

#### Nahk:

- naha kuivus ja õhenemine
- juuste kuivus
- haprad küüned

## Hilisemad postmenopausiga seotud probleemid

- Osteoporoos e. luuhõresus
- kardiovaskulaarsed haigused

## Östrogeenide mõju luu ainevahetusele

- **Östrogeenide otsene toime:** pärsivad lüsosomaalse ensüümi produktsiooni osteoklastis ja seega vähendavad luuresorptsiooni
- **östrogeenide kaudne toime:** üle prekursor rakkude; osteoblasti prekursorid produtseerivad mitmeid tsütokiine - osa neist stimuleerib ja teised pärsivad osteoklastide aktiivsust  
OB-OCIF, OB-OCSF

## Vereringehaigused

- Võrreldes meestega sageneb naiste haigestumus vereringehaigustesse 10 aastat hiljem
- Peamine suremuse ja haigestumise põhjus
- 50-aastaselt naisel 46% tõenäosus südame isheemiatõveks

## Ajufunktsioon ja menopaus

- Perimenopaus ja varane postmenopaus
  - vasomotoorsed sümptomid
  - meeleolu muutused
  - ärevus
- Hiline postmenopaus (10-20 aastat)
  - mälu halvenemine
  - kognitiivse funktsiooni muutused
  - tserebrovaskulaarsed haigused
  - Alzheimeri tõbi
  - Parkinsoni tõbi

## Hormoon(asendus)ravi (HAR)

- s.o. östrogeenravi (ÖR) või östrogeeni ja progestageeni kombineeritud ravi (ÖPR) üleminekuea sümptomite leevendamiseks või preventiivsetel näidustustel

## HAR näidustused

- Sümptomaatilised:
  - Vasomotoorsed häired/kaebused
  - Kuse- ja/või suguelundite kaebused
  - Menstruatsioonitsüklihäired perimenopausis

ENS ravijuhis, 2010

## HAR näidustused

- Preventiivsed:
  - Absoluutsed
    - Ovariaalne düsgenees
    - Varane või enneaegne menopaus
  - Suhtelised
    - Osteoporoosi riskitegurite esinemine
    - osteopeenia

ENS ravijuhis, 2010

## Kellele on HAR näidustatud?

- Postmenopausaalsetel naistel on peamiseks näidustuseks klimakteerilised sümptomid
- 50-59-aastastel naistel “*window of opportunity*” - positiivne mõju kardiovaskulaarsetele haigustele

EMAS, 2008 update on clinical recommendations...

## HAR on vastunäidustatud, kui... (1)

- Varem põetud või hetkel esinev rinnanäärmevähk või selle kahtlus
- Östrogeenisõltuvad pahaloomulised kasvaja või nende kahtlus
- Varem esinenud idiopaatiline või esinev venoosne trombemboolia (sügav veenitromboos, kopsuarteri trombemboolia)

ENS. HAR juhend, 2010

## HAR on vastunäidustatud, kui...(2)

- Aktiivne või hiljuti esinenud arteriaalne trombemboolia (nt stenokardia, müokardiinfarkt, ajuinfarkt)
- Ravimata hüpertensioon
- Aktiivne maksahaigus
- Ebaselge põhjusega veritsus suguteedest
- Ülitundlikkus
- *Porphyria cutanea tarda*
- Rasedus ja imetamine

ENS. HAR juhend, 2010

- **Individualiseeritud HR** vastavalt sümptomitele, isiklikule ja perekonna anamneesile, uuringutulemustele ja patsiendi eelistustele, üleminekuea perioodile (nooremate ja vanemate naiste hüved/ohud erinevad)

## HAR

- Ravikestus on individuaalne, sellele ei pea seadma rangeid piiranguid
- Ravi jätkamise/lõpetamise üle otsustavad arst ja patsient koos võttes arvesse ravi näidustusi/vastunäidustusi, vajalik on hüvede ja ohtude objektiivne hindamine
- Kasutada väikseimat efektiivset annust

IMS. Press statement “*Recommendations on postmenopausal HT*”, February 27, 2007

## HAR skeemid

- Östrogeenravi (ÖR) kasutatakse naistel, kellel emakas puudub
- **Naistel, kellel on emakas, tohib kasutada ainult östrogeeni ja progestageeni kombinatsiooni (ÖPR)**
- Vaginaalse ravi korral ei ole progestageeni lisamine vajalik

## ÖPR

- **Sekventsiaalne e. tsükliiline ravi**
  - östrogeenile lisatakse igakuiselt 10.-14. päeva progestageeni
  - 7 päevane paus östrogeeni ja progestageeni manustamisel, või paus ainult progestageeni manustamisel
  - soovitatav perimenopausis
- **Pidev**
  - östrogeeni ja progestageeni võetakse pidevalt
  - regulaarseid veritsusi ei ole
  - soovitatav kui tõenäoliselt saabumas postmenopaus (vanus  $\geq$  50) või ollakse postmenopausis

## Östrogeenid

- 17beta-östradiool
- östradiool valeraat
- östroon
- konjugeeritud ekviinöstrogeenid (CEE)
- EE (etinüülöstradiool)
  - Ei sobi HAR

## HR kõrvaltoimed

- Veritsus suguteedest
- liveldus
- Veepeetus, tursed
- Alakõhuvalu, kõhupuhtus
- Rindade valulikkus või tundlikkus
- Peavalu, migreeni ägenemine
- Suurenenud tupevoolus
- Kaebused esinevad enamasti ravi alustamisel

## Manustamisviisi valik Paikne toime

- Vaginaalne (östrogeeni) manustamine
  - Kuse-ja suguelundite atroofia sümptomite esinemisel
  - Iseseisvalt või lisaks süsteemsele ravile
    - kui süsteemse ravi korral püsivad urogenitaalsed sümptomid, siis eelistada paikse ravi lisamist ja mitte süsteemse HR doosi tõstmist
    - Iseseisvalt, kui ei esinevad vaid kusesuguelundite atroofiale viitavad kaebused
- Emakasisene (progestageeni sisaldav ESS) manustamine
  - Vältib endomeetriumi proliferatsiooni ÖR ajal

## Patsiendi jälgimine

- **Ravieelne läbivaatus:**
  - Anamnees, sh perekondlik anamnees
  - Üldise tervises seisundi, vererõhu ja KMI kontroll
  - Ginekoloogiline läbivaatus
  - Emakakaela onkotsütoloogiline uuring
    - kui ei ole tehtud viimase 2 aasta jooksul
  - Rindade kontroll
  - Mammograafia on soovitatav teha iga 2 aasta tagant
  - Soovitatavalt vaagna elundite sonograafia
  - Vajadusel lisauuringud (luutiheduse mõõtmine jm)

## Patsiendi jälgimine

- **Tervise kontroll peab toimuma kord aastas**
- **Selgitada tervisliku eluviisi tähtsust**
- Üleminekueas naiste tervise säilitamiseks/parandamiseks on olulised soovitud tootumise, liikumise, suitsetamisest loobumise ja alkoholi tarvitamise piiramise kohta; HR on vaid üks osa ravist ja soovitudest

## HAR hüved

- Üleminekuea vaevuste vähenemine
- Kusesuguelundite limaskestade atroofiast tingitud probleemide, sh seks. düsfunktsiooni vähenemine
- Naha ja sidekoe atroofia vähenemine
- Lihas- ja liigesvalude võimalik vähenemine

## HAR hüved

- Käärsoolevähi riski vähenemine
- Mitte-insuliinsõltuva diabeedi riski vähenemine
- Osteoporoosi vältimine ja luumurdude riski vähenemine

## HAR riskid

- Endomeetriumi vähi riski tõus (ÖR-i kasutamisel intaktse emaka korral)
- Rinnavähi riski võimalik suurenemine sõltuvalt ravi kestusest ; ÖR riski ei tõsta
- VTE riski suurenemine esimesel kasutusaastal
- Kardiovaskulaarsete haiguste riski tõus
  - Mida hiljem alustada, seda suurem risk
  - ÖR riski ei tõsta

## Kokkuvõte

- HAR on efektiivseim ravimeetod vasomotoorsete jt üleminekuea sümptomite raviks
- HAR on väga efektiivne postmenopausaalse osteoporoosi vältimisel
- Pikaajalise ravi korral tuleb kaaluda riske ja ravist saadavat kasu
- HAR seotud riskid varieeruvad sõltuvalt kasutatavast hormoonist, manustamisviisist, doosist, ravi kestusest ja patsiendi vanusest

## Kokkuvõte

- Hormoonravi alustamise sihtgrupp on naised vanuses kuni 55 eluaastat.
- Varases postmenopausis alustatud HR on **ohutu**
- Nii nagu kõigi ravimite puhul on oluline korrektne ravimi kasutamine (sh näidustuste ja vastunäidustuste arvestamine)

## Premenstruaalne sündroom

Helle Karro  
TÜ naistekliinik

## PMS

- s.o. kogum affektiivseid, käitumuslikke ja somaatilisi häireid, mis ilmnevad tsükliliselt enne menstruatsiooni
- Kaebused esinevad korduvalt ja kestavad umbes 7-10 päeva
- Diagnoosi püstitamisel on oluline, et kaebusi ei esine follikulaarfaasis
- Erinevad diagnoosi kriteeriumid ja definitsioonid

## PMS - definitsioonid

- “.. Häire, mille korral esinevad somaatilised, emotsionaalsed ja käitumuslikud sümptomid, mis esinevad korduvalt premenstruaalses perioodis. Sümptomid kaovad täielikult menstruatsiooni lõpuks. Sümptomid on nii rasked, et häirivad sotsiaalset ja perekondlikku elu ning tööd. Sümptomid on esinenud vähemalt nelja menstruaaltsükli ajal viimase kuue tsükli jooksul”

*O'Brian, 1990*

## PMSi sümptomid

- **Somaatilised**
  - Tursed
  - Rindade hellus
  - Lihasvalu
  - Peavalu
  - Köhupuhitus/kehakaalu tõus
- **Käitumuslikud**
  - Unehäired
  - Isu muutused
  - Keskendumisraskused
  - Huvipuudus
  - Sotsiaalne eraldumine
- **Psüühilised**
  - Ärrituvus
  - Meeleolu kõikumised
  - Ärevus/pinge
  - Depressioon
  - Kontrolli alt väljumise tunne
  - Vägivaldseks muutumine

- Premenstruaalsed sümptomid
  - ainult 10% naistest ei esine luteaalfaasis sümptomeid
- Premenstruaalne sündroom (PMS)
- Premenstruaalne düsfooria (PMDD), s.o. raske PMS

## Esinemissagedus

- ~40 %-l fertiilses eas naistest esinevad häirivad kaebused luteaalfaasis
- 25 %-l on kaebused tüütud, kuid ei mõjuta toimimist ega elukvaliteeti
- 10-15 %-l esinevad väljendunud kaebused ja neist 3-5 %-l häirivad sümptomid märkimisväärselt isiklikku elu ja tööd

## PMS / PMDD. Kellel esineb?

- Naised, kes on viljakas eas
- Sõltumata sotsiaalsest staatusest ja elukutsest
- Kestus võib olla ~37 aastat (algus paar aastat pärast menarhet kuni menopausini)
- Ovulatoorne tsükkel
- PMS kõige sagedamini ja raskemal kujul 25-35 aastastel
- Sagedamini pöörduvad üle 30-aastased naised
- Geneetiline soodumus

## PMS/PMDD diagnoosimiseks...

- Sümptomid peavad olema
  - Iseloomulikud PMS/PMDD-le
  - Piiratud luteaalfaasiga
  - Probleeme põhjustavad
  - Mitte seotud teiste haigustega

## PMS diagnoosi kriteeriumid (ACOG, 2000.)

• Patsiendil esineb  $\geq 1$  psüühiline või somaatiline sümptom 5 päeva jooksul enne menses, viimase 3 menstruaaltsükli ajal

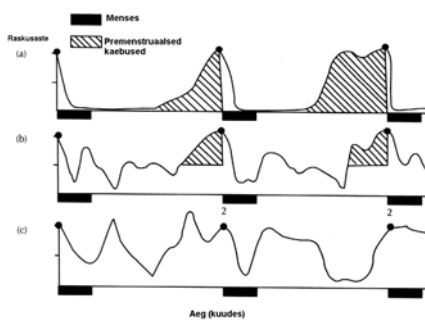
<b>Psüühilised:</b> Depressioon, vihad, ärrituvus, ärevus, segaduses olek, sotsiaalne eemaldumine	<b>Somaatilised:</b> Rindade hellus, kõhupuhtus, peavalu, jäsemete turse
• Sümptomid taanduvad menses 4ks päevaks ja ei taastu enne järgmise tsükli 13. päeva • Sümptomid esinevad ilma ravimite, hormoonide või alkoholi kasutamiseta • Sümptomid korduvad vähemalt 2 järgmise menstruaaltsükli jooksul • Patsiendi sotsiaalne ja majanduslik toimetulek on tõsiselt häiritud	

## Premenstruaalne düsfooria (PMDD) DSM-IV diagnostilised kriteeriumid, 1994

• Sümptomid esinevad 1 aasta jooksul (enamuse tsüklite ajal), tekivad luteaalfaasis ja taanduvad follikulaarfaasis  
 • Esineb vähemalt 5 loetletutest (ja 1 märgitud \*)

Ärrituvus *, affektiivne labiilsus * (järsud meeleolu kõikumised), depressioon või lootusetuse tunne *, pingetunne või ärevus*	huvipuudus, keskendumisraskused, jõuetus, unehäired, kontrolli alt väljumise või ülekoormatuse tunne, teised somaatilised sümptomid (rindade pinget, kõhupuhtus jmt), isu muutused
--	--

- Töö, sotsiaalne elu ja suhted on tõsiselt häiritud
- Ei esine mõne teise haiguse ägenemist
- Kinnitub igapäevasel hindamisel vähemalt 2 järgneva tsükli vältel



a) Puhas PMS; b) olemasoleva haiguse ägenemine; c) mitte-tsüklilised sümptomid

## Prospektiivne sümptomite kaart

- Täidetakse vähemalt kahe kuu jooksul
- Pannakse kirja 5 kõige enam häirivat kaebust, igal õhtul hinnatakse, kas sümptom esines ja märgitakse raskusaste

## Differentsiaaldiagnoos

- psühhiaatrilised haigused (depressiivsed häired, paanikahäire, generaliseerunud ärevushäire jt)
- Migreen, düsmenorröa, endometrioos, epilepsia, ärritunud soole sündroom, astma, hüpötüreoos, krooniline väsimus ja allergia
- Üleminekueaga seotud kaebused

## PMS-i diagnoosimine

- Sümptomite iseloom ja seos menstruaaltsükliga,
- Spetsiifilisi hormonaalseid või laboratoorseid teste, mis kinnitaksid PMS diagnoosi ei ole
- Läbivaatus, kliiniline veri, kilpnäärme funktsiooni hindamine
- Menstruaaltsükli iseloom, ovulatoorne tsükkel ?

## PMS-i etioloogilised tegurid

- Progesterooni puudulikkus või ärajäämanähud
- Vitamiin B6 defitsiit
- Hüpoglükeemia
- Endogeenne allergia hormoonidele
- Prolaktiini liig
- Kilpnäärme düsfunktsioon
- Abnormaalne reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteem
- Psühhosomaatilised mõjud
- Endogeensete opioidide ärajäämanähud
- Serotoniini düsfunktsioon

## PMS-i füsiopatoloogia

- Mitmeid teooriaid, kuid lõplikku selgust ei ole
- PMS teke eeldab HT- HF-munasarjade tsüklilist talitlust
- Enamus uuringuid ei näita muutunud gonadotropiinide või steroidide taset vereseerumis, muutused võivad olla pulsatiilses sekretsioonis
- Munasarja steroidide tsükliline sekretsioon võib põhjustada serotoniinergilist ja GABA-ergilist düsfunktsiooni
- Serotoniini hüpotees – alanenud serotoniin-ergiline aktiivsus nädal enne menstruatsiooni (kinnitab SSRI efektiivsus PMS sümptomite leevendamisel)
- Neurosteroidide ja GABA A retseptorite mõju

## PMS ja PMDD

- Kas, keda ja kuidas ravida?
- Sõltub patsiendil esinevatest kaebustest ja soovist ravida

## PMS ravipõhimõtted

- Psühhosotsiaalne ja toetav ravi/soovitused
- Toitumissoovitused
- Toidulisandid, vitamiinid, looduspreparaadid
- Medikamentoosne:
  - Sümptomaatiline ravi
  - Hormonaalne ravi/ ovulatsiooni pärssimine
  - Antidepressandid (SSRI) ja anksiolüütikumid
- Vajalik on pikaajaline ravi, seetõttu tuleks arvesse võtta PMS raskusastet, ravimite hinda ja kõrvalnähtusid

### PMS ravipõhimõtted vastavalt raskusastmele. *Johnson SR, 2004*

- Kerge või mõõdukas PMS
  - Eluviisi korrigeerimine, toitumissoovitused
  - Kaltsiumi või magneesiumi preparaadid
  - Mungapipra preparaat
- Domineerivad somaatilised kaebused
  - Spironolaktoon (rindade helluse, tursete korral)
  - Kombineeritud hormonaalne kontratseptsioon (kõhuvalu jm korral)
  - NSAIDd luteaalfaasis

### PMS ravipõhimõtted vastavalt raskusastmele. *Johnson SR, 2004*

- PMS/PMDD, domineerivad psüühilised kaebused
  - SSRI perioodil, mil esinevad sümptomid
  - Pidev SSRI
  - Juhul kui esimene preparaat ei sobi, proovida veel teist SSRI
- PMDD, mis ei allu eelpooltoodud ravile
  - Pidev progestiin (20-30 mg päevas)
  - GnRH
  - Bilateraalne ooforektoomia (ainult siis, kui GnRH oli efektiivne)

### Toitumissoovitused

- Vähe tõenduspõhiseid uuringutele tuginevaid andmeid
- Soola, kohvi ja alkoholi piiramine
- Süsivesikute tarbimine luteaalfaasis võib leevendada PMS sümptomeid - süsivesikute mõjul suureneb trüptofaani (serotoniini prekursori) tase

### PMS ravi

- Magneesium
  - Pärtsib  $PGF2\alpha$ , soodustab müorelaksatsiooni ja vasodilatatsiooni
  - Leevendab PMSga seotud valu (*Cochrane analüüs*)
- Vitamiin B6
  - Toimib neurotransmitteritele (serotoniin, norepinefriin, histamiin, dopamiin ja tauriin)
  - Vähendab mastalgia ja depressiooni esinemist
- Kaltsium
  - Parandab meeleolu ja vähendab somaatilisi kaebusi

### Toitumissoovitused, vitamiinid ja mineraalained - tõenduspõhisus. *Am J Obstet Gynecol, 2003*

	Doos	Effektiivsus	Tõendus
Magneesium	400-800 mg/d	Tõenäoline	B
Vitamiin B6	50-100 mg/d	Tõenäoline	B
Kaltsium	1200-1600 mg/d	Jah	A
Kofeiini piiramine	-	Tõenäoline	B
Dieedi soovitused	-	Võimalik	C (ekspertide arvamused)

### PMS ravi, looduspreparaadid

- Mungapipra ekstrakt (*Vitex agnus-castus*)
  - Dopamiinergiline agonist
  - mitmed kliinilised uuringud, tõendus B
- Kuningakepi seemneekstrakt (*Oenothera biennis*)
  - Mõju ei ole leidnud kinnitust
- Kobar-lursslill (*Cimifuga racemosa*)
  - Arvatakse, et mõju FSH ja LH-le
  - Leevendab menopausi sümptomeid
  - Tõendus C
- Hõlmikpuu ekstrakt, Liht-naistepuna, Kavapipar

Looduspreparaadid - tõenduspõhisus.  
Am J Obstet Gynecol, 2003

	Doos	Effektiivsus	Tõendus
Mungapiipar	4-20 mg/d	Tõenäoline	B
Kuningakepi seemne-ekstrakt	2-3 g/d	Tõenäoliselt ei	B
Kobar-lursslill	40 mgx2 /d	võimalik	C
Liht-naistepuna	300 mgx3/d	võimalik	B
Ginko	80 mgx2/d	Tõenäoline	B

PMS, mittemedikamentoosne ravi

- Relaksatsioon (B)
- "Biofeedback and guided imagery" (füsioloogiliste parameetrite kontrollimine) (C)
- Kognitiiv-käitumuslik ja rühmateraapia (B)
- Jooga (C)
- Aeroobne treening (B)
- Valgusravi – vähendab depressiooni ja premenstruaalset pinget (B)
- Massaaž, refleksoteraapia (B), kiropraktika
- Homeopaatia

PMS/PMDD medikamentoosne ravi

PMS tõenduspõhine medikamentoosne ravi

Antidepressandid (SSRI)	Anksiolüütikumid	Ovulatsiooni supressioon
Fluoxetin Sertraline Citalopram Paroxetin Clomipramine Venlafaxine	Alprazolam Buspirone	Östrogeen/ Progestiin GnRH agonistid Danazol

Rapkin A. Psychoneuroendocrinology, 2003

PMS ravi,  
Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI)

- Esmavalik raske PMS/PDD korral
- SSRI (fluoxetin ja sertraline) leevendavad affektiivseid ja somaatilisi sümptomeid, paraneb toimetulek ja elukvaliteet (Pearlstein et al, 2000)
- Pidev kasutamine:
  - efektiivne mitmete uuringute põhjal (Steiner et al, 1995; Pearlstein et al, 1994; Yonkers et al, 1997)
- Tsükliline annustamine luteaalfaasis (7-14 päeva enne menstruaatsiooni):
  - Vastuvõetavam, odavam
  - Efektiivsus tõestatud randomiseeritud pimeuuringutega (Steiner, 1997; Young, 1998; Wikander, 1998; Halbreich ja Smoller, 1997; Jermain et al, 1999)

SSRI ja PMS

- Platseeboga võrreldes efektiivsed PMS sümptomite leevendamisel
- Tõenduspõhisus mitmete randomiseeritud uuringute põhjal
- Enamuses kliinilistes uuringutes uuriti mõju PMDD
- Teised antidepressandid ei ole efektiivsed
- Tsükliline ravi on sama efektiivne kui pidev
- Tõenäoliselt seos östrogeeni ja neurotransmitterite vahel

### PMS medikamentoosne ravi

- Anksiolüütikumide (Alprazolam) kasutamine luteaalfaasis
  - Sobib agitatsiooni ja ärevuse esinemisel
- Diureetikumid
  - Spironolaktoon (aldosterooni antagonist), 100 mg/d hommikul, luteaalfaasis
- Naturaalne progesteron
  - Võrreldes platseeboga toime puudub
  - Võib leevendada teatud sümptomeid (rindade hellus, kõhupuhitus)

### PMS medikamentoosne ravi:

- Transdermaalne östrogeen (100 µg 2 x nädalas)
- Kombineeritud hormonaalne kontratseptsioon
  - Mitmed PMS sümptomid sarnased KHK kõrvalmõjudele
  - Sobivad enam somaatiliste kaebuste korral
  - Preparaadi valik: 19-nortestosterooni derivaatidele eelistatum drospirenoon (spironolaktooni derivaat)

### PMS medikamentoosne ravi:

- Danazol
  - 200 mg päevas vähendab somaatilisi ja meeleoluga seotud sümptomeid, eriti migreeni ja mastalgia
  - Vajalik rasedusest hoidumine
  - Doosi suurendamisel (600-800 mg/d) ovulatsiooni pärssimine, kuid esinevad kõrvalnähud

### PMS medikamentoosne ravi:

- GnRh agonistid
  - “medikamentoosne ooforektoomia”, st östradiool ja progesteron menopausaalsetel väärtustel
  - Effektiivsed nii PMS kui PMDD ravis
  - Probleemiks östrogeeni vaegusest tingitud kaebused ja osteoporoosi risk (vajalik samaagne östrogeeni ja progestageeni või tibolooni manustamine)

### Kokkuvõttev sõnum

- PMS-i sümptomid on väga mitmekesised; sümptomite prospektiivne registreerimine on vajalik
- Oluline on patsiendi empaatiline kuulamine
- Puuduvad selged riskitegurid PMS patsientide eristamiseks
- Õigeks diagnoosiks tuleb välistada teised haigused
- Ravivalik sõltub esinevatest sümptomitest ja PMS raskusastest
- Vajalikud on toetavad selgitused, nõustamine, soovitusel eluviiside osas

## Rasestumisvastased meetodid

Helle Karro  
TÜ naistekliinik

## Ideaalne rasestumisvastane meetod (RVM)

- 100% vastuvõetav
- 100% pöörduv, st soovi korral võimalus ise lõpetada meetodi kasutamine ja planeerida rasedust
- 100% tõhus
- 100% mugav (ja mitte seksuahekorraga seotud)
- 100% ilma kõrvaltoimeteta
- 100% kaitse STLH suhtes
- Omab teisi, mittekontratseptiivseid positiivseid omadusi
- Pole vaja meedikut külastada
- Odav ja kättesaadav

## RVM VALIK

- vastuvõetavus
- ohutus
- vastunäidustuste ja riskitegurite arvestamine
- seks. suhete iseloom
- kasutamise kestus
- eelnevad rasedused
- vanus?
- efektiivsus ja raseduse soovimatus

## Rasestumisvastase meetodi (RVM) efektiivsus

- RVM eksimussagedus (*failure rate*) e. Pearl'i indeks, arvutatakse 100 nais-aasta kohta
  - näide: indeks 10 tähendab, et 100st kasutajast 10 võib rasestuda esimese kasutusaasta jooksul või 1-l naisel on tõenäosus rasestuda pärast 10-aastast kasutamist
- Korrektne kasutamine
  - st nii järjepidev kui täpne RVM kasutamine)
- Tüüpiline kasutamine

### Erinevate rasestumisvastaste vahendite efektiivsus (Pearli indeks) - Oxford/FPA uuring (25-34 aastastel abielus naistel) ja teised uuringud

	Oxford	Teised uuringud
Steriliseerimine		
*Meestel	0.08	0-0.05
*Naistel	0.45	0-0.5
Kombineeritud rasestumisvastased hormoontabletid		
*50 µg	0.25	0.1-3.0
*< 50 µg	0.38	0.2-3.0
Minipillid	2.5	0.3-4.0
Süstitav (DMPA)	-	0-1.0
Tupestsaar	5.5	4.0-20.0
Meeste kondoom	6.0	2.0-15.0
Naiste kondoom	-	5.0-15.0
Ainult spermitsiid	-	4.0-25.0

Pearli indeks on 1, kui 100 naisest, kes ühe aasta jooksul meetodit kasutavad, rasestub 1

J.Guillebaud. Contraception today. 4<sup>th</sup> edition

### Erinevate rasestumisvastaste vahendite efektiivsus (Pearli indeks) - Oxford/FPA uuring (25-34 aastastel abielus naistel) ja teised uuringud

	Oxford	Teised uuringud
ESV		
*Nova-T	-	1-2
*Cu-T 380 (Slimline)	-	0.3-0.5
*Multiload Cu 375	-	0.2-1
Gyne T380	-	0.2-1
*Levonorgestrel ESS	-	0.1-0.2
Viljastumisrütmeetod		2-25
Ei kasuta, noor naine	-	80-90
Ei kasuta, 40-aastane	-	40-50
Ei kasuta, 45-aastane	-	c. 10-20
Ei kasuta, 50-aastane	-	c. 0-5
Coitus interruptus	11.90	8-17

Pearli indeks on 1, kui 100 naisest, kes ühe aasta jooksul meetodit kasutavad, rasestub 1

J.Guillebaud. Contraception today. 4<sup>th</sup> edition

- *Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use Third edition - 2004\**
  - UPDATE 2008: (4 pages)

<http://www.who.int/reproductive-health/publications/mec/mec.pdf>

2008 Update

[http://whqlibdoc.who.int/hq/2008/WHO\\_RHR\\_08.19\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2008/WHO_RHR_08.19_eng.pdf)

- *Selected practice recommendations for contraceptive use Second edition - 2004; UPDATE 2008: (4 pages)*

[http://whqlibdoc.who.int/hq/2008/WHO\\_RHR\\_08.17\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2008/WHO_RHR_08.17_eng.pdf)

## Meditsiinilise lubatavuse kriteeriumid RVM kasutamiseks, WHO 2008

- WHO 1 – piiranguid RVM kasutamiseks ei ole
- WHO 2 – eelised (hüved) kaaluvad üle võimaliku riski
- WHO 3 – võimalikud riskid on suuremad kui RVM eelised, st üldreeglina tuleb eelistada alternatiivset meetodit; vajadusel (teadlikul nõusolekul) võib kasutada ettevaatusega
- WHO 4 – terviseriskid ei ole aktsepteeritavad, st RVM on absoluutselt vastunäidustatud

## Rasestumisvastased meetodid: hormonaalne kontratseptsioon

- **Kombineeritud, östrogeen +progestageen:**
  - Pillid
  - Plaaster
  - Tuperõngas
  - Depoopreparaadid
    - süstitavad

## Kombineeritud pillid (komb oraalne kontratseptsioon, KOK)

- **Östrogeen:**
  - Ethinylestradiol (EE)
    - 15-35 µg (<50)
- **Progestageen**
  - 19-Nortestosterooni derivaadid
    - *Norethisteron*
    - *Levonorgestrel*
    - *Gestodene, Desogestrel*
    - *Norgestimate*
    - *Dienogest*
  - 17 α-Hidroksüprogesteroni derivaadid
    - *Cyproteron acetate*
  - 17 α-Spirolaktooni derivaat
    - *Drospirenone*

## KOK – uus preparaat

- Östradiool valeraat + dienogest

## Kombineeritud oraalne kontratseptsioon

- Väikesedosisilised: 20 (30)-35 µg
- Kasutatava progestageeni järgi:
  - 1.põlvkond: noretindron
  - 2.põlvkond: norgestreeli derivaadid (nt levonorgestrel)
  - 3.põlvkond: gestoden, desogestrel, norgestimaat
  - Uued: drospirenon

## Kombineeritud pillid

- **Monofaasilised**
- **Multifaasilised (kahe- või kolme faasilised)**

**21+7**

**24+4**

## Steroidide uued manustamiviisid

- **Plaaster *EVRA*<sup>®</sup>**

Transdermaalselt vabaneb ööpäevas:

150 µg norelgestromiini

20 µg etinüülöstradioli

## Steroidide uued manustamiviisid

Tuperõngas *NuvaRing*<sup>®</sup>

Ööpäevas vabaneb

120 µg etonogestreli

15 µg etinüülöstradioli

54 mm välisdiameeter,  
etüleenvinüülatsetaat kopolümeerrõngas

## Kombineeritud hormonaalse kontratseptsiooni (KHK) toimemehhanism

### 1. **Ovulatsiooni pärssimine**

KHK → follikulogenees ja ovulatsioon pärsitakse blokeerides HT-HF-gonaadide seose.

Mõju HT negat. Tagasiside kaudu, FSH↓

### 2. **Mõju emakakaela limale**

(peamiselt progestogeen)

### 3. **Mõju endomeetriumi**

tsükklilisi muutusi ei toimu, endomeetrium on õhuke, sekretoorne mõju vähene

## Kombineeritud hormonaalne kontratseptsioon

## Kombineeritud pillide positiivsed omadused. Kontratseptiivsed

- on väga efektiivse rasestumisvastase toimega (ligi 100%)
- hoiavad ära emakavälise raseduse (kuna ei toimu ovulatsiooni)
- kasutamine pole seotud seksuaalvahekorraga
- on pöörduv meetod, viljastumisvõime taastub kiiresti

### Kombineeritud pillide positiivsed omadused. Mitte-kontratseptiivsed

- Vähenevad menstruaaltsükliga seotud häired:
  - menstruaalvere hulk
  - düsmenorröa
  - premenstruaalne sündroom
  - ovulatsioonisündroom
- menstruatsioonid ilmuvad alati pillivabal nädalal ja nende esinemist saab vajadusel edasi lükata

Guillebaud,2007

### Kombineeritud pillide positiivsed omadused. Mitte-kontratseptiivsed (järg)

- Vähenevad
  - Munasarja-, endomeetriumi- ja käärsoolevähi risk
  - Funktsionaalsete ovariaalsete tsüstide esinemissagedus
  - Emakaväliste raseduste esinemissagedus
  - PID esinemine väheneb
  - Healoomuliste rinnanäärme haiguste esinemine

Guillebaud,2007

### Kombineeritud pillide positiivsed omadused. Mitte-kontratseptiivsed (järg)

- Vähenevad
  - Süntomaatilised fibroidid
  - Kilpnäärmehaigused (tõenäoliselt)
  - Reumatoidartriidi risk
  - Endometriooosi risk
  - Duodeenumi haavandite risk (pole veel kindlalt tõestatud)
  - *Trichomonas vaginalise* infektsioonide esinemine
  - Toksilise shoki sündroom
  - Androgeenide liiast tingitud nähud

Guillebaud,2007

### Antiandrogeenne toime

- Antiandrogeense toimega progestiinid:
  - *Cyproterone acetate*
  - *Dienogest*
  - *Drospirenone*
  - *Chlormadinone acetate*
- Näidustatud hüperandrogeneemiliste seisundite korral:
  - akne
  - hirsutism
  - androgeenne allopeetsia

### Müüdid

- Pillid teevad "paksuks ja karvaseks"
- Pillide võtmine põhjustab menstruaaltsüklihäireid ja viljatust
- Pille ei tohi võtta pikka aega järjest

### KHK mõju menstruaaltsüklile

- väga vähestel võivad jääda anovulatoorsed mtsüklid pillide võtmise järgselt
- post-pillulaarset amenorröad (1 aasta ja kauem) esineb 0,6-1,0% ja on kindlaks tehtud, et 90%l oleks amenorröa tekkinud ka ilma pillideta  
Pepperell, Shearman, 1986
- KOK ei põhjusta hilisemat infertiilsust <sup>Vessey,</sup>  
Bagvell, Thompson

Wiegatz et al. *Fertility after discontinuation of treatment with an oral contraceptive containing 30 µg of EE and 2 mg of dienogest.* *Fertil Steril* 2006.

- Prospektiivne vaatlusuuring
- Uuriti naisi, kes pärast pillide lõpetamist soovisid rasestuda
- Fertiilsuse taastumine esimese 3 kuu jooksul KOK lõpetamise järgselt oli pisut langenud, kuid seejärel kumulatiivne rasestumiskordaja oli sama, mis neil, kes ei olnud KOK kasutanud

Farrow et al. *Prolonged use of oral contraception before a planned pregnancy is associated with a decreased risk of delayed conception.*

*Hum Reprod* 2002

- Varasem pikaajaline pillide kasutamine ei vähenda viljakust vaid suurendab seda - uuritavatel leiti statistiliselt usaldusväärne seos positiivse mõjuga fekunditeedile (sõltumata teistest teguritest)

## KHK ja kehakaal

- Briti naiste uuringul kartsid 45% KVH, 41% vähiriski ja 73% mõju kehakaalule Oddens et al, 1994
- Kehakaalu tõus on peamine põhjus meetodi katkestamiseks Larsson, 1997; Colli, 1999
- Kehakaal lisandub aastate jooksul:  
1/3 naistest võttis 6-12 kuu jooksul kehakaalu juurde 2 kg, olenemata millist RVM kasutati Gupta, 2000
- KHK ei ole tõenäoliselt olulist mõju kehakaalule Gallo et al, 2004 (Cochrane review)

## Kehakaal ja KHK

- Ülekaalulisuse korral võib meetodi efektiivsus väheneda?
- Ülekaalulisus kui vastunäidustus KHK kasutamiseks?
  - Ülekaalulisuse korral tuleb arvesse võtta teisi riskitegureid ja otsustada kas võimalikud hüved kaaluvad üle võimalikud riskid

## Võimalikud riskid KHK kasutamisel

On seotud 3 valdkonnaga:

- kardiovaskulaarsed haigused
- pahaloomulised kasvaja
- maksahaigused
- → arvestada riskitegureid ja vastunäidustusi; anamneesis!

## Absoluutsed vastunäidustused KHK kasutamisel

### A. Südame veresoonehaigus anamneesis või käesoleval hetkel

Arteriaalne või venoosne tromboos

Südame isheemiatõbi

Riskifaktorid venoosseks või arteriaalseks tromboosiks (WHO 4)

Aterogeenne lipiidide häire

Geneetiline või omandatud defekt hüübivussüsteemis

Teised tingimused, mis soodustavad tromboosi teket: immobilisatsioon, operatsioon, viibimine üle 4000 m kõrgusel

Auraga migreen; kindel aura (ilma järgneva peavaluta)

Ajutine isheemia

Ajuhemorraagia anamneesis

Pulmonaarne hüpertensioon

## Absoluutsed vastunäidustused KHK kasutamisel

### B. Maksahaigused

Äge maksahaigus (maksafunktsiooni näitajad pole normis), KHKga seotud kolestaatiline ikterus anamneesis (anamnestiliselt raseduse ajal, WHO 3). Pärast viiruslikku hepatiiti alustada KOK kui maksafunktsiooni näitajad on olnud 3 kuud normis  
 Intrahepaatiline kolestaas  
 Kaasasündinud hüperbilirubineemiad  
 Maksa adenoom, kartsinoom (hepatoom)  
 Sapikivitõbi (KOK on lubatud pärast kolestsüstektoomiat)  
 Äge hepaatiline porfüüria

## Absoluutsed vastunäidustused KHK kasutamisel

### C. Anamneesis suguhormoonidest mõjutatud haigusseisundid või varasema KOK kasutamisega seotud seisundid:

Süsteemne *Lupus erythematoses*  
 KHK-indutseeritud hüpertensioon  
 Pankreatiit tingituna hüpertriglütserideemiast  
*Pemphigoid gestationis*  
 Chorea  
*Stevens-Johnson'i sündroom (Erythema multiforme), tingitud KOK*  
 Hemolüütiline ureemiline sündroom

## Absoluutsed vastunäidustused KHK kasutamisel

### D. Rasedus

### E. Veritsus suguelunditest (põhjus pole teada)

### F. Östrogeen-sõltuvad uudismoodustised

Rinnavähk  
 Rinnabiopsial leitud epiteeli atüüpia.

### G. Muud põhjused

Allergia pilli koostisainetele  
 Varasem healoomuline intrakraniaalne hüpertensioon  
 Sünnjärgselt 6 nädala jooksul

## VTE riskitegurid

Guillebaud J. *Contraception today, 2007*

Riskitegur	WHO 4	WHO 3	WHO 2
Trombofiilia või VTE isikl või perek anamneesis*	VTE, teadaolev defekt; trombofiilia perekonnas või idiop VTE episood lähisugulastel < 45.a. ja trf osas pole teada	Lähisugulastel <45.a. VTE seoses kirurgia, raseduse või sünni ja trf uuringuid ei ole	Lähisugul <45.a. VTE ilma provots sündmuseta ja trf uuringud neg  Lähisugul >= 45.a. VTE
Ülekaal	KMI >39	KMI 30-39	KMI 25-29
Suitsetamine		>=15 sigaretti	<15 sigaretti

## VTE riskitegurid

Guillebaud J. *Contraception today, 2007*

Riskitegur	WHO 4	WHO 3	WHO 2
Immobilisatsioon	Voodirežiim (ka siis kui pole kirurgil ravi); jalaluumurd ja immobil	Ratastoolis, tugevalt nõrgestav haigus	Vähenenud liikuvus muudel põhjustel
Varikoossed veenid (VV)	Olemasolev pindmise veeni tromboos jala ülaosas; Toimuv VV skleroteraapia		Anamneesis jala alumise osa pindmiste veenide tromboos

## Arteriaalse haiguse riskitegurid

Guillebaud J. *Contraception today, 2007*

Riskitegur	WHO 4	WHO 3	WHO 2
Perekonna anamneesis	Isikul perekondlik hüperlipideemia (sõltumata ravist)	Lähisugulastel <45 eluaastat hüperlipideemia ja isikul lipiidide testi vastus pole teada või hüperl, mis allub ravile	Hästi ravile alluv hüperlipideemia ja vähem problemaatilised muutused
Suitsetamine*	>= 40 sigaretti päevas	15-39 sigaretti päevas	< 15 sigaretti päevas
Diabetes mellitus	Raske, pikaajaline ja tüsistustega	Mittetüsistunud, lühiajaline**	

## Arteriaalse haiguse riskitegurid

Guillebaud J. Contraception today, 2007

Riskitegur	WHO 4	WHO 3	WHO 2
Hüpertensioon	Süstoolne RR ≥ 160mmHg; Diastoolne RR ≥95mmHg	Süstoolne >140 – 159 mmHg Diastoolne >90 – 95 mmHg Essents hüpert hea raviefektiga	RR on kuni 140 mmHg
Ülekaalulisus	KMI ≥40	KMI 30-39	KMI 25-29
Migreen	Auraga või Migreenihoog kestab >72 h	Ilma aurata + arter riskitegurid	Migreen ilma aurata
Vanus	>51	35-51, kui varasem suitsetaja	35-51 ilma teiste riskiteguriteta

## Soovitused KHK kirjutamisel

- Anamnees
  - Hoolikas perekonna anamnees
    - Selgitada riskitegurid
    - Välistada absoluutsed vastunäidustused
    - Teha kindlaks kas vaja täiendavaid uuringuid
- Uuringud
  - Vererõhk,
  - kehakaal (KMI > 35 !)
  - Günekoloogiline läbivaatus ei ole ilmingimata vajalik
- Preparaadi valik
- Nõustamine (esmakordsel visiidil varuda aega!)

## Jälgimine ja kordusvisiidid

- Mõõta vererõhku
- Küsida peavalu kohta
- Täpsustada kas on lisandunud mingeid uusi tegureid/haigusi/kõrvalnähte

## Kokkuvõte

- KHK on ohutu meetod
  - Royal Colledge of General Practitioners´ oral contraception study<sup>BMJ, 2007</sup>: suremus mistahes põhjusel oli pillide kasutajatel võrreldes mitte-kasutajatega sama
- KHK on väga efektiivne meetod
- Oluline on hinnata riskitegureid ja vastunäidustusi (hüved ja ohud)
- Tähtis on märgata tunnuseid ja sy, mis viitavad (eluohtlikele) tüsistustele

## Rasestumisvastased meetodid: hormonaalne meetod

- Ainult progestageeni sisaldavad:
  - Minipillid (MP)
  - Implantaadid
  - Süstitavad (depoopreparaadid)
  - Hormonaalne emakasisene süsteem (ESS)
  - Vaginaalne manustamine
  - SOS-pillid (postkoitaalne meetod)

## Minipillid sisaldavad

- Levonorgestreeli 0,03 mg  
või
- Desogestreeli 0,075 mg  
või
- Lünestrenooli 0,5 mg  
või
- Noretisterooni 0,35 mg

### Minipillide toime

- emakakaelalima muutumine paksuks ja viskoosseks ning seega spermatoosoididele raskesti läbipääsetavaks
- ovulatsiooni pärssimine umbes 60% tsüklitest
- endomeetriumi omaduste muutumine selliselt, et viljastatud munaraku pesastumine on häiritud

### Minipillid on näidustatud kui...

- Esinevad kõrvaltoimed või vastunäidustused kombineeritud pillide kasutamisel
  - Anamneesis VTE või riskitegurid arteriaalse või venoosse süsteemi haigustele
- Ollakse kirglik suitsetaja vanuses üle 35 eluaasta
- Esineb hüpertensioon (ka kombineeritud pillidest tekkinud)

### Minipillid on näidustatud kui...

- Esineb migreen (ilma üldsümptomiteta ega triptaanide vajaduseta) ja klassikaline migreen
- Diabeet (kui kombineeritud pillid on vastunäidustatud)
- Rinnaga toitmise perioodil
- Ülekaalulisus

### Kõrvaltoimed

- ebaregulaarne vereeritus
- amenorröa
- rindade valulikkus

### Pikatoimelised hormonaalsed RVV

- Süstitavad depoopreparaadid
  - Depomedroksüprogesteronatsetaat (Depo-Provera)
- subdermaalsed implantaadid - Norplant ja Jadelle (sisaldavad Levonorgestrelit); Implanon (sisaldab Etonogestreeli)
- ESS e. hormooni sisaldav ESV (Mirena, sisaldab Levonorgestreeli)

### Süstitavad depoopreparaadid, Depo-Provera

- i/m DMPA 150 mg 1 kord 3 kuu jooksul; m.tsükli esimese 5 päeva jooksul
- Toime seisneb
  - ovulatsiooni pärssimine
  - endomeetrium muutub õhukeseks ja ei sekreteeri piisavalt glükogeeni
  - emakakaelalima muutused
- Viljastumisvõime taastumine toimub keskmiselt 5-7 kuu möödudes viimasest süstist

### Süstitav depooppreparaat (DMPA) sobib..

- vajalik kõrge efektiivsusega RVV
- esineb vastunäidustus östrogeenile
- riskitegurid c/v haiguste suhtes
- raskused pillide võtmisel või seks.vahekorraga seotud RVV kasutamisel
- rinnaga toitmine

### Hormoonspiraal, ESS

- 20 µg Lng ööpäevas
- paikne toime
- väga efektiivne
- kiire viljakuse taastumine
- elukvaliteedi paranemine: mõju menstruaaltsüklile

### “SOS” pillid

- *Emergency contraception*
- *morning after*
- *postcoital pill*

### “SOS-pillid”

- Yuzpe meetod (~25 aastat tagasi):
  - 100 µg EE+ 500 µg Levonorgestrel
- **Levonorgestrel 1,5 mg kuni 72 t jooksul pärast kaitsmata seksuaalvahekorda**

### SOS-pillid; uued soovitused

- *Hertzen H et al. Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO randomised trial. The Lancet, 2002; 360: 1803-10.*
  - 1,5 mg ühekordse doosina kuni 5 päeva jooksul kaitsmata vahekorra

### ESV

Emakasisesed vahendid

Inertsed  
Cu-sisaldavad  
NovaT  
Multiload  
Slimline  
Fincoid  
CuT 380  
Hormoonspiraal  
Mirena

*Pilt: P.Skuy. Tales of contraception*

## ESV

- Sobib:
  - Kui vajatakse pikaajalist kontratseptsiooni
  - kui ei tohi/ei taha kasutada hormonaalseid RVV
  - imetavatele naistele
- Ei soovitata esmaseks valikmeetodiks:
  - sünnitamata naisele
  - alla 25-aastastele

## ESV: hüved

- Ohutu
- Efektiivne
- Kasutamine ei ole seks vahekorraga seotud
- Pikaajaline kasutamine
- Pöörduv toime

## ESV: probleemid

- Emakasisene või emakaväline rasedus
- Iseeneslik väljumine
- Emaka perforatsioon
- PID (ESV ei ole põhjustaja)
- Vale paiknemine
- Veritsus: pikenenud ja/või vererohke menses
- Valu
- Probleemid on sagedamini vahetult paigaldamise järgselt

## ESV - absoluutsed vastunäidustused

### Võivad olla ajutised

- Rasedus
- Ebaselge põhjusega veritsus suguelunditest
- Käesolev või vahetult esinenud PID
- STI
- Immunosupressioon
- Septiline abort (vahetu paigaldamine)
- Akt. trofobl. haigus (HCG↑)

### Püsivad vastun.(WHO 4)

- Moonutunud emakaõõs (sh emakamüoomist tingitud) või <5,5 cm
- Wilsoni tõbi
- Cu allergia
- Pahaloomuline trofoblasti haigus
- Pulmonaarne hüpertensioon
- Varasem endokardiit

## Mirena (Lng-ESS) korral on lisaks järgmised vastunäidustused

- Rinnavähk
  - Käesolev WHO 4
  - Anamneesis ja tervenemine vähemalt 5 aastat – WHO3
- Dekompenseeritud maksatsirroos – WHO3
- Maksakasvajad (hepatotsellulaarne adenoom v. pahal) – WHO3
- Äge DVT või PE – WHO3
- SLE ja antofosfolipiid AK – WHO3
- Trofoblastihaigus – WHO3-4
- Auraga migreen (C) – WHO3

## Steriliseerimine

- pöördumatu meetod (soovitud laste arv olemas)
- maailmas kasutavad rohkem kui 170 milj. paari
- meestel vasektoomia; naistel munajuhade sulgemine
- nõustamine, informeeritud kirjalik nõusolek

### **Steriliseerimise lubatavus** (*Raseduse katkestamise ja steriliseerimise seadus, 1998*)

- Täisealist teovõimelist isikut võib steriliseerida, kui vähemalt üks järgmistest tingimustest
  - vähemalt 3 last
  - vanem kui 35-aastane
  - rasedus ohustab naise tervist
  - muud rasestumisvastased vahendid on vastunäidustatud
  - oht saada raske vaimse või kehalise tervisekahjustusega laps
  - haigus või tervisega seotud probleem takistab lapse kasvatamist
- Nõustamisest peab olema möödunud 1 kuu

### **Barjäärmeetodid sobivad kui...**

- Vajalik kaitse STD ja HIV vastu
- meditsiinilised vastunäidustused teiste meetodite kasutamiseks
- rinnaga toitmise ajal (laktatsiooni amenorröa)
- pärast vasektoomiat kuni infertiilsuse saabumiseni
- "tagavara" või lisameetodina

### **Perioodiline abstinents**

- Kalender/rütmmeetod
- Basaaltemperatuur
- Billingsi meetod: emakaelalima või ovulatsiooni jälgimine
- Sümpototermalne

### **Kalender/rütmmeetod e. SDM (Standard days method)**

- Kui menstratsioonitsükli pikkus on 26–32 päeva aasta jooksul
- "ohtlik periood" on 8 – 19 päev
- Kui kaks või enam mtsükli on pikemad või lühemad, siis tuleks kaaluda teist meetodit
- *WHO. Selected practise recommendations for contraceptive use.*

### **Kalender/rütmmeetod e. SDM (Standard days method)**

- Menstruatsioonikalender (vähemalt 6 kuu andmed)
- 1. fertiilne (ohtlik) päev :  
lühima tsükli pikkus lahutada 18
- viimane fertiilne (ohtlik) päev:  
pikima tsükli pikkus lahutada 11
- vältida seksuaalvahekorda "ohtlikul" perioodil

### **Basaaltemperatuur (BBT)**

- Põhineb temperatuuri tõusul vahetult pärast ovulatsiooni ja püsib 3 päeva
- võimaldab hinnata ,et ovulatsioon on juba toimunud
- mõõta hommikuti samal ajal rektaalselt, vaginaalselt või oraalset
- reegel 3 lisaks 6-le
- haigus, alkohol, stress, öine ülevalelek võivad ↑ temp.

## Sümptotermaalne meetod

- Kombineeritaks 2 või enamat meetodit - nt. BBT, emakakaela lima ja ovulatsiooniga seotud sümptomite (valu, rindade pinge, veritsus) hindamine
- meetod on efektiivsem
- ühe meetodi (nt. BBT või Billing) järgi määratakse fert. perioodi algus ja teise järgi lõpp
- ovulatsiooni hindamiseks LH testid (26-27t enne ovulatsiooni)

## Perioodiline abstinents e. füsioloogiline meetod

- Ei ole vastunäidustusi, kuid meetodi kasutamine võib olla raskendatud ja ebaefektiivne seisundite puhul, mil ovariaalne funktsioon on häiritud
  - Nt. laktatsioon, abordijärgne periood, varane teismelise iga ja premenopaus, menstruaaltsüklihäired, metrorraagia, emakakaela düsplaasia, äge PID, rasked maksahaigused, kilpnäärme talitluse häired
- Kui on suurenenud risk PID/STI/HIV – tuleb alati soovitada barjäärmeetodeid

## Perioodiline abstinents e. füsioloogiline meetod

- Meetod on väheefektiivne, seetõttu ei tohiks soovitada neile, kellele rasedus on meditsiinilistel põhjustel vastunäidustatud
  - Nt vaskulaarsed haigused, hüpertooniatõbi, diabeet, pahaloomulised kasvaja, HIV/AIDS jm.

## Normaalne rasedus ja sünnitus

Dotsent Kadri Matt  
TÜ naistekliinik  
8. september 2010

### Naise soospetsiifilise arengu staadiumid

– vastsündinu - ja imikuiga	kuni I. aastani
– "rahustaadium"	I. - 8 a.
– prepuberteet	8. -12 a.
– puberteet	12. -15. a.
– neiuiga	15. – 18. a.
– suguküpsusiga (reproduktiivne)	18. – 45. a ( WHO 15 – 45 )
– keskiga	35. – 65. a
perimenopaus	45. – 55. a
postmenopaus	peale 55 aastat
– vanadus	peale 65. aastat

### Menstruaaltsükli neuroendokriinne regulatsioon

- Ajukoor: endorfiinid, katehoolamiinid (dopamiin, serotoniin)
- Hüpotaalamus: gonadotropiine vabastavad (FSH, LH) hormoonid - "reliiserid", GnRH
- Hüpofüüs: gonadotroopsed hormoonid -FSH, LH
- Munasarjad: östrogeenid (östradiool, östroon, östriool) ja kollaskeha hormoon – progesteron
- Emakas

### Munasarja ealine morfoloogia

- Folliikli areng munasarjas
- Dominantse folliikli areng algab 2. – 3. tsükli päeval
- Ovulatsioon toimub 11. – 14. päeva enne uut menstruatsiooni
- Viljakad päevad on tsükli 11. - 18. päev

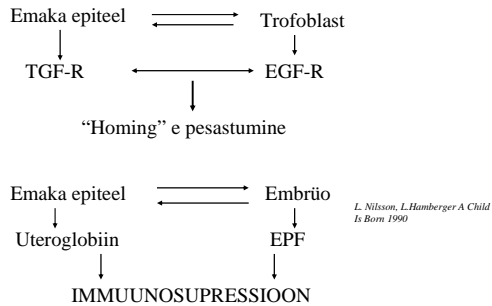
### Viljastumine ja rasedus - terminoloogia

- Geneetiliselt determineeritud uus elu algab munaraku viljastumisest e eostumisest - *conceptio*
- Aega eostumisest kuni implantatsioonini nim. prostatsiooniks - *progestatio*
- Rasedus e gestatsioon – *gestatio seu graviditas*
- Sünnituse tähtaeg e termin.
- Füsioloogiline rasedus kestab 259-293 (280) päeva ja lõpeb ajalise lapse sünniga

### Viljastatud munarakk

- Munaraku ja seemneraku ühinemisel tekib uus rakk e. sügoot - *zygote*
- Sügooti liikumine munajuhast emakasse kestab 6 – 8 päeva

### Implantatsioon. Platsentatsioon

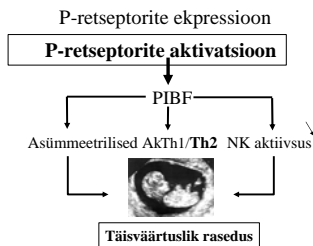


### Implantatsioon

#### Implantatsiooni edukus oleneb:

- “Õigesti formeerunud gestatsioonidominant”
- Immunsüsteemi adekvaatne ümberkõlastus
- Progesteriivsete hormoonide (progesteron, hCG, hCST, östriool, testosteroon jne.) olemasolust
- Endomeetriumi retseptiivsusest

### Progesteron - “Embrüo elu võti”



### Raseduse immunoloogia

- Rasedus -“universaalne immuunsupressiooni” periood
- “Hea näide” hormoonide – östrogeenide, progesterooni ja androgeenide koostoimest
- Muutused nii lokaalses kui üldises immuunsuses
- Humoraalse immuuniteedi aktivatsioon
- Rakulise immuunsuse pärssumine
- Muutused kajastuvad raseduse ja rea haiguste kulus

### Raseduse immunoloogia

Medawar`i paradoksid:

- ema on lootest füüsiliselt eraldatud
- loote antigeenne ebaküpsus
- ema “immunoloogiline inertsus”

OGRANID	Diferentseerumine	Lõplik formeerumine
Seljaaju	3-4 nädalal	20 nädalat
Aju	3	28
Silmad	3	20 - 24
Haistmissüsteem	4 - 5	8
Kuulmiselundid	3 - 4	24 - 28
Hingamiselundid	5	24 - 28
Süda	3	6
Seedesüsteem	3	24
Maks	3 - 4	12
Neerud	4 - 5	12
Genitaalid	5	7
Nägu	3 - 4	8
Huuled	4 - 5	8

T.W.Sadler. Langman's Medical Embryology, 1985

## Loote areng: pre- ja perinataalne periood

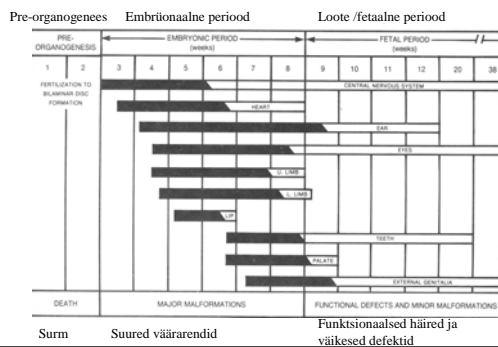
- **Prenataalne periood:** viljastumise momendist kuni indiviidi sünnini (280 päevane arengutsükkel)
- Toimub uue indiviidi areng vastavalt geneetilisele koodile ja ühiselise arengu tingimustele
- Sel perioodil toimuvad erakordselt kiired ja intensiivsed protsessid rakkude, kudede ja elundite tasemel
- **Antenataalne diagnostika oluline prenataalse perioodi patoloogiate väljalülitamiseks!** (blastopaatid, embriopaatid, fetopaatid)

## Perinataalne periood:

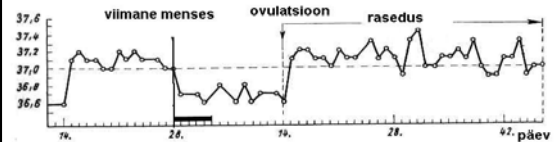
- Alates 22-st nädalast kuni 168 tundi peale sündi
  - varane fetaalne periood 16 – 24 nädalat
  - hiline fetaalne periood alates 25. nädalast
- Selle aja vältel toimub kolm põhilist ontogeneesi pöört:
  - loode saavutab eluvõimelisuse
  - loode adapteerub rasedusele ja sünnituse stressile
  - vastsündinu kohaneb üsavalise elu tingimustega
- Tähelepanu nõuavad patoloogiad mis põhjustavad loote või vastsündinu hukkumise või alandavad loote ja vastsündinu adaptatsioonivõimet rasedusele ja sünnitusele

## Loote väärarendite võimalikku kujunemise perioodid

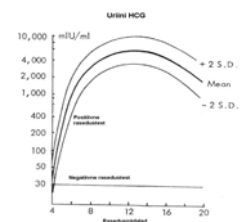
Sadler T.W. Langman's Medical Embryology 1985



## Raseduse diagnostika, basaaltemperatuur



- subjektiivsed sümptomid
- basaaltemperatuur
- uriini rasedustest
- seerumi hCG test
- objektiivsed sümptomid



## Normaalne rasedus

### Rasedusadaptatsioon I

- Hormoonide toime raseduse ajal:
  - östrogeenid: anaboolne, vee peetus, sidekoe kohevaks muutmine, veresoonte laienemine, hingamise tundlikkuse tõus
  - progesteron: silelihaste toonuse alanemine, temperatuuri tõus, hingamise süvenemine, isu muutus, anaboolne toime
  - kooriongonadotropiin: kollaskeha säilitamine, menses ärajäämine, raseduse diagnoosimine
  - platsentaarne laktogeen: anaboolne, lipolüütiline, insulinoenne, piimäärmete kasvu soodustav, piima tootmisele soodustav, erütropoetiline toime
- Kaal suureneb:
  - norm -11-14 kg

## Rasedusaegne kaaluiv

Raseduseelne BMI	Soovitav rasedusaegne kaaluiv üksiku loote korral (kg)	Soovitav rasedusaegne kaaluiv kaksikute korral (kg)	Kaaluiv peale 12. nädalat a. üksiku loote korral /nädalas b. kaksikraseduse korral /nädalas
BMI < 19,8	12-18 kg	18-23 kg	a. 0,5 kg b. 0,7 kg
BMI 19,8-26	11-16 kg	16-20 kg	a. 0,4 kg b. 0,7 kg
BMI 26-29	7-11 kg	11-16 kg	a. 0,3 kg b. 0,7 kg
BMI >29	7 kg	7-16 kg	

Position of the American Dietetic Association 2002

### Loote hingamisliigutused

- Loode teostab hingamisliigutusi alates 15.- st rasedusnädalast
- Hingamisliigutustele kulub ca 30 % ajast
- Hingamisliigutuste sagedus 30 – 90 x minutis

### Esimene ultraheliuuring 18. – 20. nädalal

- Loote seisu määramine
- Loote pea biparietaalne mõõt (BP)
- Loote reieluu pikkus (F)
- Lote kõhu ümbermõõt (AC)
- Platsenta asukoha määramine
- Loote südamegevuse hindamine

### Raseduse II pool – loote hüpfüüsi funktsionaalse aktiivsuse perioodid

- 20 – 25 näd
- 26 – 30 näd
- 31 – 35 näd
- 36 – 40 näd

### Normaalne rasedus Rasedusadaptatsioon II

#### Kardiovaskulaarne adaptatsioon

- veremaht tõuseb ca 1,5 l
- südame minutimaht tõuseb 4,5 – 6 l/min
- pulsisagedus tõuseb 70...85 l/min
- südame löögimaht tõuseb
- RR tõuseb (raseduse II poolel)
- keskmine RR konstantne
- venoosne rõhk tõuseb
- perifeerne vastupanu: algul langeb, raseduse lõpus kerge tõus
- organite verevarustus paraneb

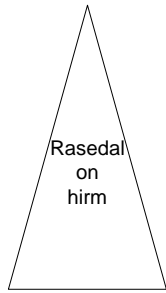
### Normaalne rasedus Rasedusadaptatsioon III

- **Neerud**
  - perfusioon tõuseb 30 - 50%
- **Emakas, platsenta**
  - perfusioon tõuseb 500 - 700 ml/min
  - vaskulaarne vastupanu langeb (spiraalarterite laienemine)
  - vaskulaarne adaptatsioon kestab kuni 18 - 22 nädalani
- **Teised elundid**
  - piimanäärmed - ettevalmistus laktatsiooniks
  - limaskestad, sidekude
- **Erütrotsüüdid, Hb**
  - Er arv tõuseb
  - plasma maht tõuseb
  - relatiivne rasedusaneemia
  - negatiivne rauabilanss
  - erütropoetiini tõus

### Normaalne rasedus Rasedusadaptatsioon IV

- **Hingamine**
  - minutimaht tõuseb 50
  - alveolaarne ventilatsioon tõuseb 70
  - üksikud hingetõmbed suurenevad
  - hingamise sagedus langeb
- **Mao-sooletrakt**
- **Nahk- ja sidekude**
- **Suguelundid**
- **Närvisüsteem**
- Rasedate jälgimine ja nõustamine

### Muutused psüühikas, raseda hirmud

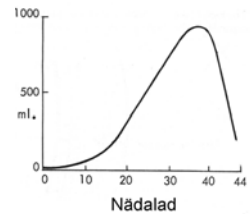


- "vanade" arstide ees
- noorte arstide ees
- ämmaemanda ees
- kardavad enda surma
- hirm kirurgiliste instrumentide ees
- kardavad narkoosi sh ravimeid
- kardavad valu
- hirm sünnituse ees
- hirm lapse tervise/väärarendite ees

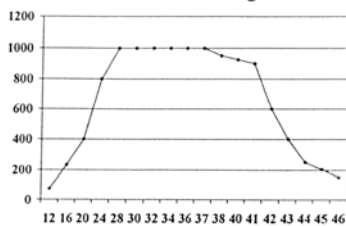
### Lootevesi ja selle hulk

- Loode produtseerib endale keskkonna ise
- Lootevee hulk oleneb raseduse suurusest, loote ja platsenta suurusest/kaalust
- Lootevesi "uueneb" iga 3 tunni järel

- Lootevee kogus on maksimaalne raseduse 36.-37.-ndal nädalal
- Raseduse lõpus/ terminiks lootevee hulk väheneb



### Lootevee füsioloogia



- lootevee hulk maksimaalne 36.- 37. nädalal
- lootevee koguse hälbed:
  - > 1,5 l – liigveesus (*polyhydramnion*)
  - < 500 ml vaegveesus (*oligohydramnion*)

### Lootevee füsioloogia

- Raseduse I trimestril ema/loote plasma isotooniline kontsentratsioon
- Raseduse II poolal lootevee osmolaarsus on ema seerumist madalam
- Urea ja kreatiniini kontsentratsioon on 2 - 3 korda kõrgem kui loote plasmas

### Loote uriini produktsioon

- Peamine lootevee allikas
- Termi lähedal ca 25% kehakaalust ööpäevas
- Neerude verevarustuse ja glomerulaarfiltratsiooni endokriinne kontroll (vasopressiin, aldosteroon, prostaglandiinid)
- Väheneb platsentaarse vaskulaarse puudulikkuse/loote distressi korral

### Lootevee neelamine

- Peamine lootevee resorptsiooni tee alates 18. nädalast (V kuu)
- Termi lähedal loode neelab 500 -1000 ml ööpäevas, valdavalt kiire une faasis
- Lootevee transmembraanne imendumine on tingitud osmolaarsest gradiendist loote plasma ja lootevee vahel

### Lootevee tähtsus

- Kaitseb nabaväät kompressiooni eest
- Kaitseb loodet traumade eest
- Tagab loote ühtlase temperatuuri
- Antibakteriaalne toime
- Võimaldab loote (hingamis)liigutusi
- Ekstratsellulaarse vedeliku ja toitainete allikas

### Müomeetriumi aktiivsust tõstavad

- $\alpha$ -retseptorid
- CRH-d  $\rightarrow$  prostaglandiin E2 tõus
- Oksütotsiin (loote/ema)  $\rightarrow$  tõuseb retseptorite arv ja suureneb hormooni vabanemine
- Progesteron/östrogeen suhe  $\downarrow\downarrow$  on sekundaarne, seotud loote kortisooli/follistatiini eritumisega

### Müomeetriumi aktiivsust langetavad

- $\beta$ -retseptorid
- HCG stimuleerib relaksiini vabanemist, viimane langetab oksütotsiini efekte
- Progesteron/östrogeen suhe  $\uparrow\uparrow$
- Oksütotsiini produktsiooni  $\downarrow$
- Prostaglandiini produktsiooni  $\downarrow$

### Emakakaela küpsust soodustavad

- Prostaglandiin E2
- Hüaluroonhappe sisalduse tõus, mis viib
- Glükoosamiinoglükaani  $\downarrow$  ja kollageeni fibronectiini - afiinsuse alanemine

### Emakakaela küpsuse hindamine *Bishopi skaala järgi*

Parameeter	Punktid			
	0	1	2	3
Emakakaela avatus (cm)	suletud	1 - 2	3 - 4	>5
Lühenemine (%)	0 - 30	40 - 50	60-70	$\geq 80$
Konsistents	jäk	keskmine	pehme	-
Positsioon	tagumine	tsentraalne	eesmine	-
Loote asetus spinaaltasapinnast (cm)	-3	-2	-1 või 0	all-pool

### Loote kilpnäärme ja neerupealiste aktiivsuse perioodid

#### Kortikoidide kõrge tase lootele on vajalik:

- steroidogeneesi tagamiseks platsental
- normaalseks adaptatsiooniks enne ja peale sündi
- harknäärme regressiooniks
- glükogeenivarude kuhjumiseks maksas
- loote kudede, eriti kopsude küpsemiseks (surfaktandi sünteesiks)

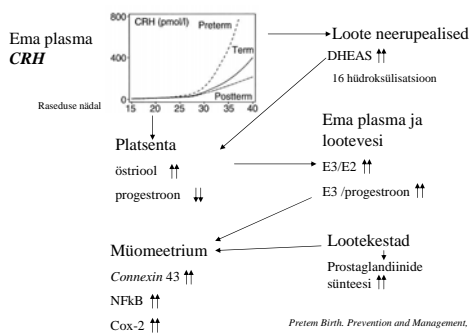
### Normaalne sünnitus

- WHO järgi on tegemist sünnitusega, kui rasedus on kestnud vähemalt 22 nädalat ja/või loote kaal on vähemalt 500 grammi
- Ajaline sünnitus (raseduse kestvus 37- 42 nädalat)
- 2/3 naistest sünnitab raseduse kestvuse korral 40 nädalat ±10 päeva
- Sünnituseks loetakse regulaarsete emakakontraktsioonide (tuhude) teket, mis viivad emakakaela avanemisele ja loote ning platsenta sündimisele

### Normaalne sünnituse vallandumine

- Sünnituse mehhanismi käivitamine selgitamisel
- Tegemist on hormonaalsete, neuraalsete ja mehhaaniliste tegurite interaktsioon - "Sünnitusdominandi" teke
- Platsenta kui raseduse "bioloogiline kell"
- Loote "küpsemine", loote CRH vabanemine
- Progesterooni produktsiooni ja tundlikkuse alanemine
- Oksütotsiini vabanemine
- Prostaglandiinide produktsiooni tõus
- Kaltsiumi juurdevool müotsüütidesse

### Platsentaarne CRH ja sünnitus(tegevuse) vallandumine



### Normaalne sünnitus - mõiste

- Üks loode
  - loote pikisus 99,5 %
  - loote asetus (I, II)
  - loote asetsuse teisend (eesmine, tagumine)
  - loote eesasetsev osa - pea (loote peaseis)

### Normaalne sünnitus

- Sünnitus loomulike sünnitusteede kaudu (*per vias naturales*)
- Sünnitusteel patoloogiata
  - luuline vaagen iseärasusteta (vaagnamõõdud normis)
  - pehmed sünnitusteel sobivad
  - lootepea ja vaagna sobivus (loode kui sünnituse objekt)

### Naise suguelundite anatoomia

- Luuline vaagen (*pelvis*)
  - suurvaagen ja väikevaagen
  - vaagna soolised iseärasused
  - väikevaagna tasapinnad:
    - sissepääsutasapind
    - laiusetasapind
    - kitsusetasapind
    - väljapääsutasapind

### Väikevaagna tasapindade mõõdud

Väikevaagna tasapinnad	pikkus cm		
	otsemõõt	ristimõõt	põikimõõt
Sisepääsu-tasapind	11,0	13,0	12,0
Laiuse-tasapind	12,5	12,5-13,0	13,0
Kitsuse-tasapind	11,0	10,5	-
Väljapääsu-tasapind	9,5 -11,5	11,5	-

- vaagna juhtjoon; - vaagnakalle 55-60 kraadi

### Vaagnapõhjelihased

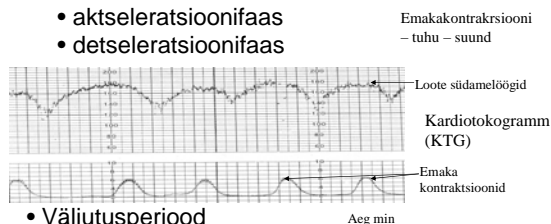
- Süvakihi:
  - *M. levator ani*
  - *M. coccygeus*
- Keskkiht:
  - *M. transversus perinei profundus*
  - *M. sphincter ani*
- Pindkiht:
  - *M. sphincter ani externus*
  - *M. transversus perinei superficialis*
  - *M. ischiocavernosus*
  - *M. bulbospongiosus*

Loode kui sünnitusobjekt, oluline on vaagna ja loote pea anatoomiline ja funktsionaalne sobivus

### Normaalne sünnitus

#### Sünnituse perioodid

- Avanemisperiood
  - latentne faas
  - aktseleeratsioonifaas
  - detseleeratsioonifaas



- Väljutusperiood
- Pärastmiste e. platsentaarperiood

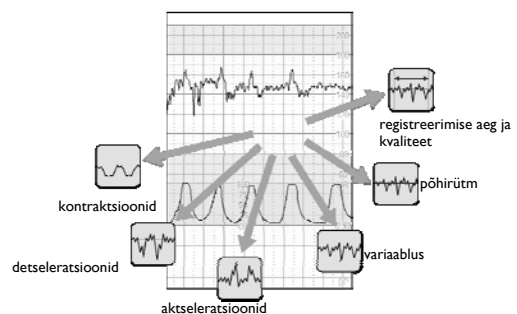
### Sünnituse perioodid

Sünnituse periood	Emakakaela avatus	Tuhud/20 min
Avanemisperioodi latentne faas	1 - 3(4) cm	1 - 3
Avanemisperioodi aktseleeratsioonifaas	5 - 7 cm	6 -10
Avanemisperioodi detseleeratsioonifaas	8 - 9 cm	8 -15
Väljutusperiood	10 cm	9 -15

#### Perioodide ajalised kriteeriumid

Sünnituse periood	O-PARA esmasünnitaja			M-PARA korduvsünnitaja		
	Min.	Keskm.	Max.	Min.	Keskm.	Max.
Avanemisperioodi latentne faas	-	12	20	-	8	14
•kestvus tundides (h)						
Avanemisperiood:						
•aktiivses faasis emakakaela avanemise kiirus cm/h	1,2	-	10	1,5	-	5
•passiivse faasi kestvus tundides (h)	-	1,5	3	-	-	1
Väljutusperiood:						
•loote laskumise kiirus cm/h	1	3	5	2,5	-	10
•perioodi kestvus tundides	-	1,5	2	-	1	1,5
Pärastmiste periood:						
•perioodi kestvus minutites (min.)		20	30	-	20	30

### Normaalne sünnitus – kardiotokograafia (KTG) hindamine



Loote seisundi hindamine ja ST analüüs, Neoventa 2009

### Naise suguelundite innervatsioon

- Sümpaatilised närvikiud peamiselt:
  - *plexus solaris*
  - *plexus hypogastricus*
- Emakakaela innervatsioon peamiselt parasümpaatilise n/s poolt:
  - *plexus pelvicus*

### Normaalne sünnitus

- Verekaotus normi piires - 0,5-0.7% sünnitaja kehakaalust
- Normaalne sünnitus lõpeb elusa, asfüksiata (Apgari skoor 7-10 palli 1 min. järel; 8-10 palli 5 min. järel) lapse sünniga
- Normaalse sünnituse korral ema ja lapse adaptatsioon sünnitusjärgselt normis
- Platsenta sünnib spontaanselt keskmiselt 14 minutit peale lapse sündi

### Nabavädi happe-alus tasakaal

	Artery	Vein
<b>pH</b>	<b>7.05–7.38</b>	<b>7.17–7.48</b>
<b>PCO<sub>2</sub> (kPa)</b>	<b>4.9–10.7</b>	<b>3.5–7.9</b>
<b>BDecf (mmol/l)</b>	<b>-2.5–10.0</b>	<b>-1.0–9.0</b>

Loote seisundi hindamine ja ST analüüs.  
Neoventa 2009

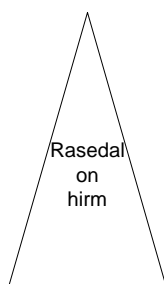
## Riskirasedus Patoloogiline sünnitus

Dotsent Kadri Matt  
Naistekliinik  
9.september 2010

### Rasedus saabub ootamatult....

- Rasedus on "ime"
- Rasedus saabub ootamatult?!
- Enamus lapsi "sünnib armastusest"
- Rasedus on naise organismi füsioloogiline seisund
- Tervel naisel kulgeb rasedus normaalselt ja sünnib terve laps

### Raseda hirmud



- "vanade" arstide ees
- noorte arstide ees
- ämmaemanda ees
- kardavad enda surma
- hirm kirurgiliste instrumentide ees
- kardavad narkoosi sh ravimeid
- kardavad valu
- hirm sünnituse ees
- hirm lapse tervise/väärarendite ees

### Arsti hirmud!?

- Riskirasedad on rasedad, kelle anamneesi või käesoleva raseduse kulgu arvestades võib oodata kõrgeenenud riski ema või lapse elule või tervisele
- "riski – rase"
- "riski – loode"
- "riski – sünnitus"

### Raseduse ja sünnituse sagedasemad tüsistused 2001 – 2005

Berg CJ, MacKay AP, Atlanta 2009

• Veritusus		Tartu 2008
<i>ante partum</i>	1,6%	
<i>post partum</i>	2,6%	
• Preeklampsia ja eklampsia	3,4%	
raske preeklampsia	0,9%	
<i>eclampsia</i>	< 0,1%	3 juhtu (0,1%)
• Transitorne hüpertensioon	3,1%	
• Sünnitusabi trauma		
III-IV järgu latseratsioon	3,3%	
IV järgu latseratsioon	0,8%	
teised obstetrilised traumad	4,1%	
<i>ruptura uteri</i>	< 0,1%	3 juhtu (0,18%)

aastatel 2001-2005 183.431 hospitalisatsiooni ja  
19.986 sünnitust

### Raseduse ja sünnituse sagedasemad tüsistused 2001 – 2005

Berg CJ, MacKay AP, Atlanta 2009

• Infektsioon	
urogenitaaltrakti inf.	1,6%
koorioamniit	1,5%
teised infektsioonid	0,9%
palavikuline seisund	1,2%
raske puerpeeriumi inf.	0,5%
sepsis	< 0,1%
• Teised haigusseisundid	
gestatsioonidiabeet	3,9%
anesteesia tüsistused	0,4%
haavainfektsioon	0,3%
süvaveeni tromboos	< 0,1%
hepatogestoos	< 0,1%
kopsu/lootevee trombemboolia	andmed avaldamata
tserebrovaskulaarne kahjustus	< 0,1%

aastatel 2001-2005 183.431 hospitalisatsiooni ja  
19.986 sünnitust

## Raseduse ja sünnituse sagedasemad tüsistused 2001 – 2005

Berg CJ, MacKay AP, Atlanta 2009

		Tartu 2008
• Raseduseelsed haigused		
krooniline hüpertensioon	1,9%	
südamehaigused	1,0%	
astma	1,3%	
diabeet	0,8%	
neeruhaigused	0,1%	
• Teised raseduseelsed haigused	4,9%	
• <i>Sectio Caesarea</i>	28,3%	21,1%
• ilma haigestumiseta + <i>Sectio Caesarea</i>	31,6%	
• Haigestumine + <i>Sectio Caesarea</i>	48,5%	44 %

Atlantas aastatel 2001-2005 183.431 hospitalisatsiooni  
19.986 sünnitust  
Tartus 2008 2264 sünnitust, sündis 2325 last;  
perinataalne suremus 9,5 promilli

## Riskirasedus anamneesi alusel I

Risk selgub

### 1. Anamneesi alusel ~35% rasedatest

- esmassünnitajad vanuses < 18 ja > 35 eluaasta
- korduvrasedad/sünnitajad vanuses >40 a
- paljusünnitanud naised (>4 sünnituse)
- menstruaal- ja reproduktiivse funktsiooni häiretega patsiendid
  - viljatuse ravi/ IVF - järgne rasedus
  - habituaalsete abortide, enneaegse sünnituse järgne rasedus
  - emaka väärarenditega, emakaoperatsiooni läbi teinud naised
  - korduvate günekoloogiliste põletikega patsiendid

## Riskirasedus anamneesi alusel II

### 2. Eelmiste raseduste/sünnituste sünnituste patoloogilist kulgu arvestades:

- sünnituse induktsioon/stimulatsioon
- operatiivne sünnitus; emaka ruptuur; armiga emakas
- feto-platsentaarne puudulikkus; platsenta kinnitumise/irdumise häired
- raske preeklampsia, eklampsia; trombo-emboolia
- väärarendiga, sünnikahjustustega lapse sünd/ surnultsünd
- ülekaalulise/makrosoomse (> 4000 g) või alakaalulise lapse sünd
- mitmikud

## Riskirasedus anamneesi alusel III

### 3. Vanemate rasked üldhaigused/kahjulikud harjumused

- neerude-, maksa-, südame-veresoonkonna-, psüühika- haigused,
- suhkurdiabeet/rasvumine,
- autoimmuunhaigused/ trombofiilid jne)
- koormatud pärilikkuse anamnees
- "stress- rasedus"
- madal sotsiaalne staatus
- suitsetamine, alkoholism, narkootikumide tarvitamine

## Riskirasedus käesoleva raseduse kulu alusel I

(~35 % rasedustest)

- rasedusaegne hüpertensioon/preeklampsia
- rasedusaneemia
- gestatsioonidiabeet
- veritsus emakast
- Rh - sensibilisatsioon
- loote kasvupeetus/makrosoomia, loote arenguanomaalia
- ähvardav enneaegsus; raseduse ülekandlus
- loote risti/põikiseis
- mitmikrasedus

## Loote ohutegurite hindamine

Fundamental of Obstetrics & Gynaecology, 1999

Põhjused	Riski tase
- eelmine laps madala sünnikaluga (<2500g), surnultsünd või varane neonataalne surm	1
- RR > 140/90 mmHg	1
- neeruhaigus, korduv uroinfektsioon	1
- veritsus käesoleva raseduse ajal	1
- kaaluive > 500 g nädalas peale 20.nädalat	1
- kõhu ümbermõõdu kasvu puudumine	1
- suitsetamine	2
- emakapõhja ( <i>fundus</i> ) kasvu puudumine	2

**Kui skoor >4 – tegemist loote kõrge riskiga!**

### Loote kasvupeetuse riskitegurid

- **Emapoolsed põhjused**

hüpertensiivsed häired **60%**

ülekantud rasedus **5%**

ema haigused (söömishäired, neeru-  
haigused, raske aneemia) **5%**

- **Lootepoolsed põhjused** **10%**

väärarendid, infektsioon, mitmikrasedus

- **Teadmata põhjused** **20%**

Fundamental of Obstetrics & Gynaecology, 1999

### Loote makrosoomia ja riskid lootele

Vastsündinu kaal >4000 – 4500g

- Perinataalne asfüksia
- Loote surm
- *Meconium*’i aspiratsiooni sündroom
- Perinataalse suremuse tõus, kui vastsündinu kaal >4500g → >5000g

### Vastsündinu komplikatsioonid makrosoomia korral

- Õlgade düstokia 8 – 10%
- Sünnitusjärgsed komplikatsioonid
  - *IRDS* (neonataalne respiratoorne distress - sündroom)
  - neonataalne hüpoglükeemia
  - metaboolsed häired/”diabeet”
  - *Plexus brachialis*’e vigastus – *Erb Duchenne paralysis*

### Loote makrosoomia ja riskid emale

- Lootepea-vaagna düsproportsioon/*dysproportia feto-pelvica*
- *Debilitas dolorum* sageneb
- Preeklampsia sageneb
- *Ruptura perinei III-IV*
- Kusepõie trauma/uriini inkontinents
- Psühholoogiline trauma

### Loote hapnikupuudus

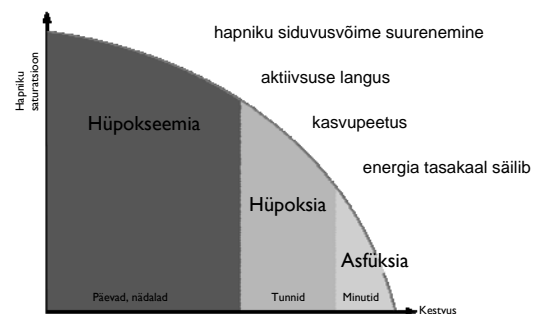
**Hüpokeemia**  
arteriaalses vereringes väheneb hapniku sisaldus

**Hüpoksia**  
perifeerses koes väheneb hapniku sisaldus

**Asfüksia**  
organismi hapnikupuudus, mille tõttu tekib aju ja südame kahjustus

Loote seisundi hindamine ja ST analüüs. Neoventa 2009

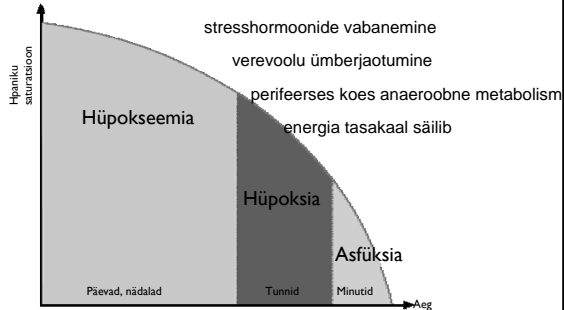
### Loote reaktsioon hüpokeemiale



Loote seisundi hindamine ja ST analüüs. neoventa 2009

## Loote reaktsioon hüpoksiale

Loote seisundi hindamine ja ST analüüs. neoventa 2009



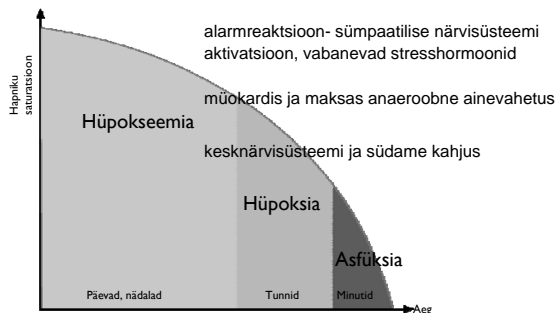
## Loote hüpoksia tagajärjed

- Apgari hinne madalam
- Nabaväädi vere pH langus
- Vastsündinul hüpoksiliste tüsistuste ilmumine – vastsündinu isheemilis -hüpoksiline entsefalopaatia e *HIE*

Loote seisundi hindamine ja ST analüüs. neoventa 2009

## Loote reaktsioon asfüksiale

Loote seisundi hindamine ja ST analüüs. neoventa 2009



## Loote surma põhjused I

### Emal süsteemsed haigused

- *diabetes mellitus*
- hüpertensioon/preeklampsia
- süsteemsed sidekoehaigused
- septitseemia
- teised platsenta hüperperfusiooniga seotud haigused, sealhulgas - loote arenguanomaaliad

Siiani kakasikud

## Loote surma põhjused II

### Lootepoolsed põhjused

- infektsioon: bakteriaalne, viiruslik
- loote hüdrops (*hydrops foetus*)
- nabaväädi patoloogia:
  - *prolapsus funiculi umbilicalis*
  - *thrombosis funiculi umbilicalis*
  - *strangulatio funiculi umbilicalis*
- loote metaboolsed häired

## Loote surma põhjused III

### Platsentaarse vaskulaarse puudulikkusega seotud

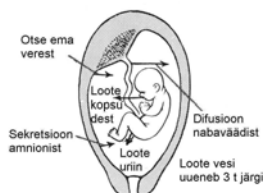
- loote kasvupeetus (<2500g)
- raseduse ülekanalus (alates 41+6)
- platsenta kinnitumise ja irdumise patoloogia
  - *placenta praevia*
  - *abruptio placentae*
  - *infarctus placentae*
  - *insertio velamentosa*
- mitmikrasedusega seotud riskid
  - kaksikult - kaksikule/ lootelt – emale transfusioonisündroom
- pärilikud häired
  - trombofiilid, antifosfolipiid-sündroom

Riskirasedad võivad muutuda riski-sünnitajateks!

## SÜNNITUSEELNE LOOTEVEE PUHKEMINE ENNEAEGNE LOOTEVEE PUHKEMINE

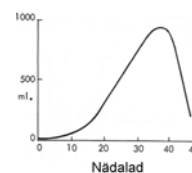
### Mõisted

- **Sünnituseelne lootevee puhkemine (PROM - Premature Rupture of Membranes)** - lootevee puhkemine enne terminit/sünnitust - peale 37. rasedusnädalat kuni 1 tund enne sünnitust
- **Enneaegne lootevee puhkemine (PPROM - Preterm Premature Rupture of Membranes)** - lootevee puhkemine raseduse 20/22. kuni 37. nädalani



- loode produtseerib endale keskkonna ise
- lootevee hulk oleneb raseduse suurusest, loote ja platsenta kaalust

- lootevesi uueneb iga 3 tunni järgi
- lootevee hulk maksimaalne 32. – 37. nädalal (ca 1000 ml)
- lootevee hulga patoloogia:  
>1,5 l – liigveesus (*polyhydramnion*)  
< 500 ml vaegveesus (*oligohydramnion*)



### Lootevee koguse hälbed

- *Oligohüdramnion* - e vaegveesuse sagedus ca 5%
- Varane *oligohüdramnion* – loote deformatsioon, loote hukkumine *in utero*
- II/III trimestril *oligohüdramnion* – nabaväadi kompressioon, intrauteriinne loote hukkumine

### Lootevee koguse hälbed

- *Oligohydramnion* - AFI (*amniotic fluid index*; lootevee indeks) < 5
  - raseduse I poolel lootevee leke või neerude anomaalia (*agenesis*), urotrakti obstruktsioon
  - II trimestril – normaalne tulemus kuni 25% juhtudest
  - II - III trimestril – platsentaarne vaskulaarne puudulikkus ja loote hüpokseemia/"distress"
  - 20% raseduse ülekandluse korral !

### Enneaegne lootevee puhkemine e **PPROM** - riskitegurid

- Anamneesis (eelmine) enneaegne sünnitus, **PPROM**
- Veritsused raseduse ajal
- Tservitsiit, vaginiit, bakteriaalne vaginosis – risk tõuseb 3-7 korda
- Rasedusaegne subkliiniline/äge infektsiooni tagajärjel  
( uroinfektsioon, sepsis, koorionamnioniit)
- Emakakaela õmblus, invasiivsed operatsioonid (*amniocentesis, cordocentesis*)
- Suitsetamine

### **PPROM**- riskid emale

- Sünnituse (latentse faasi) pikenemine
- 30% subkliiniline koorionamnioniit
- Induktsiooni/ stimulatsiooni vajadus sageneb
- Keisrilõikus/ *Sectio Caesarea* sageneb
- 4 - 7% *abruptio placentae praematura*, verejooks
- Sagedamini *retentio placentae, DIC*
- Emal 10% sünnitusjärgne endometriit
- Ema sepsis – oluline diagnostika ja kiire ravi!

### **PPROM** – riskid lootele

- Enneaegne sünnitus 30 - 40%
- 2 - 4% neonataalne sepsis (meningiit, pneumoonia, *NEK*-nekrootiline enterokoliit)
- Prolongeeritud **PPROM**-i korral – “neonataalne *oligohüdramnion*”
- Loote asendi-anomaaliad, nabavädi kompressioon
- Kopsude hüpoplaasia
- Loote kasvupeetus, distress, surm
- Loote/vastsündinu traumatism sageneb

### Proгноos lootele halvim

#### **PPROM**-i korral 13.- 25. nädalal

(kopsude kanalikulaarse arengu staadium)

- **loote kopsude hüpoplaasia** tõsisem probleem
- prognoos oleneb kopsukoe biopsia vastusest
- **elulemus** varieerub **12%** ( 16.-19. näd.)  
kuni **60%** (25.- 26.näd.)

#### **Loote kopsude hüpoplaasia > 90% letaalne, kui**

- raske *oligohüdramnion*  
(lootevee indeks < 2,0 cm)
- prolongeeritud **PPROM** (> 14 päeva)
- varane **PPROM** (< 25 nädala)

### Lootevee – indeks (**AFI**)

#### Positiivne:

- Lihtne
- Taaskorratav
- Semikvantitatiivne
- Täpsem kui ühe veetasku mõõtmine

#### Puudused:

- Väikese raseduse korral ei ole alati rakendatav
- Kaksikraseduse korral väärtus piiratud
- Ei korreleeru täpselt tegeliku lootevee kogusega

### **PPROM** ja loote seisundi hindamine

- Nonstress-test (**NST**) - KTG
- **Ultraheliuuring:**
  - lootevee indeks
  - loote hingamisliigutuste hindamine
  - looteliiigutuste hindamine
  - loote biofüüsiline profiil (**BFP**)
  - Doppler-uuring

### **PPROM – taktika oleneb**

- Raseduse kestvusest
- Loote kaalust ja seisust
- Infektsiooni olemasolust
- Loote kopsude küpsusest
- Loote seisundist
- Sonograafilise (*Doppler*) uuringu tulemustest

### **Sünnituseelne lootevee puhkemine e PROM**

- **Lootevee puhkemine peale 37 nädalat ( kuni 1 tund enne sünnitust)**
- “Pikk veeta periood” >18 tunni
- Sagedus ca 10 % rasedatest
  - 70% tekib spontaanne sünnitustegevus 24 tunni jooksul
  - 85% tekib spont. sünnitustegevus 48 tunni jooksul
  - 95% tekib spont. sünnitustegevus 72 tunni jooksul

### **PROM- taktika**

- Emakakaela avatuse/küpsuse hindamine
- Nabaväadi prolapsi väljalülitamine
- Näidustel (*GBS*-kandlus, koorioamniotiidi kahtlus, mekonialne lootevesi) bakt.külv emakakaelast, looteveest
- Kliiniline veri, CRV ( iga 24 tunni järel)
- Kehatemperatuuri ja pulsisageduse mõõtmine 3.- 6. tunni järel
- Võimalusel oodata spontaanse sünnitustegevuse vallandumist 12 - 24 tundi (18)
- Koorioamniotiidi diagnoosimisel rasedus lõpetada 6.-12. tunni jooksul
- Näidustel a/b ravi 48 tundi enne sünnitust, sünnituse ajal

### **SÜNNITUSE KULU HÄIRED EHK DÜSTOOKIAD**

- **Dystokia** – kreeka k. – raske sünnitus; patoloogiline sünnitus
- **Düstookiate esinemissagedus:**
  - avanemisperioodis:
    - 25% esmassünnitajatest,
    - 10% – 15% korduvsünnitajatest
  - väljutusperioodis
    - 10% esmassünnitajatest,
    - 5% korduvsünnitajatest

### **Sünnituse kulu häired**

- **Düstookia põhjused:**
  - sünnitusjõudude anomaaliad (*abnormalitates vigoris laborum*) –  
**emaka/emakakaela düstookia**
  - loote pea (eesasetseva osa) ja vaagna sobimatus (*dysproportio fetopelvica*) –  
**vaagna düstookia**
  - loote pea seadumise või hoiaku anomaaliad –  
**loote düstookia**

### **Emaka düstookia - väljendusviisid**

- Primaarne sünnitustegevuse nõrkus e primaarne emaka düstookia
- Sekundaarne sünnitustegevuse nõrkus e sekundaarne emaka düstookia
- Koordineerimatu/düskordineeritud sünnitustegevus
- Emakakaela düstookia
- Loote õlgade düstookia

## Emaka düstookia

### Latentse faasi pikenemine:

esmassünnitajal > 20 tunni

korduvsünnitajal > 14 tunni

- Esinevad pika intervalliga või ebaregulaarsed emakakontraktsioonid
- Emakakaela avatus on < kui 2-3 cm
- Emakakael ei ole lamenenud; ei toimu normipärast üleminekut sünnituse aktiivsesse faasi

## Emaka düstookia – avanemisperioodi häired

### Primaarne sünnitustegevuse nõrkus-aktiivse faasi pikenemine

(*dystokia uteri primaria, debilitas dolorum primaria*)

- Normi korral emakakaela avanemise kiirus 1,2 – 1,5 cm tunnis; lootepea laskumine kiirusega 1-2 cm/h)
- **Primaarse s/t nõrkuse korral:**
  - alates emakakaela avatusest 3-(5) cm emakakael avaneb järgneva 4 tunni jooksul aeglasemalt kui 0,5 cm tunnis
  - kliiniliselt väljendub madala amplituudiga harvades emakakontraktsioonidena/ emaka inertsusena

## Primaarse sünnitustegevuse nõrkuse põhjused, taktika

- Varane, liiga tugev valutustamine
- Väsinud, stressis sünnitaja
- Prolongeeritud rasedus
- Vaegveesus (*oligohydramnion*), liigveesus (*polyhydramnion*)
- Mitmikrasedus
- Enneaegne sünnitus ja või ebasünnitus!
- Taktika:
  - oodata ravimi(te) toime möödumist
  - anda puhkust
  - *amniotomia seu ootomia* (liigveesuse korral)
  - sünnitustegevuse induktsioon

## Emaka düstookia – avanemisperioodi häired

### Sekundaarne sünnitustegevuse nõrkus – (*dystokia uteri secundaria, debilitas dolorum secundaria*)

- **Avanemisperioodi pikenemine-** esialgselt normaalselt kulgenud sünnituse aktiivses faasis tekib emakakaela avanemise aeglustumine või seiskumine 2 tundi või kauem
  - põhjuseks võivad olla emakalihase düsfunktsioon, liigveesus, emaka infektsioon, lootepea ja vaagna sobimatus, stimulatsioonile allumatus, väsinud sünnitaja
  - vajalik on sünnitustegevuse stimulatsioon, juhul kui emakakaela jätkuvat avanemist ei toimu 2 – 4 tunni jooksul, on näidustus sünnituse operatiivseks lõpetamiseks

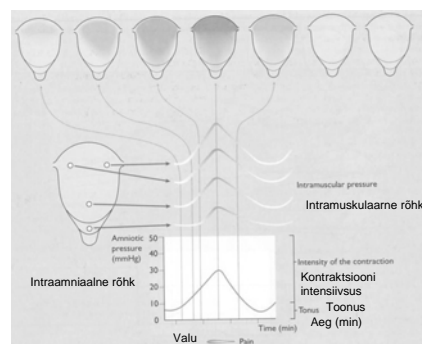
## Emaka düstookia –avanemisperioodi häired

### Kombineeritud düstookia/ düskoordineeritud sünnitustegevus

(*actio uteri incoordinata*)

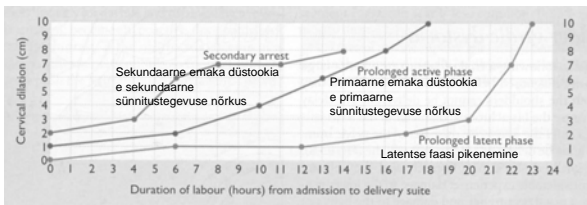
- Emakakaela avanemise peetumine düskoordineeritud sünnitustegevuse tõttu (ei avane > 4 – 6 cm)
- Tegemist on emaka hüpertooniliste, ebaefektiivsete, väga valulike emaka kokkutõmmetega, mis ei vii emakakaela avanemiseni
- Põhjuseks sünnituse induktsioon ebaküpse kaela korral, loote eesasetseva osa ja vaagna sobimatus
- Emakakaela düstookia – *dystocia colli uteri*

## Emaka düstookia (hüpoaktiivsus)



Derek Llewellyn-Jones. *Obstetrics and Gynecology.*

## Emaka düstokia avanemisperiodis – primaarne ja sekundaarne sünnitustegevuse nõrkus

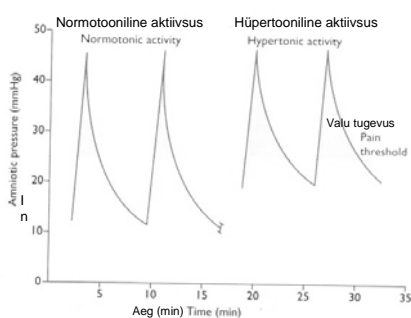


Derek Llewellyn-Jones. *Obstetrics and Gynecology.*

## Düskoordineeritud sünnitustegevus, emakakaela düstokia - taktika

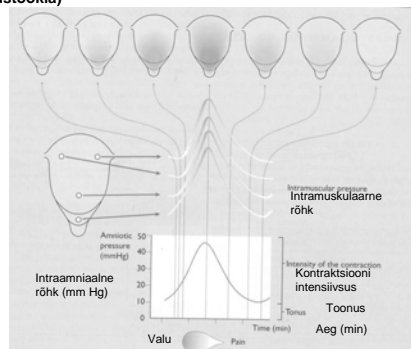
- Hüpertoonilised kontraktsioonid väsitavad nii ema kui loodet
- Võib tekkida oht emaka ruptuuriks ja loote hüpooksiaks
- Võib kujuneda sekundaarne sünnitustegevuse ja/või väljatusjõudude nõrkus
- Olukorra lahendamiseks kupeerida sünnitustegevus kasutades lõõgastajaid/tokolüüsi, valuvaigisteid või rahusteid ("medikamentoosne puhkus/uni")
- Sünnitustegevuse stimulatsioon on keelatud!
- Juhul, kui sünnitust edasi lükata ei õnnestu, lõpetada rasedus keisrilõikuse teel

## Emaka düstokia – düskordinaatsioon/hüperaktiivsus



Derek Llewellyn-Jones. *Obstetrics and Gynecology.*

## Emaka alumise segmendi – emakakaela - hüperaktiivsus (düstokia)



Derek Llewellyn-Jones. *Obstetrics and Gynecology.*

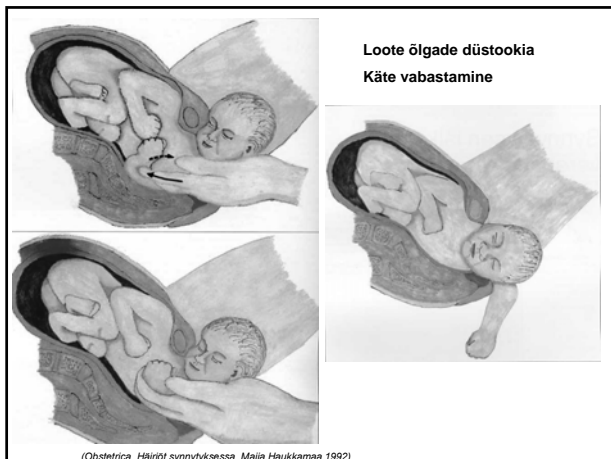
## Emaka düstokia – väljatusperioodi pikenedamine

- **Esineb väljatusperioodi pikenedamine/väljatusjõudude nõrkus**
  - loote eesasetsev osa (pea) laskumine sünnituskanaalis aeglasemalt kui 1 – 2 cm tunnis;
  - loote eesasetsev osa (pea) püsib vaagna kitsuses > 1-2 tundi
- sagedasemaks põhjuseks on loote pea ja vaagna sobimatus – sellisel juhul tuleb rasedus lõpetada keisrilõikuse teel
- presside e väituste nõrkusest tingitud lootepea laskumise häire korral rakendatakse sünnitustegevuse stimulatsiooni või lõpetatakse sünnitus vaakumekstraktsiooni või sünnitusabi tangide abil

## Loote õlgade düstokia

### • Definiitsioon

Õlgade düstokia on seisund, kui loote keha ei sünni spontaanselt presside abil 60 sekundi jooksul peale lootepea sündi või järgmise pressiga



## Õlgade düstookia olemus

- Loote õlgade vale sättumuse ja/või suuruse (loote biakromiaalse diameetri) ja vaagna sissepääsutasapinna mõõtmete sobimatus, mille tagajärjel loote eesmine õlg takerdub **sümfüüsi** taha
- Õlgade düstookia on **luude vaheline** düsproportsioon

## Õlgade düstookia antenataalsed riskitegurid I

- **Emapoolsed**
  - diabeet
  - suur rasedusaegne kaaluüve
  - ema kõrge BMI
  - ema lühike kasv
  - emaka anomaaliad
  - paljusünnitanud naine

## Õlgade düstookia antenataalsed riskitegurid II

- **Lootepoolsed**
  - loote makrosoomia
  - ~19 – 20% ÕD kui 4500 g ja enam
  - perinataalne loote distress
  - loote skeleti, jm. anomaaliad
  - nabaväadi lühidus, keerdumised

## Õlgade düstookia riskitegurid III

- **Sünnitusaegsed**
  - induksioonid, stimulatsioonid
  - sünnitustegevuse dýskordinatsioon
  - pikaleveninud või väga kiire väljutusperiood
  - operatiivne vaginaalne (vaakum, tangid) sünnitus

**Kordub 10 – 15% juhtudest!**

## Õlgade düstookia tagajärjed I

### Lootele

- *Plexus brachialis* e vigastus → *Erb* i parees
- Luumurrud
  - Rangluu murrud ca 10% juhtudest
  - Õlavarreluu murrud 4%
- Muljumised – tekivad põhiliselt spontaanselt, kui loode surutakse sünnitusjõudude poolt vastu luulist vaagnat
- Perinataalne hüpoksia

## Õlgade düstokia tagajärjed II Loote hüpoksia

- Kui loode ei sünni 5.- 8. (10) minuti jooksul, on pöördumatu ajukahjustus tõenäoline

Wood 1973.a. lootevere pH väheneb 0,04 ü/min

pH 7,2 → 7,0 5 minuti jooksul

**Põhjus – nabaväädi kompressioon!**

## Õlgade düstokia tagajärjed III

### Emale

- 25% emaka hüpotoonia või suur verekaotus rebenditest
- pehmete kudede rebendid
- emaka rebend
- sümfüüsi rebend
- *n. femoralis lateralis* e vigastus
- kusepõie atoonia

## Sünnituse induksioon- mõisted

- **Sünnituse induksioon** (esilekutsumine) – plaaniline medikamentoosne ja/või mittemedikamentoosne sünnituse esilekutsumine enne spontaanse sünnitustegevuse algust
- **Emakakaela sünnitusvalmidus** ("küpsus") – emakakaela palpatoorne hindamine pallides **Bishopi** skaalas  
- emakakaela sünnitusvalmidust peetakse üheks oluliseks sünnituse induksiooni õnnestumise kriteeriumiks

### Emakakaela valmiduse hindamine Bishopi järgi

(on subjektiivne näitaja)

Modifitseeritud Bishopi skaala (Chamberlain. BMJ 1999;318:995-998)

Bishopi modifikatsioon	0	1	2	3
Emakakaela pikkus cm	>2	1-2	>1	Lamenenud
avatus cm	0	1-2	3-4	≥5
konsistents	Tihke	Keskmine	Pehme	-
asetus	Sakraalselt	Medio-sakraalselt	Tsentraalselt	-
eesasetseva osa asukoht	-3	-2	-1/0	+1/+2

Emakakaela valmidus halb (ebaküps) < 4 palli  
Keskmine sünnitusvalmidus 5 - 8 palli,  
Hea sünnitusvalmidus ("küps" emakakael) 8 palli

## Sünnituse induksioon - mõisted

- **Emaka hüperstimulatsioon** – kui esineb viis või enam emaka kontraktsiooni 10 minuti jooksul (viimase 20 min. jooksul) või emakakontraktsioonid kestavad > 90 sek. (hüpertoonus)  
  
- hüperstimulatsiooniga võivad kaasneda loote hüpoksia, sünnitustegevuse düskoordinaatsioon ja emakakaela düstokia, platsenta enneaegne irdumine, emaka ruptuur

## Sünnituse induksiooni näidustused I

- **Induksioon on näidustatud:**
  - kui raseduse lõpetamine vaginaalsel teel on ema või loote tervise huvides näidustatud
  - kui induksiooni eeldatav kasu ületab raseduse jätkamisega või induksiooniga kaasneda võivaid riske
- **Sünnituse induksiooni näidustused ei ole absoluutsed**
- **Arvestada tuleb individuaalseid näidustusi/vastunäidustusi**

### Induktsiooni näidustused II

- Ülekantud rasedus (*Graviditas serotinus*)
  - vajadusel (emakakaela valmiduse olemasolul) võib alustada 41. nädalal
- Diabeedi ja gestatsioonidiabeediga rasedad
  - kompenseeritud diabeedi korral induksioon 38.-40.-nädalal
  - loote makrosoomia kahtlusel (loote kaal > 2SD) induksioon 38.-40. nädalal

### Induktsiooni näidustused III

- Puhkenud lootevesi (*PROM, PPROM*):
  - induksiooni alustada 18. – 24 tunni möödudes
  - infektsiooni profülaktika 12. tunni möödudes
- **PPROM 34. - 37.nädalal**
  - induksioon parem kui äraootav taktika!
  - vajalik emakakaela küpsuse saavutamine
  - loote "kopsude küpsetamine" ei ole vajalik
  - antibakteriaalset profülaktikat alustada kohe
- **PPROM enne 34. nädalat**
  - parem on äraootav taktika
  - loote "kopsude küpsetamiseks" tokolüüs ja  $\beta$ -methazon
  - induksioon näidustustel 48. -72. tunni möödudes.

### Sünnituse induksiooni emapoolsed näidustused

- Ema tervise halvenemine (süvenev südame/,neeruhaigus, kopsuhaigus, hüpertensioon, autoimmuunhaigused, pahaloomulised kasvaja, diabeet, psüühikahäired, rasedusroidumus jne)
- Preeklampsia
- Intrahepaatiline kolestaas
- Koorioamniioniit

### Sünnituse induksiooni lootepoolsed näidustused

- Loote kasvupeetus (*IUGR*)
- Rh – isoimmunisatsioon
- Intrauteriinne infektsioon
- Vaegveesus (*oligo/anhydramnion*), lootevee indeks < 5
- Antenataalne loote hukkumine või eluks sobimatu väärarend (soovitavalt enne 22.rasedusnädalat)

### Sünnituse induksiooniks on vajalik...

- Korrektselt määratud raseduse suurus
- Naise nõustamine ja nõusolek
- Induktsioon toimub statsionaaris
- Enne induksiooni tehakse vaginaalne järelevaatus, loote seisundi hindamiseks KTG
- Induktsiooni käigus jälgitakse emaka kontraktsioone ja loote südamelööke. KTG korratakse 2 - 3 tunni järel avanemisperioodis
  - komplitseeritud juhtudel pidev KTG ja STAN analüüs

### Induktsiooni absoluutsed vastunäidustused

- Eelnev keisrilõige korporaalse või "T"-kujulise lõikega
- Eelnev *myomectomia* või *hysterotomia*, kus emakaõõs oli avatud
- Emaka ruptuur anamneesis
- Loote risti - ja põikiseis
- Platsenta eesasetsus (*placenta praevia totalis/partialis*)
- *Vasa praevia*
- Emakakaela pahaloomuline/ invasiivne kasvaja
- Luulise vaagna deformatsioon

## Induktsiooni suhtelised vastunäidustused

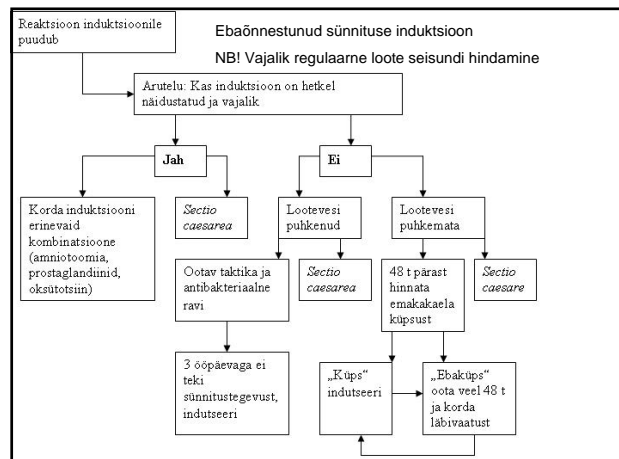
- Emakakaela küpsus < 4 palli *Bishopi* järgi
- Loote eesasetsev osa liikuv
- Loote makrosoomia, loote-vaagna disproportsiooni kahtlus
- UH-s loote oletatav kaal > 4500 g
- Emaka ülevenitus (väljendunud *polyhydramnion*, kaksikrasedus)
- Loote tuharseis
- Armiga emakas ja loote makrosoomia (OLM > 4000 g)
- Loote distress

## Sünnituse induktsioonimeetodid

- Medikamentoossed preparaadid
  - Misoprostool (*Cytotec*), sünteetiline prostaglandiin E1 analoog, 25 – 100 µg peroraalselt/sublinguaalselt/intravaginaalselt
  - Dinoprostoon - prostaglandiin E2 geelina 2 mg intravaginaalselt
  - Dinoprostoon (PE2) intravenoosselt 0,1-0,5 µg/min, maksimaalselt 4 µg min
  - Oksütotsiin intravenoosselt 1mU/h (1ml oksütotsiini lahust/min (30 TÜ oksütotsiini 500 ml füsiol. Lahuses)
- Mehhaanilised meetodid
  - *amniotomia*- looteveepõie kunstlik avamine
  - emakakaela venitamine ja lootepõie separeerimine digitaalselt

## Induktsiooniga kaasnevad riskid

- Suurenenud tõenäosus keisrilõikeks
- Hüperstimulatsiooni oht
- Emaka ruptuuri oht
- Nabaväadi prolaps *amniotomia* korral
- Risk platsenta enneaegseks irdumiseks
- Risk enneaegse/ebaküpse lapse sünniks (nn.artefitsiaalne ennesegsus)
- Sünnitusjärgse verejooksu risk



## ENNEAEGNE SÜNNITUS KOORIOAMNIONIIT ENNEAEGNE LOOTEVEE PUHKEMINE

Dotsent KADRI MATT  
TÜ Naistekliinik  
10.september 2010

## ENNEAEGNE SÜNNITUS - ES

o sünnitus enne 37 nädalat e gestatsiooniaeg vähem kui 259 päeva

o WHO gestatsiooniaeg 22 – 37 nädalat, loode massiga vähemalt 500g

Tütarlaps, 224 grammi

## Mõisted

- enneaegne laps i *premature infant, low birth weight newborn*, alakaaluline vastsündinu/ laps, kes sündides kaalub vähem kui 2500g, enne 37.rasedusnädalat sündinu
- alakaaluline enneaegne laps - looteperioodi kasvuhäire tagajärjel alakaaluline vastsündinu, laps, kelle sünnikaal on väikeseks prognoositud raseduse jälgimise ajal
- alakaaluline i *small for date*, vastsündinu, kelle sünnikaal on väiksem kui 90 protsendil samaealistel vililastel
- vastsündinu la *neonatus, neonate, newborn* – laps, kelle sünnist on möödunud vähem kui 28 ööpäeva

Meditsiinisõnastik

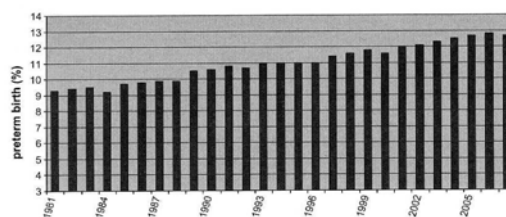
## ENNEAEGSE SÜNNITUSE (ES) GLOBAALNE TÄHTSUS

- maailmas enneaegsuse sagedus 9,6% (12,9 milj beebit)
- 28% vastsündinu surmadest maailmas (4 milj aastas) on põhjustatud enneaegsusest
- enneaegseid sünnitusi kõige enam Aafrikas (11,9%) ja Põhja –Ameerikas
- Euroopas ES sagedus 5,5% - 11,4% (keskmiselt 7,1%)
- Eestis enneaegsete sünnituste arv vähenes 6,6% 5,5% (1999 – 2002)
- erinevuse ES sageduses erinevates maades või rassistes võib olla seotud keskkonna stressorite ja geneetilise eelsoodumuse erinevustega

## ENNEAEGSE SÜNNITUSE EPIDEMIOLOOGIA

- vaatamata kaasaegsele/tokolüütilisele ravile ES sagedus viimase 20 a jooksul on tõusnud kõikides maades
- ES sagenemise peamised põhjused:
  - ART (Abistava Reproduktsiooni Tehnoloogiad)
  - mitmikute sündide sagenemine
  - > 35 a vanuste sünnitajate osakaalu tõus
  - muutused kliinilises sünnitusabis
- majanduslike, psühholoogiliste, sotsiaalsete kulutuste suurenemine
- ühe enneaegse sünnituse maksumus Euroopas 26.200 EURO t

## ENNEAEGSE SÜNNITUSE EPIDEMIOLOOGIA USA-s



Preterm Birth. Prevention and Management, 2010.

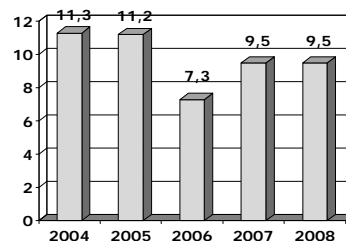
## Tartu Ülikooli Naistekliinik 2008 statistika

- **sünnitusi 2264**
- sündis 2325 last
  - kolmikuid 1 komplekt
  - kaksikuid 57 paari
- **enneaegseid sünnitusi 187 (8,2%)**

Dr. Fred Kirss

## Tartu Ülikooli Naistekliinik 2008 Perinataalne suremus -21 juhtu

- **perinataalne suremus 9,5 ‰**  
– intranataalne suremus 0



Dr. Fred Kirss

## Tartu Ülikooli Naistekliinik 2008 Antenataalsed surmajuhtumid – 12 juhtu

- 5 ajalist (37+2 kuni 39+5)
  - 3-l nabaväadi- või platsenta anomaalia
  - 2-l parvoviirusinfektsioon
- **7 enneaegsed**
  - 1 põhjus ebaselge (27+1)
  - 1 parvoviirusinfektsioon (30+6)
  - 1 platsentaarne hematoom, loote hüpotroofia (33+1)
  - 1 platsentas villiit ja värske infarkt (35+6)
  - 1 AFS, raske preeklampsia, loote hüpotroofia (25+0)
  - 2-l ühe kaksiku hukkumine, mõlemal loote hüpotroofia, ühel ka CMV infektsioon (27+2; 34+0)

Dr. Fred Kirss

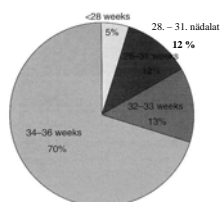
## Tartu Ülikooli naistekliinik 2008 Postnataalne suremus – 9 juhtu

- **kõik enneaegsed**
- **mitmikuid 6**
- 2-l juhul gestatsiooniaeg 29 - 30 nädalat
  - mõlemal väärarend
  - kõristenoos kõrikõhre kondroomist
  - hüdrops, vesi- ja õhkrind
- 7-l juhul gestatsiooniaeg 22 - 25 nädalat
  - 4 sepsis
  - 3 juhul IVH 4. aste

Dr. Fred Kirss

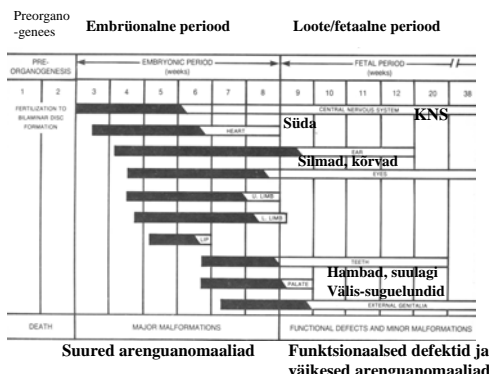
## ENNEAESETE SÜNNITUSTE SAGEDUS GESTATSIOONIAJAST OLENEVALT

- < 28 nädala – *extremely preterm*; erakordselt enneaegne
- 28 – 31 nädalat – *very preterm*; väga enneaegne
- 32 – 33 nädalat – *moderately preterm*; mõõdukalt enneaegne
- 34 - 36 nädalat – *late preterm*; hiline enneaegne



Enneaegsete sünnituste sagedus USA-s

## LOOTE AREGNUPERIOODID



OGRANID	Diferentseerumine	Lõplik formeerumine
Seljaaju	3-4 nädalat	20 nädalat
Aju	3	28
Silmad	3	20 - 24
Haistmissüsteem	4 - 5	8
Kuulmiselundid	3 - 4	24 - 28
Hingamiselundid	5	24 - 28
Süda	3	6
Seedesüsteem	3	24
Maks	3 - 4	12
Neerud	4 - 5	12
Genitaalid	5	7
Nägu	3 - 4	8
Huuled	4 - 5	8

Loote arenguperioodid – lõplik formeerumine

## ENNEAEGSE SÜNNITUSE JAOTUS

- spontaanne/iseeneslik enneaegne sünnitus 45%
- ES ema/lootepoolsetel näidustustel 30%
- enneaegne lootevee puhkemine/ *PPROM* (*Premature Rupture of Membranes*) ja ES 25%

## SÜNNITUSABI KÜSIMUSED?

- enneaegse sünnituse diagnostika
- raseduse ja sünnituse juhtimine (kodune monitooring, tokolüüsi kestvus ja efektiivsus)
- infektsiooni “ äratundmine “
- kortikoid- ja antibakteriaalne profülaktika ja ravi?
- enneaegne lootevee puhkemine (*PPROM*)– kui kaua prolungeerida rasedust?

## ENNEAEGSE SÜNNITUSE MÕISTE

- gestatsiooniaeg 22.–37. nädalat
- enneaegne sünnitustegevus
  - sünnitustuhud/valud iga 6 – 8 min. järel
  - kontraktsiooni ajal emaka siserõhu tõus vähemalt 30. – 40. mm/Hg
  - muutused emakakaelas e “küpsus”
    - Bishop > = 4 palli:
    - emakakaela lühenemine > 50 %
    - emakakaela sisesuudme avatus > = 2,0 cm
- enneaegne lootevee puhkemine (*PPROM*)

## ENNEAEGSE SÜNNITUSE ETIOLOOGIA

- 50 % põhjus teadmata
- 20 - 30 % lootemuna/lootepoolsed põhjused
- 30% emapoolsed põhjused
  - reproduktiivkäitumise iseärasused, suitsetamine
  - enneaegne sünnitus, *PPROM*, viljatus anamneesis
  - perinataalsed infektsioonid/ sugulisel teel levivad haigused
  - ema üld- ja endokriinhaigused; rasedusaegne hüpertensioon, preeklampsia
  - pärilik eelsoodumus

## ENNEAEGSE SÜNNITUSE RISKITEGURID

R.L.Goldenberg, E.M. McClure. *Preterm Birth* 2010.

- Eelnev günekoloogiline/sünnitusabi anamnees
  - ES anamneesis
  - operatsioonid emakakaelal (amputatsioon, *DK*, “leep” jne)
  - korduvad (kaela) dilatatsioonid ja emakaõone abrasioonid
  - emaka arenguanomaaliad
- Demograafilised iseärasused (vanus, madal haridustase, madal majanduslik tase, lühike(<6 kuu) rasedustevaheline intervall
- Toitumine/füüsiline aktiivsus (BMI<19, või raseduseelne kaal < 50 kg; pikk tööpäev, raske füüsiline töö)
- Käesoleva raseduse kulgu
  - *ART*
  - mitmikrasedus
  - loote haigused
  - vaginaalne veritsus
  - *poly/oligohydramnion*
  - ema haigused sh infektsioonid
  - emakakaela lühenemine 14.-28.näd

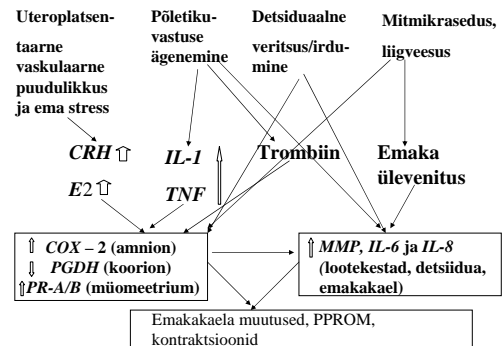
## ENNEAEGNE SÜNNITUS ON KOMPLEKSNE HAIGUS

E.J. Hodgson, C.J.Lockwood 2010

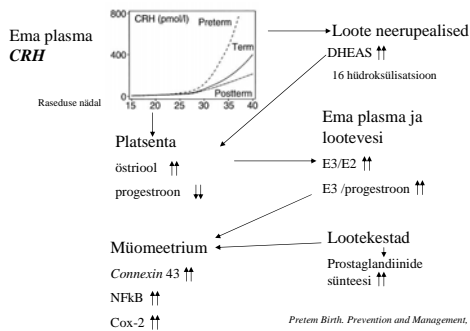
- ES patogenees on kompleksne:
  - ema/loote stress
  - põletik
  - platsenta irdumine/detsiduaalne veritsus
  - emaka patoloogiline/mehaaniline ülevenitus
- olenemata vallandavast põhjusest on spontaanse ES biokeemiline patogenees seotud:
  - genitaaltrakti prostaglandiinide (PG) ja
  - proteaaside produktsiooni tõusuga

## ENNEAEGSE SÜNNITUSE PATOGENEES

E.J. Hodgson, C.J.Lockwood 2010



## PLATSENTAARNE CRH ja SÜNNITUSE VALLANDUMINE



## Emakakaela küpsust soodustavad

- prostaglandiin E2
- hüaluroonhappe sisalduse tõus, mis viib
- glükoosamiinoglükaani ↓ ja kollageeni fibronektiini - afiinsuse alanemine

TV ultraheli - emakakaela lühenemine (12 mm) ja V-kujuline avanemine

TV ultraheli - emakakaela lühenemine (2 mm) ja U-kujuline avanemine

## Müomeetriumi aktiivsust tõstavad

- $\alpha$ -retseptorid
- CRH-d → prostaglandiin E2 tõus
- oksütotsiin/vasopressiin (loote/ema) tõuseb vastavate retseptorite arv ja suureneb hormooni(de) vabanemine
- progesteron/östrogeen suhe ↓↓ on sekundaarne, seotud loote kortisooli/follistatiini eritumisega

## Müomeetriumi aktiivsust langetavad

- $\beta$ -retseptorid
- hCG stimuleerib relaksiini vabanemist, viimane langetab oksütotsiini efekte
- progesteron/östrogeen suhe ↑↑
- oksütotsiini produktsiooni ↓
- prostanglandiini produktsiooni ↓

## ENNEAEGSE SÜNNITUSE MARKERID

- “vanad” markerid
  - UH, KTG, lootevee lakmustest, lootevee pH,
  - emakakaela muutused dünaamikas, korrelatsioon KTG-ga
  - infektsiooni uuringud CRV, Lk, “vasemale nihe” dünaamikas
- “uued” markerid
  - fibronektiin emakakaela sekreedis
  - tsütokiinid ema seerumis, emakakaela sekreedis – IL 6, IL 1

## SÜNNITUSABI KÜSIMUSED?

- sünnituse juhtimine (konservatiivne, operatiivne?)
  - infektsioon, koorionamnioniit, platsentiit
  - vastsündinu ebaküpsus
  - sünnituse juhtimise meetod
- loote tuharseis:
  - kaal kuni 1000 g - 35 %
  - 1000 – 1499 g - 25 %
  - 1500 – 1999 g - 20 %
  - 2000 – 2499 g - 8 %
  - kaal >2500 g - 2-3 %
- Rootsis ei tehta SC enne 25 nädalat lootepoolsetel näidustustel R. Tunell)

## INFEKTSIOON JA ENNEAEGNE SÜNNITUS

- enneaegne sünnitus on sündroom
- infektsioon on vaid üks põhjus, mis viib enneaegse sünnituseni
- infektsioonist põhjustatud enneaegse sünnituse korral keskmine gestatsiooniaeg on 28 nädalat

## INFEKTSIOON ENNEAEGSE SÜNNITUSE PÕHJUSENA

- püelonefriit
- püelosepsis, sepsis
- asümptomaatilise bakteriuria
- bakteriaalne vaginosis
- HIV/ AIDS
  - äge apenditsiit

## INFEKTSIOON ENNEAEGSE SÜNNITUSE PÕHJUSENA

### Patogeenid:

- |  |                                 |
|--|---------------------------------|
| - <i>Treponema pallidum</i>                                | - <i>Bacteroides species</i>    |
| - <i>Neisseria gonorrhoea</i>                              | - <i>Escherichia coli</i>       |
| - B-grupi streptokokid ( <i>Streptococcus agalactiae</i> ) | - <i>Klebsiella pneumoniae</i>  |
| - <i>Chlamydia trachomatis</i>                             | - <i>Peptococcus species</i>    |
| - <i>Trichomonas vaginalis</i>                             | - <i>Listeria monocytogenes</i> |
|  | - TORCH – infektsioonid         |

## INFEKTSIOON JA ENNEAEGSE SÜNNITUSE PATOGENEES

- ema bakterieemia, vireemia; astsendeeruv infektsioon
- koorionamnioniit/platsentiit
- platsentaarne puudulikkus (primaarne, sekundaarne)
- loote distress, loote üsasisene surm
- bakterite endotoksiinide (lipopolüsahhariidid) toime
- immunoloogiline äratõukereaktsioon, “looduslik valik – hea otsus?”

## INFEKTSIOON JA ENNEAEGSE SÜNNITUSE PATOGENEES

- prostaglandiinide, tsütokiinide (fibronektiin) sünteesi tõus koorioni ja amnioni poolt...
- viimaste biosaadavuse suurenemine
- kollageenisalduse vähenemine lootekestadel...
- proteolüütilise aktiivsuse tõus kestadel
- kestadel rebenemine – *PPROM*
- emakalihase tundlikkuse tõus vasopressoorsetele ainetele (oksütotsiin, vasopressiin)

## KOORIOAMNIONIIT

### *Chorioamnionitis* *IAI –Intraamniotic infection*

- 1. koorioamnioniit** – kui histopatoloogiline leid
  - *amnion* i ja/või *chorion* i põletik
  - sagedamini kujuneb lootevee, lootekestade, platsenta ja/või emaka bakteriaalse infektsiooni tagajärjel
  - kliinik võib puududa! (ema palavik, loote distress)
- 2. koorioamnioniit** – kui kliiniline mõiste
  - väljendab bakteriaalse infektsiooni sümptomeid (emal ja lootel)
  - histopatoloogiline leid võib esineda või mitte

## KOORIOAMNIONIIDI SAGEDUS

- 0,5% - 10% kõikidest rasedustest
- kuni 4% ajaliste sünnituste korral
- 1% - 4% ajaliste vastsündinute neonataalse suremuse põhjus
- >10% enneaegsete suremuse põhjus
- sagedaseim varase algusega (< 20 tundi) neonataalse sepsise, pneumoonia ning tserebraalparalüüsi põhjus

### Enneaegne sünnitus ja ägeda koorioamnioniidi esinemine

Enneaegne sünnitus ja koorioamnioniidi esinemine	Koorioamnioniiti ei esinenud (juhud)	Ägeda koorioamnioniidi diagnoos (juhud)	Ägeda koorioamnioniidi esinemine (%)
22-26 näd.	3	5	<b>62,0%</b>
26-30 näd.	19	10	<b>34,5%</b>
30-34 näd.	58	8	<b>12,1%</b>
34-37 näd.	136	11	<b>7,5%</b>
<b>Kokku</b>	<b>216</b>	<b>34</b>	<b>13,6%</b>

A.Peri, K. Matt 2005

## KOORIOAMNIONIIDI RISKITEGURID

- rasedusaegne veritsus
- anamneesis ES/*PPROM*
- ema aneemia
- Mg defitsiit
- pikk veeta periood
- loote invasiivsed uuringud
- sage vaginaalne järelevaatatus
- madal sotsiaalne staatus
- ema urogenitaaltrakti infektsioonid
- diabeet
- emakakaela puudulikkus, õmblus

## KOORIOAMNIONIIDI PATOGENEES I

- **96% juhtudest saab emakainfektsioon (IAI) alguse alumisest sugutraktist**
- sagedamini enneaegse lootevee puhkemise/*PPROM* korral
- 10% – 12% koorioamnioniiti pika veeta perioodi (> 18 tunni)
- võimalik ka intaktsete membraanide korral

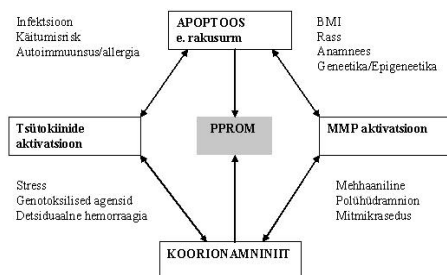
## KOORIOAMNIONIIDI PATOGENEES II

- **4% infektsiooni hematogeenne levik** – emalt lootele ja/või lootelt emale
- subkliiniline koorioamniioniit on sagedaseim ema sünnitus-järgse endometriidi ja sepsise põhjus
- 60–70 % *Sectio*-järgsest endometriidist on seotud eelneva subkliinilise infektsiooniga

## KOORIOAMNIONIIDI PATOGENEES III

- retrograadne infektsioon väikesest vaagnast (*salpingitis, appendicitis, peritonitis*)
- jatrogenne/trans-uteriinne infektsioon meditsiiniliste protseduuride järgselt (*amniocentesis, cordocentesis*)

## KOORIOAMNIONIIDI PATOGENEES IV



## INFEKTSIOON, ENNEAEGNE SÜNNITUS JA PPROM

- **1/3** patsiendid spontaanse enneaegse sünnituse ja puhkemata looteveega
- **1/3** patsiendid enneaegse sünnituse ja enneaegse lootevee puhkemisega (*PPROM*)  
– **tuleks lugeda infitseerituks, kuni pole tõestatud vastupidist**
- **1/3** patsiendid, kellel enneaegne sünnitus on näidustatud

## SUBKLIINILINE INFEKTSIOON/ KOORIOAMNIONIIT I

- 60 – 90 % juhtudest infektsioon kulgeb subkliiniliselt s.t puudub infektsiooni manifestatsioon emal
- subkliiniline koorioamniioniit – sagedaseim *PPROM* ja enneaegse sünnituse põhjus
- intraamniaalne infektsioon enamasti polümükrabiaalne
- histoloogiline tõendusmaterjal platsenta ja kestad (25% patoloogilised muutused)
- kliinilised tagajärjed lootel ja vastsündinul

## Muutused platsentas

- makroskoopilised ja mikroskoopilised muutused platsentas põletiku korral
- akuutsele põletikule iseloomulikud polümorfonukleaarsete leukotsüütide esinemine ekstraplatsentaarsetel membraanidel, koorioniplaadil, veresoontes ja nabaväädis

### ÄGE KOORIOAMNIONIIT CHORIOAMNIONITIS ACUTA

- 1% kuni 3% juhtudest
- ema palavik >37,5
- ema tahhükardia > 100 x/min
- loote tahhükardia >160 lööki min
- emal leukotsütoos >15.000 (16.000 – 18.000)
- ema CRV tõus >12
- emaka toonuse tõus/pinge ja valulikkus
- kõhuvalu, lehkav voolus (mitte alati!)

### BAKTERIAALNE VAGINOOS

- polümükrabiaalne kliiniline sündroom
- normaalse vaginaalse floora muutus
- laktobatsillid puuduvad, "on vahetunud
- anaeroobsete tekitajate vastu"
- vaginaalne pH on tõusnud
- Põhjustab/soodustab koorioamniiti
- võib vallandada enneaegse sünnituse
- võib olla PPRM-I põhjus
- post partum endometritis - seotud

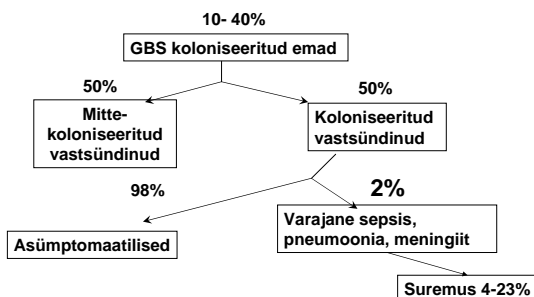
### BAKTERIAALNE VAGINOOS - RAVI

- sümptomaatiline BV tuleb ravida igas raseduse järgus
- Metronidazol on turvaline igas raseduse järgus
- rutiinne skriining BV suhtes ei ole õigustatud
- skriining BV suhtes on õigustatud kõrge riski patsientidel
- kõrge riski rasedatel ravi Metronidazoliga per os 1 nädal või kauem (500mg x 3 või 250mg x 3) või Clindamycin 300mg x 2 (7 päeva)
- kõrge riskiga rasedatel vaginaalset ravi ei kasutata

### GBS/ Streptococcus Agalactiae KOLONISATSIOON RASEDAL

- 15% - 40% rasedatest asümptomaatiline kolonisatsioon tupes
  - suurem tupe alumises 1/3 ja rectum'is
  - vähem/puudub emakakaelas
- klassikaline vaginiidi pilt puudub
  - 1/3 rohkenenud voolus
  - 54,5% isoleeritakse koos Candida albicansiga

### GBS ÜLEKANNE EMALT LAPSELE



### GBS KLIINILINE MANIFESTATSIOON EMAL I

- genitaaltrakti kolonisatsiooni korral
  - 75% intraamniootiline kolonisatsioon
  - 15% intraamniootiline infektsioon e koorioamniiti
    - 99% subkliiniline e latentne koorioamniiti
    - 1% äge koorioamniiti - Chorioamnionitis acuta

### GBS KLIINILINE MANIFESTATSIOON EMAL II

- 1-2% rasedatest leitakse uriinis
- enamasti asümptomaatiline,
- kaasneb tupe GBS raske kolonisatsioon
- ravimata juhul seotud PPRM –i ja ES -ga
- ravimata juhul seotud sümptomaatilise urotrakti infektsiooni sagenemisega

### GBS KLIINILINE MANIFESTATSIOON EMAL

- infektsiooni üleminekul IV staadiumi
- GBS koorioamniit on enamasti segainfektsioon
- GBS koorioamniiti korral neonataalse infektsiooni sagedus kõrge - 5 - 7/ 100
- vajalik antibakteriaalne ravi sünnituse ajal

### GBS KLIINILINE MANIFESTATSIOON EMAL

- **GBS** endomeüometriit (*endomyometritis*)
  - *post partum* temp. tõus > 37,8 C 12 tunni jooksul pärast sünnitust (SC!)
  - emaka pinget võib olla
  - baktereemia esineb vaid 35%, enamasti SC-järgselt
  - enamasti tegemist segainfektsiooniga
  - laia toimespektriga antibiootikumid!

### GBS KLIINILINE MANIFESTATSIOON VASTSÜNDINUL

- 1% - 2% varajane neonataalne sepsis
  - algus 7 esimese elupäeva jooksul
  - 40% - 75% põhjustatud GBS III serotüübi poolt
- 0,5 -1/ 1000 juhtu elussünni kohta hilise algusega neonataalne infektsioon
  - algus >7 päeva
  - 90% GBS III serotüüp

### SÜNNITUSAEGNE A/B PROFÜLAKTIKA

Fanaroff AA, 2003; Revised Guidelines from CDC 2002 ja RCOG Guideline No36,2003.

#### PROFÜLAKTIKA ON NÄIDUSTATUD

1. Eelmine vastsündinu invasiivse GBS infektsiooniga
2. GBS bakteriuria käesoleva raseduse ajal
3. Positiivne GBS skriining külvl (plaaniline S/C, enneaegne lootevee puhkemine)
4. GBS staatus teadmata: külvt tegemata/ vastus teadmata või
  - \* Sünnitus < 37 nädalat
  - \* Lootevee puhkemine > 18 tunni
  - \* Sünnitajal palavik  $\geq 38,0$  °C

#### PROFÜLAKTIKA EI OLE NÄIDUSTATUD

1. Eelmise raseduse ajal positiivne GBS skriiningu külvt
2. Plaaniline keisrilõikus (ilma sünnitustegevust, looteveed puhkemata (vaatamata ema GBS vastusele)
3. Negatiivne skriining-tesi tulemus antud raseduse ajal (olenemata sünnitusaegsetest riskiteguritest)

### SAGEDASEMAD ~~HEMATOGEENSELT~~ LEVIVAD MIKROOBID

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Listeria monocytogenes*
- *Haemophilus influenzae*
- *Salmonella typhi*
- A grupi Streptokokid
- *Porphyromonas gingivalis*



### PPROM > 34. NÄDALA - TAKTIKA

- taktika võimalikult konservatiivne
- võimalusel oodata spontaanse sünnitustegevuse vallandumist
- sünnitustegevuse induktsiooni vajadusel:
  - (PGE2 intravaginaalne vaginaalne geel, PGE2 i/v)
  - Oxytocini i/v infusioon
  - Misoprostol per os
- antibakteriaalne ravi/ profülaktika näidustustel
- sünnituse ajal loote intensiivjälgimine (KTG, STAN)
- Sectio Caesarea näidustustel

### ENNEAEGNE SÜNNITUS - ENNETAMINE JA RAVI

- |   |  |
|---|--|
| sümptomaatiline ravi:                             | etiopatogeneetiline ravi:  |
| - õpetamine                                       | - enne planeeritud rasedust: operatiivne, antibakteriaalne                 |
| - kodune monitooring                              | - raseduse ajal: operatiivne (õmblus kuni 20. näd.), antibakteriaalne ravi |
| - kontakt ämmaemandaga                            | - plaaniline keisrilõikus (mitmikud)                                       |
| - voodirahu                                       |  |
| - režiim, ka suguelus                             |  |
| - tokolüüs ("äge"- 24 tundi, kestev... 3-7 päeva) |  |

### TOKOLÜÜS JA ANTIBAKTERIAALNE RAVI

- |                          |                   |
|--------------------------|-------------------|
| tokolüütilised ained:    | antibiootikumid:  |
| - Progesteron            | - Erütromütsiin   |
| - Partusisten, Gynipral  | - Ampitsilliin    |
| - Magnesium sulfuricum   | - Amoksisilliin   |
| - Ritodrin, Terbutamol   | - Klindamütsiin   |
| - Nifedipin              | - Gentamütsiin    |
| - Atosiban               | - Metronidazool   |
| - Indometatsin, Aspiriin | - Nitrofurantoiin |
|                          | - Tsefalosporiin  |

### TOKOLÜÜSI EELDUSED

- elus loode
- raseduse kestus 24/26 – 34 nädalat
- loode kliiniliselt ilma distressi sümptomiteta
- puuduvad sünnitusabialased ja medikamentoossed vastunäidustused adrenomimeetikumide kasutamiseks

### TOKOLÜÜSI PÕHIMÕTTED

- profülaktiline tokolüüs on vastunäidustatud
- ebasünnituse korral pole põhjendatud
- enne 24 nädalat pole näidustatud
- doseering individuaalne
- "äge" tokolüüs – IV 24 – 48 tundi
- kestev tokolüüs – per os kuni 7 päeva
- korduv tokolüüs pole enamasti õigustatud!

### RAVI

- Ravi ja jälgimine statsionaaris, võimalusel integreeritud neonatoloogia intensiivravi osakonnaga!
- Transport!  
enne sedatiivne preparaat + tokolüüs:  
sol. Gyniprali 1,0 i/v või  
sol MgSO4 25% - 20,0 i/v

## RAVI STATIONAARIS

- tokolüüs *Gynipraliga*
  - 1,0 mg Gyniprali 400- 500ml lahuses (5% glükoos, 0,9% NaCl)
  - doseering on individuaalne, algkiirus 4-6 tilka minutis
  - samaaegselt Ca-antagonistid (Isoptin, Fenoptin)
  - raviefekti jälgimine tokograafiliselt (kardiotokograafia)
- 24 - 72 tundi pärast i/v ravi üleminek oraalsetele preparaatidele 1 tbl (5 mg) iga 3-4 t järel

## TOKOLÜÜSI KONTRAIINDIKATSIOONID

- ema
  - *Vitium cordis*
  - c/v süst. haigused
  - ägedad infektsioonhaigused, äge koorioamniooniit
  - verejooks sünnitusteedest
  - raske diabeet
  - raske preeklampsia
- loode
  - distress

## ANTIBAKTERIAALNE RAVI

- raseda profülaktiline ravi pole näidustatud
- ema kolonisatsiooni ei ravita
- ema äge infektsioon tuleb ravida
- tekitaja selgitamiseni alustada laia toimespektriga antibiootikumiga
- tekitaja selgitamisel ravida vastavalt antibiogrammidele
- ravimi doos ja ravi kestvus peavad olema piisavad
- IAI korral ravi 48 tundi enne sünnitust, sünnituse ajal

## KORTIKOID-PROFÜLAKTIKA

- kortikoidid 12-24 mg 24 h jooksul loote kopsude ettevalmistamiseks, kuni 72 tundi
- $\beta$ -Methason on valikpreparaat
- surfaktant (90-95% fosfolipiide)
  - tema süntees kiireneb kortisooli, türoksiini, prolaktiini toime!
  - insuliin pärsib kortisooli ensüüme stimuleerivat toimet ja viib surfaktandi sünteesi peetusele

## KORTIKOIDRAVI PÕHIMÕTTED

- ravi (32) - 34 nädalani
- loote kopsude küpsuse määramine enne glükokortikoidravi küsitav
- intervall viimase süsti ja sünnituse vahel mitte vähem kui 24 t
- ema informeerimine teostatud ravist
- lapse kestev jälgimine pärast sündi

## ENNEAEGSE SÜNNITUSE JUHTIMINE

- KTG (kardiotokograafia) pidev või korduv
- lootepõit säilitada võimalikult kaua
- sünnitus soovitatavalt *per vias naturales*
- vaakumekstraktsioon, tangisünnitus vastunäidustatud
- võimalusel vältida induksiooni, stimulatsiooni
- hea sünnitus tokolüüsi foonil
- *episiotomia*
- *Sectio Caesarea (SC)* sügavalt enneaegse loote vaagnaotsseisude, mitmikute korral
- erakorralistel näidustustel SC teisel kaksikul
- vastsündinu intensiivjälgimine

## PERINATAALSED INFEKTSIOONID

Dotsent Kadri Matt  
TÜ naistekliinik  
13.Sept 2010

- **PRENATAALNE PERIOOD**  
viljastumisest kuni sünnini – ca 280 päeva
- **PERINATAALNE PERIOOD**  
raseduse 22. nädalast kuni 7 päeva  
peale sünnitust/süüdi
  - toimub loote kasv ja areng vastavalt geneetilisele koodile ja “üsisisese elu tingimustele”
  - loode saavutab eluvõimelisuse
  - kohaneb rasedusele ja sünnituse stressile

### PRE- ja PERINATAALSE PERIOODI PATOLOOGIA TEKKE ON OLULISED

- aja printsiip
  - toimiva faktori toime kestvus ja tugevus
- TÄHELEPANU NÕUAVAD PATOLOOGIAD, MIS ...**
- põhjustavad loote või vastsündinu hukkumise
  - alandavad loote ja vastsündinu adaptatsiooni raseduse/sünnituse stressile
  - on haiguste arenemise aluseks erinevatel eaperioodidel või invaliidisuse põhjustajateks

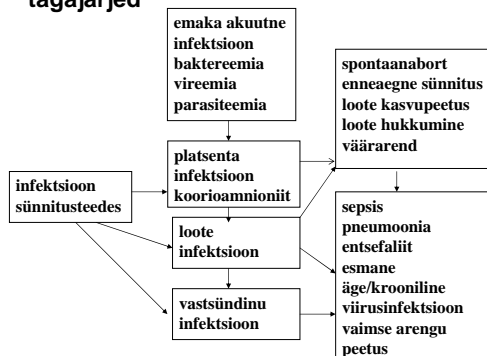
### PERINATAALSETE INFEKTSIOONIDE OSA RASEDUSE KOMPLIKATSIOONIDES

SURNULTSÜND - *FOETUS MORTUUS*

ABORT – *ABORTUS SPONTANEUS*

ENNEAEGNE SÜNNITUS – *PARTUS  
PRAEMATURUS*

### Rasedusaegse infektsiooni levimine ja selle tagajärjed



## BAKTERIAALSED INFEKTSIOONID JA RASEDUS

**ÄGE PÜELONEFRIIT**  
(*Pyelonephritis acuta*)  
(sümptoomne neerude infektsioon)

- sagedus 2% rasedatest
- sagedamini 2. ja 3. trimestril
- tüsistustena :
  - sagedaseim – enneaegne sünnitus
  - urosepsis/septiline šokk 1,3–3 %
  - harva täiskasvanu RDS
- sagedamini asümptomaatilise bakteriuriaga rasedatel

- haigustekitajad samad mis bakteruuria ja tsüstiidi korral:
  - *Escherichia coli*
  - *Klebsiella pneumoniae*
  - *Proteus species*
  - *Staphylococcus saprophyticus*
  - B- grupi streptokokk (GBS)
  - *Enterobacter cloacae*
  - *Citrobacter diversus*
  - D-grupi streptokokid
- ravimresistentsemad tüved eelneva antibakteriaalse ravi korral

- kliiniline pilt:
  - temperatuuri tõus
  - küljevalu
  - peavalu
  - valulik, sage urineerimine
  - külmavärinad
  - iiveldus
  - oksendamine
- diagnostika:
  - uriini kultuur, antibiogramm
  - bakteriuria >10 000 mikroobi/ml
  - leukotsütuuria (püouuria > 10/ l)
  - neeruepiteel uriinis

### Ravi I

- statsionaarne
- oluline tekitaja isoleerimine ja ravimresistentsuse määramine
- medikamentoosne ravi
  - Ampicillini 1–2 g I/V iga 6h järel + Gentamycini 1,5 mg/kg I/V iga 8h järel
  - Penicilliini 1milj Ü x 4-6 I/V
  - Ceftriaxonit 1–2 g I/V iga 24 h järel
  - Amoxicillini 2–6 g I/V iga 24h järel
- adekvaatse ravi korral temperatuuri alanemine 72 tunni jooksul

### Ravi II

- palavik üle 72 tunni viitab komplikatsioonidele, vajalik on uus uriini külv ja UH-uuring
- peroraalne antibakteriaalne ravi vajalik vähemalt ravi 10-14 päeva
- dieedi- ja vedelikuravi
- infektsiooni kordumisel supressioonravi :
  - Nitrofurantoini 50–100 mg ööseks või
  - Sulfisoxazoli 500 mg ööseksretsidiivi oht kuni 75 %

### Ravi III

- antibakteriaalne ravi vastavalt mikroorganismi tüve identifikatsioonile tundlikkuse määramisel
- ravi peaks olema doosilt ja kestvuselt optimaalne
- ei ole põhjendatud ravi ühekordse doosiga ja ravi lühikuurina

## Komplikatsioonid :

- krooniline püelonefriit
- ladestus - preeklampsia
- loote kasvupeetus
- loote surm
- endotoksiin - šokk
- enneaegne sünnitus

## ASÜMPTOMAATILINE BAKTERIUURIA I (*Bacteriuria asymptomatica s latens*)

- sagedus: 2 % - 14 %
- sagedus tõuseb: eaga, sugulise aktiivsuse tõusuga, madalamas sotsiaalses grupis, diabeetikutel 12,5% - 18,5 %
- bakteriuria raseduse ajal on riskiteguriks:
  - ägedale püelonefriidile (13,5% - 65 %)
  - ema, loote ja vastsündinu tervisele
  - tõuseb madalakaaluliste vastsündinute ja
  - enneaegsete sünnituste arv

## ASÜMPTOMAATILINE BAKTERIUURIA II (*Bacteriuria asymptomatica s latens*)

- asüptomaatilise bakteriuria suhtes tuleks uurida :

- NB! - esimesel prenataalsel visiidil
- optimaalseks peetakse uuringut 16.-18. rasedusnädalal (uriini bakt.külv)
  - esimest uriini analüüsi (> 10000 CFU/ml) tuleks korrata
  - 52% - 59 % esineb oluline bakteriuria kordusanalüüsis

## RAVI ASÜMPTOMAATILISE BAKTERIUURIA KORRAL

### Ravi kestvus 7–(10) päeva

- Amoxicillin 250 – 500 mg PO 8 h järel 7 päeva
  - Cephalexin 250 – 500 mg PO 6 h järel 7 päeva
  - Ampicillin 250 – 500 mg PO 6 h järel 7 päeva
  - Nitrofurantoin macrocrystals 50 – 100 mg PO 6 h järel 7 päeva
  - Sulfisoxazol 2 g , edasi 1 g PO 6 h järel 7 päeva.
- retsidiivid 20% –30 %
  - kuseteede anomaaliate väljalülitamiseks kontroll 6 kuud pärast sünnitust

## ÄGE TSÜSTIIT (*Cystitis acuta*) (süptomaatiline alumise kusetrakti infektsioon)

- sagedus 1,3 – 3,4 %
- sümptomid (võivad olla)
  - valulik, sage urineerimine
  - suprapuubiline valu
  - urineerimise tung või takistus
- bakteriuria > 100 CFU, *pyouria*
- tekitajad samad , mis asüpt. bakteriuria ja püelonefriidi korral
- kuna enamus enteeriilisi baktereid on resistentsed Ampicillinile
- ravi soovitatakse Amoxicillini või Cephalosporiniga 7 – (10) päeva
- uriini järelkontroll külviga
- tekitaja korduval väljakülvamisel prolongeeritud ravi (6 nädalat) või supressiivne ravi (?)

## **GBS** **Group B Streptococcus ja** **rasedus**

## GBS - neonataalne sepsis ja sünnitusjärgne infektsioon

- 1933 a **Lancefield** identifitseeris mitmed  $\beta$ -hemolüütilise streptokoki serotüübid
- 1938 a **Fry**-3 fataalset puerperaalse sepsise juhtu
- Sünonüümid:
  - $\beta$ -hemolüütiline streptokokk
  - Streptococcus agalactiae*
  - Lancefield – group B *Streptococcus*,

## Epidemioloogia ja taust

- Kuni 1960 a. peamine mastiidi tekitaja lehmadel
- Alates 1960-ndatest “inimpatogeen”
- 1960-1970.a.– peamine vastsündinu sepsise ja meningiidi põhjustaja Põhja–Ameerikas ja Lääne Euroopas
- 5% - 20% “*case-fatality*” sagedus

## ACOG infektsiooni profülaktika juhendid 1996/7 a

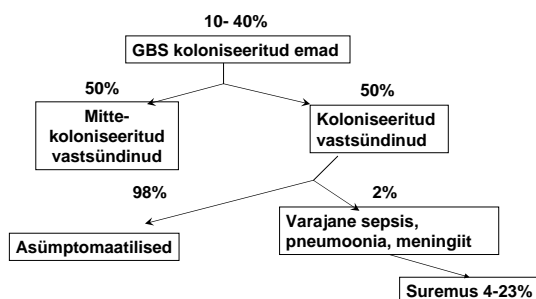
- **GBS infektsiooni profülaktika strateegiad:**
  - riskide hindamisel põhinev põhinev (GBS transmissiooni riski korral profülaktiline a/b ravi sünnituse ajal)
  - skriiningul põhinev (kultuuril põhinev) – tekitaja avastamise korral profülaktiline ravi enne sünnitust
- Puudus konsensus kumb meetod on efektiivsem neonataalse **GBS** sepsise profülaktikas

*ACOG CDC - Center for Disease Control and Prevention, 996*

## Sünnitusaegne antibakteriaalne profülaktika

- Riskidel põhineva skriiningu alusel:
  - antibakteriaalne profülaktika näidustatud 25% sünnitajatest
  - varase algusega neonataalse **GBS** sepsise sagedus alaneks kuni 68,8%
- Bakterioloogilise skriiningu tulemusel (külvid tupest ja rektumist raseduse 35.-37.näd)
  - antibakteriaalset profülaktikat 26,7% sünnitajatest
  - varajase **GBS** infektsiooni sagedus alaneks 86%

## GBS ülekande emalt lapsele



## Kliinilised tagajärjed

### Probleemid

1. Antepartum tulemused on kättesaadavad, aga valed (valenegatiivsed) **kuni 45%-il**
2. Antepartum tulemused on teadmata või valed **kuni 40%**
3. Sünnitusel manustatakse antibiootikume, kuigi **GBS** kandlus puudub

### Järeldused

- Kui ema ei saa vajadusel antibiootikume on imikute haigestumise risk suurem
- Samas võib iga AB kasutamine viia penitsilliinist tingitud allergilise reaktsioonini, suurendada patsiendi hoolduskulusid, viia AB resistentsusele

### GBS põhjustab

- Enneaegset sünnitust
- Enneaegset/sünnituseelset lootevee puhkemist - *PPROM/PROM*
- Koorionamnioniiti
- Sünnitusjärgset endometriiti
- Haavainfektsiooni emal
- Sepsist emal

### Kolonisatsioon sõltub paljudest teguritest

- Etniline grupp: Ameerika aafriklased
- > hispaanlased > kaukaaslased
- Diabeet
- Esmasünnitajad
- Mitmikrasedus
- Kõrgeim vastündinutel
- Eakatel patsientidel

### GBS kolonisatsioon rasedatel

- **15% - 40% asümptomaatiline kolonisatsioon rasedatel tupes**
  - suurem tupe alumises 1/3 ja *rectum*
  - vähem emakakaelas
  - enamasti asümptomaatiline klassikaline vaginiidi pilt puudub
  - 1/3 rohkenenud voolus
  - 54,5% isoleeritakse koos *Candida albicansiga*

### GBS kliiniline manifestatsioon emal

- **Genitaaltrakti kolonisatsiooni korral**
  - 75% intraamniootiline kolonisatsioon
  - 15% intraamniootiline infektsioon e koorioamnioniit :
  - **99% krooniline e latentne**
  - 1% **Chorioamnionitis acuta:**
    - Emal temp. > 37,8 C +
    - Emal tahhükardia (<100 l/min)
    - Emaka pinget, rohke voolus
    - Leukotsütoos >12.000 (16.000-18.000)
    - Lootel tahhükardia

### GBS kliiniline manifestatsioon emal

- Infektsiooni üleminekul IV. staadiumi
- GBS koorioamniit on enamasti segainfektsioon
- Koorioamniiti korral neonataalse infektsiooni sagedus kõrge - 5 - 7/ 100
- **Vajalik antibakteriaalne ravi sünnituse ajal**

### GBS kliiniline manifestatsioon emal

- **Urotrakt**
  - 1-2%** rasedatest leitakse uriinis
  - enamasti asümptomaatiline
  - kaasneb gü. trakti raske GBS kolonisatsioon
  - ravimata juhul seotud enneaegsuse ja *PPROM/PROM*-iga
  - ravimata juhul seotud sümptomaatilise urotrakti infektsiooni saamisenisega

### Kliiniline manifestatsioon emal : endometriit/endomüo-parametriit

- **GBS endomüometriit (*endomyometritis*)**
  - *post partum* temp. tõus > 37,8 C
  - 12 tunni jooksul pärast sünnitust (SC!) +
    - + emaka pinget
  - võib olla ilma lokaalsete nähtudeta (valuta ja pingeta)
  - baktereemia esineb vaid 35%, enamasti SC-järgselt
  - enamasti tegemist segainfektsiooniga, laia toimespektriga antibiootikumid!

### Kliiniline manifestatsioon vastsündinul

- **1% - 2%** varajane neonataalne sepsis
  - algus 7 esimese elupäeva jooksul;
  - 40% - 75%** põhjustatud GBS III serotüübi poolt
- **0,5 -1/ 1000** juhtu elussünni kohta - hilise algusega neonataalne infektsioon
  - algus >7 päeva peale sünni;
  - 90%** GBS III serotüüp

### Hilise algusega neonataalne GBS infektsiooni riskid

- **Infektsioon ei ole seotud vertikaalse transmissiooniga sünnituse ajal**
- Ülekanne toimub pärast sünni kontakti teel: ( med. personal koloniseeritud 15% - 40%)
- **85%** prevaleerub meningiit
- Vastsündinul võivad esineda teised infektsiooni vormid:
  - keskkõrva-, siinuste-, konjunktivi-, rinna-, kopsude-, luude-, liigeste-, naha-põletik**
- **Intrapartaalne kemoprofülakтика ei ole efektiivne...pärssimaks hilise algusega infektsiooni**

### Sünnitusaegne antibakteriaalne profülaktika

Fanaroff AA, 2003; Revised Guidelines from CDC 2002 ja RCOG Guideline No36,2003.

#### PROFÜLAKTIKA ON NÄIDUSTATUD

1. Eelmine vastsündinu invasiivse GBS infektsiooniga
2. GBS bakteriuria käesoleva raseduse ajal
3. Positiivne GBS skriining külv(plaaniline S/C, enneaegne lootevee puhkemine)
4. GBS staatus teadmata: külv teadmata/ vastus teadmata või
  - \* Sünnitus < 37 nädalat
  - \* Lootevee puhkemine > 18 tunni
  - \* Sünnitajal palavik  $\geq 38,0$  °C

#### PROFÜLAKTIKA EI OLE NÄIDUSTATUD

1. Eelmise raseduse ajal positiivne GBS skriiningu külv
2. Plaaniline keisrilõikus (ilma sünnitustegevust, looteveed puhkemata (vaatamata ema GBS vastusele)
3. Negatiivne skriining-tesi tulemus antud raseduse ajal (olenemata sünnitusaegsetest riskiteguritest)

### Antibakteriaalne ravi/profülakтика sünnituse ajal

Platt JS, O'Brien WF 2003;  
Revised Guidelines from CDC 2002; RCOG Guideline 2003.

NÄIDUSTUS	PREPARAAT	ALGDOOS	MAX DOOS	INTERVALL
MITTE PENITSILLIIN-ALLERGIILINE EELISTUS	PENITSILLIIN G	5 MILJ Ü (3 MILJ Ü)	2,5 MILJ Ü (1,5 MILJ Ü)	4 TUNDI
ALTERNATIIV	AMPICILLIN	2 g	1 g	

### Antibakteriaalne ravi/profülakтика sünnituse ajal

Platt JS, O'Brien WF 2003;  
Revised Guidelines from CDC 2002, RCOG Guideline 2003.

NÄIDUSTUS	PREPARAAT	ALGDOOS	MAX DOOS	INTERVALL
PENITSILLIINI-ALLERGIA:	CLINDAMYCIN	900 mg	900 mg	8 TUNDI
TUNDLIK GBS	ERYTHROMYCIN	500 mg	500 mg	6 TUNDI
RESISTENTE NE GBS	VANCOMYCIN	1 g	1g	12 TUNDI
MADAL ANFÜLAKSIA RISK	CEFAZOLIN	2 g	1 g	8 TUNDI

## PNEUMOONIA JA RASEDUS

- Sagedus varieerub 1/188 - 1/2288 sünnituse kohta
- Sagedamini raseduse II. ja III. trimestril
- Risk emale ja lootele :
  - raseda surm (harv)
  - enneaegne sünnitus
  - loote sepsis/surm
  - loote kasvu peetus
- Patogeneesis oluline:
  - organismi immuunsus
  - kopsu vedelikuhulga tõus
  - eelnev kopsuhaigus
  - aneemia
  - ravimite kasutamine
  - suitsetamine
- Pneumoonia kulg võib olla
  1. "tüüpiline" ja
  2. "atüüpiline"

## PNEUMOONIA JA RASEDUS

Pneumoonia sümptomid ja kliiniline pilt ei erine mitteraseda haigusest:

### 1. "Tüüpilise" pneumoonia korral:

- järsk temperatuuri tõus
- külmavärinad
- kõha purulentsse röga
- eelnev ülemiste hingamisteede infektsioon anamneesis
- leukotsütoos
- Rö-leid

tekitajad sagedamini:

- Streptococcus pneumoniae*
- Haemophilus influenzae*

## PNEUMOONIA JA RASEDUS

### 2. "Atüüpiline pneumoonia"

sümptomid vähem väljendunud madalam palavik, peavalu ja "kuiv", "haukuv" kõha leukotsütoos pole oluliselt ↑

Rö-leiul ebaühtlane või interstiitsiaalne infiltraat

### 3. Diagnoosi ja ravi "võti" –

rõga bakt. külv ja Grami-tüved; "atüüpilise" pneumoonia puhul tekitaja ei ole kergesti isoleeritav,

vajab sageli spets.meediat ja kestvat inkubatsiooni

#### Ravimid:

- Penitsilliin
- Ampicilliin (inhibeerivad pneumokokke ja beeta-laktamaasi mitteprod. *Haemophilus influenzae*'t)
- Erythromycin (inhibeerib pneumokokke, mõned *H. infl.*, *Mycoplasma*, *Chlamydia* ja *Legionella* tüved)

## Kliinikumi antibakteriaalne juhend 2009

1. ANTIBIOOTIKUMIRAVI TÄISKASVANUTEL

Infektsioon	Empiiriline ravi	Tekitaja	Etioloogiline ravi	Alternatiiv
<b>HINGAMISTEEDE INFEKTSIOON</b>				
	ertapeneem 1g iv 1 kord ööpäevas Atüüpilise tekitaja kahtluseel kaalu klaritromütsiini lisamist!	<i>S. pneumoniae</i>	bensüülpenitsilliin 2 ml, 1U iv 4 korda ööpäevas	klaritromütsiin 500 mg iv 2 korda päevas
		<i>H. influenzae</i> β-laktamaas negatiivne	ampitsilliin 2,0 g iv 4 korda ööpäevas	klaritromütsiin 500 mg iv 2 korda ööpäevas
		<i>H. influenzae</i> β-laktamaas positiivne	tsefuroksim 1,5 g iv 3 korda ööpäevas või amokitsilliin/klavulaanhape 1,0/0,2 g iv 3 korda päevas	
		<i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i>	klaritromütsiin 500 mg iv 2 korda ööpäevas 7–14 päeva	levofloksatsiin 0,75–1 g iv 1 kord ööpäevas 7–14 päeva
		G-negatiivsed aerobsed puikbakterid (Klebsiella spp., <i>E. coli</i> , <i>Enterobacter</i> spp.)	tsefuroksim 1,5 g iv 3 korda ööpäevas või amokitsilliin/klavulaanhape 1,0/0,2 g iv 3 korda päevas	

## TORCH – INFEKTSIOONID RASEDUSE AJAL

Infektsioonide osa perinataalses haigestumises ja surmas kuni 60%

## TORCH -infektsioonid

"TORCH" INFEKTSIOONID  
(1974)

TO - TOKSOPLASMOSIS

R - RUBELLA

C - CYTOMEGALOVIRUS

H - HERPES

JA VEEL:

- *TREPONEMA PALLIDUM*
- *LISTERIA MONOCYTOGENES*
- B-GRUPI STREPTOKOKID
- PARVOVIIRUS B 19
- *NEISSERIA GONORRHOEA*
- B-HEPATIIDI VIIRUS
- HIV-VIIRUS
- *CHLAMYDIA TRACHOMATIS*

Viirusinfektsioonide sagedus 5,3%  
(ca 1600 juhtu/30.000 raseduse kohta)

- 8 punetiste
- 10 mumps
- 5 tuulerõugete juhtu  
10.000 raseduse kohta
- 3% tsütomegaloviirus - infektsiooni -  
CMV

Tulemus võib olla katastroofiline

- Punetiste
- Tsütomegaloviiruse
- Herpes-viiruste
- Parvoviiruse korral

## TORCH - infektsioonid

- Esmase infektsioon raseduse ajal
- Haiguse retsidiveerumine
- Reinfektsioon

## TORCH infektsioonide vertikaalne ülekandmine

Haigus/tekitaja	Hematogeenne nakatumine	Nakatumine sünniteedes
Punetised	+++	
Tsütomegaloviirus CMV	+++	+
Herpesviirus	+	+++
Parvoviirus B19	+++	-
B-hepatidi viirus	+	++
HIV	+++	+
Papilloomiviirus HPV	?	+

## TORCH-i iseärasused

- Emal infektsioon enamasti subkliiniline või latentne
- Lootel/vastsündinul kliinilised tunnused sageli ühesugused
- Diferentsiaaldiagnostika pole võimalik spetsiaalsete testideta

## Kui viirus jõuab loote kudedeni

- Loote surm (spontaanabort/antenataalne hukkumine)
- Loote kasvupeetus +
- Kaasasündinud arengurikked (sündroomid)
  - mikroftalmia
  - mikrotsefaalia
  - psüühilise arengu peetus
- Kaasasündinud infektsioonid
  - koorioretiniit
  - katarrakt
  - hepatiit
  - maksavähk

## TORCH - diagnostika

- Antepartaalne skriining pole enamasti vajalik
- Oluline on ema haiguse (esmase, reinfektsiooni) diagnoosimine
  
- Raseda ultraheliuuring
- Ema seroloogilised testid
- Viiruse isoleerimine ema verest/uriinist, emakakaelast

## TORCH-i suhtes tuleb uurida...

- Raseda kõrge riski korral
  - kõrge infektsiooni risk
  - raseduse katkemise/enneaegse sünnituse risk
- Loote ante/intranataalne surm
- Vastsündinu (postnataalne) surm
- Kaasasündinud väärarendid
- Loote kasvupeetus
- *Polyhydramnion/oligohydramnion*

## Diferentsiaaldiagnostiliselt on oluline

- TORCHI – analüüsides “ristumisreaktsioonid”
- Süüfilise test “valepositiivne”
- Koagulatsioonitestid teha kahtlusel
- Kromosomaalne uuring
- Külv/PCR viirustele (uriin, emakakael, lootevesi)

Inklusioonkehakesed loote neeurakkudes CMV-infektsiooni korral

## TORCH- diagnostika

- Oluline on diagnoosida loote nakkust *in utero*
- Seroloogilised meetodid ebapiisavad loote puuduliku immuunvastuse tõttu
- Tekitajatel on võime persisteeruda, manifesteeruda hiljem

## TORCH-i diagnostika lootel

- Loote seroloogilised testid
- Eeldab invasiivseid uuringuid-*amniocentesis, cordocentesis*
- Lootevee uuring
  - Viiruse antikehad - *IgG*,
  - IgM*
  - Viiruse külv
  - Viiruse *DNA*

### TORCH – i ravi

- Patogeneetiline perinataalne ravi puudub
- Diagnoositud ema äge infektsioon/loote kongenitaalne infektsioon võib olla näidustuseks raseduse katkestamiseks
- Ema medikamentoosne ravi enne sünnitust/sünnituse ajal võika olla vastsündinu infektsiooni profülaktikaks

### Inimese CMV- infektsioon

- Teadmised viirusest ja tema patogeneetilisusest on kasvanud
- 100% seropositiivsus on Aasias ja Aafrikas
- 90% seropositiivsus Eestis

### CMV ülekanne

- Peamine tee – orofarüngeaalne; uriiniga, nakatumine sünnitusteedes, rinnapiimaga, vereülekanedega, organite transplantatsioonil, spermaga...

Arvatakse, et astsendeeruv infektsioon emakakaelast raseduse ajal vähe tõenäoline

### Ülekandeteed

- Ema CMV IgG kaitsevad loodet nakkuse eest
- Transmissioon oleneb ema raseduseelsest immunoloogilisest staatusest
- Transmissiooni sagedus on 1.2 % eelneva seropositiivsuse korral ja 12.9 % eelneva seronegatiivsuse korral

### Riskigrupid

- \* Antikehi leitud sagedamini madalama sotsiaalse staatusega gruppides
- \* Rohkesti sex partnereid
- \* Immuunpuudulikkusega patsiendid

### CMV infektsioon

- Seropositiivsus rasedatel 30% -50% (?)
- On harva raseda tervise probleem
- 1% -3% rasedatest haigestub
- Intrauteriinne infektsioon võib loodet fataalselt kahjustada

### CMV ja rasedus

- Rasedus *per se* ei tõsta esmaste haigestumiste sagedust
- Viiruse transmissioon toimub T- rakulise immuniteedi puudulikkuse korral
- Tõenäoline transplatsentaarne levik

### CMV ja rasedus

- Inkubatsioon: < 21 päeva
- Kulg enamasti asüptomaatiline
- Harva süsteemne
  - hepatiit
  - pneumoniit
  - trombotsütopeeniline hemorragiline diatees
  - *Guillen–Barre*1 sündroom

### Kliiniline infektsioon – *Infectious Mononucleosis Like Syndrome*

- Palavikuga haigus- atüüpilised palavikud, gripi-sarnane haigus
- Ei ole tonsilliiti, farüngiiti, lümfadenopaatiat
- Väsimus, asteenia

### Kaasasündinud CMV

#### 6–19 % - Süptomaatiline kaasasündinud infektsioon – “*Cytomegalia Inclusion Disease*”

- hepatosplenomegalia
- trombotsütopeenia
- ikterus
- koorioretiiniit
- tserebraalsed kaltsifikaadid
- pneumoniit sünnil
- mikrotsefaalia

### Kaasasündinud CMV

Süptomaatiliste laste hulgas:

- 29 % suremus
- 70 % neuroloogiline patoloogia
- 61 % vaimne alaareng
- 35 % neuromuskulaarsed häired

90 % lastest sünnil asüptomaatilised, kuid hilistagajärjed:

- 10–20 % neuroloogiline patoloogia
- IQ defitsiit
- Sensorineuraalne kurtus

### Prenataalne nõustamine

- Raseda nõustamine esmase infektsiooni korral on keeruline
- Taktika sõltub ema raseduseelsest immunoloogilisest staatusest
- Ema *CMV IgG* ja *IgM* määramine
- *CMV – DNA* määramine *PCR* (kandluse kahtlus)
- Negatiivsed lootevee analüüsi vastused- (kõlv, *CMV- DNA* ) lubavad loota, et loode on terve
- Vertikaalne viiruse transmissioon on võimalik hilisemas raseduse järgus

### Diagnostika

- *CMV IgG* ja *IgM* antikehadele ema või loote vereseerumist
- *CMV – DNA* test *PCR* meetodil ema/loote verest, seerumist, looteveest, uriinist

### Prenataalne diagnostika

- **Lootel on tõenäoline infektsioon, kui amniotsenteesil isoleeritakse viirus looteveest**
- Parim tundlikkus ja 100% spetsiifilisus *PCR* meetodil lootevees on **alates 21 rasedusnädalast**
- **Vahe ema *CMV* infektsiooni diagnoosi ja amniotsenteesi protseduuri vahel peaks olema 7 nädalat**
- *CMV- IgM* antikehade avastamine kordotsenteesil - tundlikkus 60%

### Kaasasündinud *CMV* prenataalne diagnostika

- UH on piiratud sensitiivsusega infektsiooni diagnoosimisel
- *CMV* vertikaalse transmissiooni riski korral ja UH olulise leiu korral vajavad diagnoosi täpsustamist loote kahjustuse suure tõenäosuse tõttu

### Diagnoosi kinnitumine

- **Vastsündinu uriinis *CMV- DNA* või viiruse külv**  
2 nädala jooksul peale sündi
- **Vastsündinu veres *CMV- DNA* määramine (latentne infektsioon)**
- Patanatomiline diagnoos
- Platsenta uuring

### Kokkuvõte

- Ema esmane diagnoos võib olla keeruline
- ***CMV* rutiinne seroloogiline skriining ei ole vajalik**
- **Ema tõestatud *CMV* infektsioon raseduse, samuti antenataalne tõestatud loote diagnoos on raseduse meditsiinilise katkestamise või enneaegse lõpetamise (*ante termin*) näidustuseks**

### PUNETISED (*Rubella*)

**Tekitaja:** Togaviirus

**Levik:** Piisknakkus

**Inkubatsioon:** on 14-21 päeva. NB! Haige on nakkusohtlik 7 päeva enne ja 4 päeva pärast lööbimist!

**Kliinik:** a) asümptomaatiline 50%

b) sümptomaatiline:

– palavik

– makupapulaarne lööve 3 päeva

– lümfadenopaatia (kõrvataguste ja kukla l/s suurenemine)

Punetised raseduse ajal kulgevad raskemini kui mitterasedal, komplikatsioonide sagedus tõuseb!

**Ravi:** sümptomaatiline

### Kaasasündinud punetiste infektsioon (KPI)

Norman ja Gregg, 1941. a:  
täheldasid loote kõikide organite kahjustust;  
1962. a isoleeriti viirus

- KPI korral:
  - 5-35% vastsündinu suuremus
  - 4-9% spontaanabort
  - 2-3% surnultsündivus

- Patogenees

ORGANOGENEESI HÄIRE  
↓  
OGANITE HÜPOPLAASIA  
↓  
ISELOOMULIKUD DEFEKTID

**KPI-le on iseloomulik** viiruse persisterumine, mis võib olla põhjustatud:

- loote viiruspetsiifiliste antikehade puudulikkusest
- viiruse intratsellulaarsest paiknemisest

**KPI tekib:**

- 80% kui nakatumine kuni 12 rasedusnäd.
- 54% kui nakatumine kuni 13-14 rasedusnäd.
- 25% kui nakatumine kuni III trimestril

NB! Loote infektsioon tekib nii ema sümptomaatilise kui subkliinilise inf. korral

**KPI patoloogiad** jaotatakse:

- transitoorsed (hepato-splenomegalia, hemol. aneemia, pneumoonia)
- permanentsed
- hiliselt manifesteervad (endokrinopaatiaid - diabeet, kilpnäärme haigused, STH puudulikkus, progresseeruv panentsefaliit)

### KPI korral

- 50% normis sünnil, anomaalsused tekivad hiljem
- hilistagajärjed:
  - kurtus
  - nägemishäired
  - motoorne pidurdamatus
  - intellektuaalsed häired
  - insuliinsõltuv diabeet - 40%
  - kilpnäärme düsfunktsioon (uurida autoantikehadele)

### Diagnostika

- Anamnees!
- Seroloogiline diagnoosi õiguse kinnitamine - *IgG* tiiter tõuseb 28 päeva peale haigestumist 4 X (kõrge tiiter enne 21. päeva viitab varasemale infektsioonile)
- NB! Jälgida akuutse faasi *IgM* esinemist paarisseejumites 2-3 nädalaste vahedega (10 päeva enne ja 14-21 päeva peale lööbimist)
- Kui diagnoos seroloogiliselt ei kinnitu, rahustada patsienti

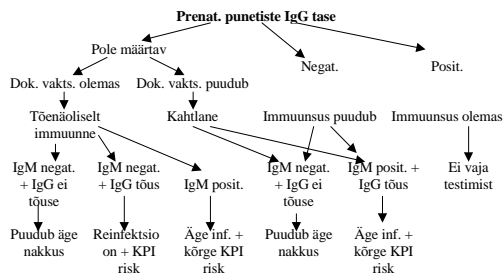
### Diagnostika

- Kui ema infitseeritus kinnitub seroloogiliselt, siis raseduse lõpetamise meetod oleneb gestatsiooniajast ja inf. kestvusest
- Varases raseduse järgus katkestamine küsitav
- Kulturaalne (uriinis, *faeceses*, ninaneelus) meetod keeruline, nõuab ca 6 nädalat
- *In utero* diagnoos võimalik peale 21. rasedusnäd. *IgM* või *DNA* määramise teel
- Kahtlusel loote (vastsündinu) infektsioonile nabaväädi vere seroloogiline uuring

NB! Kuigi -

- immuunsus kogu eluks,
- 6% reinfektsioon
- *IgM* posit. nii esmase kui reinf. korral
- reinf. on enamasti subkliiniline, harva vireemia
- ka reinfektsiooni korral kõrge KPI risk!
- KPI ravi puudub
- Oluline on laste, tütarlaste ja noorte naiste vaktsineerimine
- Vajalik seroloogilise staatuse määramine ja ohustatud kontingendi vaktsineerimine
- Kontseptsioon võiks toimuda 3 kuud peale vaktsineerimist

## ÄGEDA PUNETISTE-INFEKTSIOONI DIAGNOOSIMINE RASEDUSE AJAL



## PARVOVIIRUSINFEKTSIOON

**Tekitaja:** *Parvoviridae* perekonda kuuluv DNA-viirus, B19

**Levik:** õhkiisknakkusena

**Inkubatsioon:** 12-18 päeva

**Seropositiivsus:** 60%

**Kliinik:**

- sümptoomideta
- palavik
  - » "vitsalöögisarnane lööve"
  - » artralgia
  - » adenopaatia

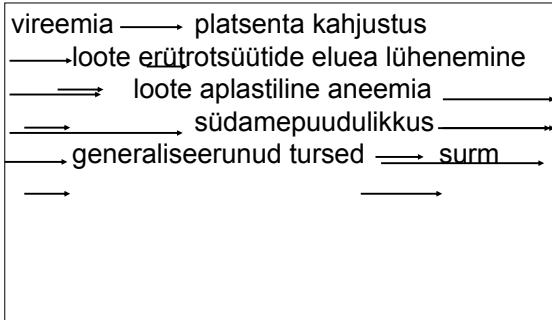
**Raseduse ajal:**

33% transmissioon lootele

12% loote surm

85% norm. sündides

## Patogenees



## Loote mitteimmuunne hüdroks

- sagedus: 1:2500 - 1:4000
- suremus 50-80%
  - nahaalune turse > 5 mm
  - vedelik perikardis
  - hüdrotooraks
  - astsiit
  - suur platsenta
  - polühüdramnion
  - preeklampsia
  - enneaegne sünnitus
  - võib esineda *oligohüdramnion*

## Mitteimmuunse *hydrops*'i põhjused (dif. dgn.)

- 30% - kardiovaskulaarne  
(arengurikked, tahhüarütmid ja kaasasündinud südame blokk)
- 15% - kromosomaalsed anomaaliad  
(eriti trisoomiad, *Turneri* s ja triploidiad)
- 10% - infektsioon
- 5% - kopsude arengurike
- 3% - neerude arengurike

## Diagnostika

- anamnees
- *IgM* 90% olemas 1 nädal peale nakatumist
- *IgG* määratavad 7-10 päeva peale haigust, püsivad kogu elu
- Loote kordotsentees - hemoglobinoopia ja retikulotsütopeenia
- UH-loote hüdroksit võib leida 3-5 nädalat peale nakkust
- *B-19 DNA* määramine *PCR* meetodil

## Loote ravi

- sümptomaatiline (ema digitaliseerimine)
- intrauterinne - proteiini, vereülekanne
- pleuraõõne dreneerimine UH kontrolli all enne elektivset sünnitust
- sügava enneaegsuse korral planeerida raseduse lõpetamist
- NB! keisrilõikus ei kahjusta vastsündinu seisundit!

## HERPES SIMPLEX – VIIRUS JA RASEDUS:

**Tekitajad:** Herpes simplex viirus 1 ja 2 tüüp

**Levik:** vertikaalne levik emalt lootele (transplatsentaarselt ja astsendeeruvalt). Inkubatsioon: 2 – 12 päeva

**Primaarne genitaalherpes:**

**Kliiniline pilt:**

- 50 % juhtudest primaarne haigushoog asümptomaatiline
- Sümptomaatiline - äga kliinik 10 – 20 päeva
- Naistel sagedamini: villiline lööve ja/või haavandid: ureetra ava ümbruses, suurtel häbememokkadel, tupes, emakakaelal  
Kaebused: valu, düsuuria, peavalu, palavik, nõrkus, lihaste valuikkus
- Komplikatsioonid 10–15 %  
hepatiit, aseptiline meningiit, pneumoonia

**Sagedus:** 19 % naistest AK HSV-2 vastu  
(rahvusvaheline seroepidemioloogiline uuring 1976.–1980.a)  
sagedamini tumedatel naistel  
esmaselt abielus naistel

## HERPES SIMPLEX – VIIRUS JA RASEDUS

### Retsidiveeruv genitaalherpes

- Retsidiivide sagedus varieeruv
- Retsidiivide varieeruvus erinev: asümptomaatiline, mõõdukas, raske
- Retsidiivi kestvus lühem, kliinik tagasihoidlikum kui primaarse genitaalherpese korral
- Sageli prodromaalnähud: sügelemine, pakitsus, kõrvetustunne haiguskolde piirkonnas mõni tund kuni üks päev enne lööbimist
- prodromaalnähtude esinemine ilma järgneva kliinilise avaldumiseta

## HERPES SIMPLEX – VIIRUS JA RASEDUS:

### Latentne genitaalherpes

- Nakatumine toimub ka haiguse latentsses faasis
- Supressioonravi atsükloviiriga vähendab asümptomaatilise viiruse eritumist 94%
- Patsiente tuleb informeerida HSV nakatumise ohust ka siis kui sümptoomid puuduvad

## HERPES SIMPLEX – VIIRUS JA RASEDUS HSV- infektsiooni kliiniline manifestatsioon:

Inf.	HSV-anamnees	anti-HSV-a/k	kl. raskus	süsteemsed sümpt.	kestvus
<b>I episood:</b>					
Esmane	puudub	puuduvad	raske	esinevad	2–3 näd.
Mitte-esmane	orolabiaalne	esinevad	keskmise	lisanduvad	2–3 näd.
<b>Retsidiveeruv:</b>					
Sümpt.	esineb	esinevad	kerge-kujuline	puuduvad	1-2 näd.
Asümpt.	esineb	esinevad	erinev	puuduvad	< 1 näd.

## HERPES SIMPLEX – VIIRUS JA RASEDUS

- Raseduse ajal:
  - 80 % sümptomaatiline retsidiiv
  - 10 % asümptomaatiline retsidiiv
- Oht lootele kõige suurem esmasinfektsiooni korral, aga ka retsidiivi korral I trimestril:
  - koorioamniionit, platsental nekroosikolde
  - loote hüdrosefaalia, mikrotsefaalia
  - spontaanne abort
- 75–80 % loote nakatumine toimub ema sünnitusteedes
  - enamikul juhtudel haigus kulgeb vastsündinul ilma erilise sümptomaatikata, nad muutuvad viirusekandjateks
  - võivad esineda villid ja paapulid nahal ja limaskestadel
  - rasketel juhtudel HSV – sepsis!

## HERPES SIMPLEX – VIIRUS JA RASEDUS

### Diagnostika

- antenataalne uuring raseduse 36. nädalal
- oluline varane viiruse identifitseerimine ja virooloogiline kinnitus esimese 48 t jooksul
- neonataalse vireemia diagnostika

### Diferentsiaaldiagnostika

- süüfilis
- pehme shanker
- traumaatiline haavand genitaalidel
- kontaktdermatiit
- *impetigo* genitaalidel
- *pemfigus* ja *pemfigoid*
- nn villilised dermatosiidid

## HERPES SIMPLEX – VIIRUS JA RASEDUS

### Ravi:

#### 1. Esmase episoodi ravi:

*Acycloviri* 200 mg 5 x päevas 7 päeva *per os*

#### 2. Retsidiivi ravi:

ravi peab alustama kas prodromaalperioodis või esimestel päevadel:

*Acycloviri* 200 mg 5x päevas 5 päeva *po*;  
800 mg 2x päevas 5 päeva

Sünnitus, kui oluline moment infektsiooni transmissiooniks!

Soovitatakse *Sectio Caesareae*: kui esmane infektsioon emakakaelal ja enneaegne lootevete puhkemine

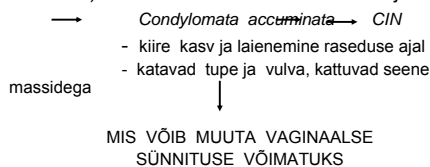
NB! Täna arstid ei pea seda alati põhjendatuks, tuginedes 15. aasta sünnituslugude retrospektiivsele analüüsile (1997).

## INIMESE PAPILLOOMIVIIRUS

**Tekitaja:** Inimese papilloomiviirus, >100 serotüüpi, tüübid 6 ja 11 põhjustavad välisgenitaalide kahjustust

**Levik vertikaalne:** - nakatumine sünnitusteedes, - transplatsentaarne

**Kliinik:** a) subkliiniline ja b) kliiniline infektsioon raseduse ajal:



## INIMESE PAPILLOOMIVIIRUS

Puuduvad andmed, et kondüloomid võiksid olla:

- spontaanabordi
- enneaegse sünnituse
- surnultsünni põhjuseks

Larüంగాalne papillomatoos

- eeldatakse, et loote respiratoorse trakti kolonisatsioon toimub sünnituskanaalis (*Shali* teooria)
- infektsiooni transplatsentaarsel üleminekul nakkus looteveest ja respiratoorse trakti keskosa kahjustus, millest iseloomulik hääle kähisemine ja nutt
- vastsündinul lesioonid kahvatuosad, "mooruspuu sarnased", nende sügavamad osad on hästi vaskulariseeritud ja kaetud mitmekihilise lameepiteeliga. Iseloomulik papilloomide kiire kasv. Maligniseeruvad väga harva. Ravi keeruline!

## INIMESE PAPILLOOMIVIIRUS

### Diagnostika:

- tsütoloogia
- histoloogia
- külv
- uuringud teistele tekitajatele

### Ravi:

- oluline kollete ravi raseduse II trimestri lõpus ja III trimestri alguses, et ei tekiks retsidiive enne sünnitust;
- *Trichloric acidi* 50 % või 80% - 70 % -lises etüülalkoholis lokaalselt 1-3 X nädalas
- laser ablatsioon või krüoterapia

NB! *Podophyllinum resini* → raseduse ajal ei soovitata  
5- fluorouratsiil-kreemi →  
Interferooni →

# Preeklampsia Eklampsia HELLP

Kadri Matt  
TÜ Naistekliinik  
14.september 2010

## Rasedus saabub ootamatult

- Rasedus on "ime"
- Rasedus on naise organismi füsioloogiline seisund
- Tervel naisel kulgeb rasedus normaalselt ja sünnib terve laps

## Vererõhu regulatsioon normaalse raseduse ajal

- RR raseduse ajal on üldiselt samades väärtustes kui enne rasedust
- Diastoolne rõhk alaneb 18. - 24. nädalal
- Süstoolse rõhu tõus alates 33. nädalalast kuni 6 nädalat peale sünnitust
- Diastoolne RR tõus alates 33. nädalast kuni 6 nädalat peale sünnitust

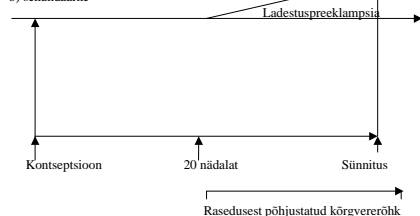
## Rasedusaegse hüpertensiooni kliiniline klassifikatsioon

(ACOG, Davey ja MacGillivray 1988)

- Krooniline hüpertensioon
- Rasedus/gestatsiooni - hüpertensioon
- Proteinuuriaga rasedushüpertensioon, diagnoositud peale 20. nädalat - preeklampsia
- Kroonilisele hüpertensioonile lisandunud preeklampsia (ladestuspreeklampsia)
- Klassifitseerimata/transitoorne hüpertensioon

### Kõrgvererõhk ja rasedus

Krooniline kõrgvererõhk  
a) essentsiaalne  
b) sekundaarne



T. Hendriksen, 1996, Dept. of Obst. & Gyn., Oslo

## Rasedushüpertensioon

- Kui eelnevalt normotensiivsel rasedal tekib vererõhu tõus peale 20. rasedusnädalat
  - vererõhu tõus  $\geq 140/90$  mm Hg
  - diastoolse RR  $\geq 15$  mmHg
  - süstoolse RR  $\geq 30$  mmHg võrra
- Rasedushüpertensioon võib kulgeda
  - proteinuuriata
  - proteinuuriaga
  - turseteta/tursetega

### Preeklampsia sündroom

- Preeklampsia (sündroom)  
Kui rasedushüpertensioonile lisandub oluline proteiinuuria ja/või tursed
  - proteiinuuria > 0,3 g/l või /0,5 g ööpäevas
  - + tursed
- Preeklampsia ehk "ähvardav eklampsia"
- Eklampsia – raseda toonilis-klooniline kramp

### Preeklampsia ning rasedusaegne hüpertensioon on...

- Emade surma sagedaseim põhjus maailmas
- Perinataalse hüpoksia, loote kasvupeetuse põhjus
- Sagedaseim raseduse enneaegse lõpetamise näidustus/enneaegsuse põhjus
- Perinataalse haigestumise ja surma olulisemaid põhjusi

### Raseduse ja sünnituse sagedasemad tüsistused 2001 – 2005

Berg CJ, MacKay AP, Atlanta 2009

• Raseduseelsed haigused	4,9%
krooniline hüpertensioon	1,9%
• Preeklampsia ja eklampsia	3,4%
raske preeklampsia	0,9%
eclampsia	0,1% (3 juhtu)
• Transitorne hüpertensioon	3,1%
• Sectio Caesarea (tervetel)	28,3%
(21%)	
kaasnevate haiguste korral	48,5% (44 %)
• Ruptura uteri	3 juhtu < 0,1% (3juhtu)

aastatel 2001-2005 183.431 hospitalisatsiooni ja 19.986 sünnitust  
•Tartu 2008

### Preeklampsia riskitegurid

- Diabeet rasedal 2:1
- BMI > 30
- Noor esmasünnitaja (<20. a) 3:1
- Vanus >40. a 3:1
- ART/IVF/ICSI –assisteeritud reproduktiooni tehnoloogiad
- Mitmik/kaksikrasedus 4:1
- Perekondlik, päriik anamnees 5:1

### Preeklampsia riskitegurid

- Krooniline hüpertensioon eelnevalt anamneesis 10:1
- Preeklampsia/eklampsia anamneesis
- Kaasnev autoimmuunhaigus ( antifosfolipiidsündroom) 10:1
- Trombofiilia
- Krooniline neeruhaigus 20:1
- Angiotensinogeeni geen T 235
  - heterosügootne 4:1
  - homosügootne 20:1

### Preeklampsia – “teooriate haigus”

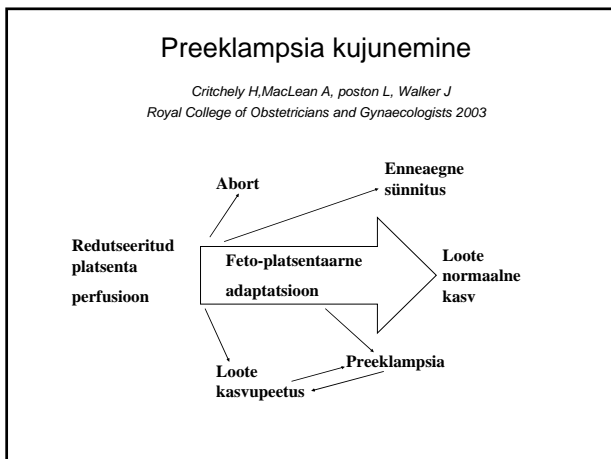
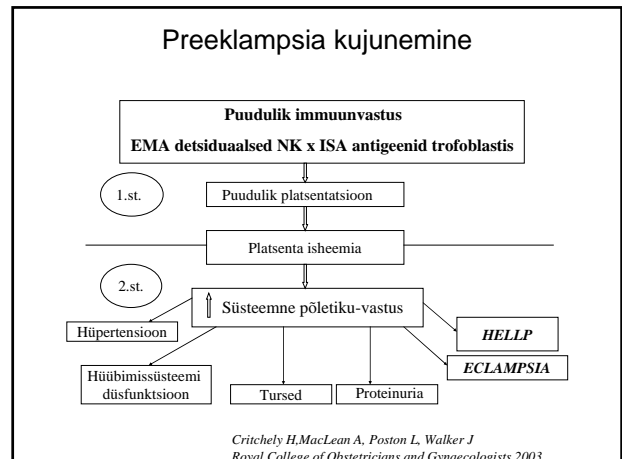
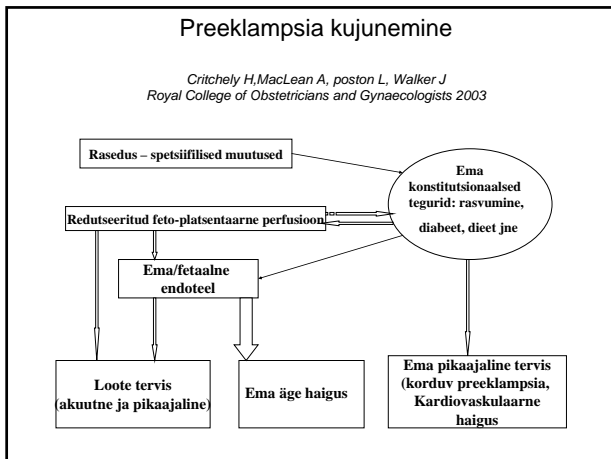
#### Sünonüümid

“Vana terminoloogia”

- Rasedus-toksikoos/ tokseemia (*toxicosis, toxaemia*)
- Hilistoksikoos, raseduse II-poolse toksikoos
- EPH- gestoos (*EPH-gestosis*)
- Nefropaatia (*nephropathia gravidarum*)

1980-ndate käsitlus

- PIH -rasedusest põhjustatud hüpertensioon (*Pregnancy induced hypertension-*) ACOG 1987
- SIH- Schwangerschaft-Induzierte Hypertonie
- *Praeclampsia, eclampsia*
- *HELLP* sündroom



### Kliinilise manifestatsiooni patofüsioloogia

- ema-loote immuunkonflikt →
- "X" faktorite vabanemine →
- PG I 2/ TX A2 düsbalans →
- generaliseerunud vasospasm, koehüpoosia
- perifeerse vastupanu tõus

*Dekker GA et al. 1998*

### Preeklampsia manifesteerumine emal

- **Hüpertensioon** rasedal  $\geq 140/90$  mmHg (ei pruugi olla esimene sümptom)
- **Neerude kahjustus**- glomerulaarne endotelioos, verevarustuse vähenemine, glomerulaarse filtratsiooni langus-  
- **äge neerupuudulikkus**

**NB! Enamasti restitutio ad integrum 3-4 näd. peale sünnitust**

### Hemoreoloogilised ja hematoloogilised muutused

Parameeter	Normaalne rasedus	Hüpertensiivne rasedus
1. Vere ja plasma maht	tõusnud	langenud
2. Hematokriit	langenud	tõusnud
3. Plasma viskoossus	alanenud	tõusnud
4. Perifeerne vastupanu	tõusnud	tõusnud
5. Reaktsioon pressoonssetele ainetele	alanenud	tõusnud
6. Südameminiitimaht	tõusnud	langenud
7. Onkootne rõhk	langenud	tugevasti alanenud

## Preeklampsia raskusastmed

- **Mõõdukas preeklampsia (92 %) –**  
“kõik, mis ei ole raske preeklampsia”
- **Raske preeklampsia**

## Raske preeklampsia kriteeriumid I

- ◆ RR  $\geq$  160/110 mmHg patsiendil voodirežiimi korral vähemalt kahel järjestikusel 4- 6 t vahega mõõtmisel
- ◆ Proteinuuria  $\geq$  3 g/l või  $\geq$  5 g 24 h uriinis

## Raske preeklampsia kriteeriumid II

- ◆ Massiivsed tursed (eriti või ülakehal/näol)
- ◆ Oligo/anuuria  $\leq$ 400 ml/24 h jooksul
- ◆ Neuroloogilised nähud: peavalu, nägemishäired, rahutus, reflekside elavnemine
- ◆ Epigastraalvalu, iiveldus, oksendamine
- ◆ Raske trombotsütopeenia, maksa ensüümide tõus – HELLP
- ◆ Kopsuturse
- ◆ Loote kasvupeetus

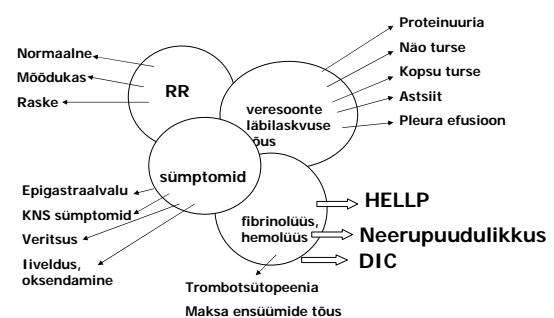
## Eklampsia - üliraske preeklampsia

Krampide esinemine (toonilis-kloonilised) preeklampsiaga patsientidel, mis ei ole tingitud teistest neuroloogilistest põhjustest ja/või epilepsiaast

## Eklampsia

- Raskeim preeklampsia komplikatsioon
- Enne sünnitust/raseda, sünnituse ajal, sünnituse järgselt
- *Status eclampticus* - Eluohtlik!
  - emade suremus ~ 2-5%
  - perinataalne suremus ~ 20%
- Komplikatsioonid
  - aspiratsioon, larüngospasm, hingamisseiskus
  - aju hemorraagia
  - platsenta enneaegne irdumine

## Preeklampsia kujunemine: “tüüpiline ja atüüpiline” preeklampsia



### HELLP !

- 1950 -1980 a palju raskeid juhtumeid
- 1982 a Louis Weinstein kirjeldas 29 raske preeklampsia juhtu, kus raske preeklampsia sündroomile kaasnes:
  - mikroangiopaatiline hemolüütiline aneemia
  - raske trombotsütopeenia
  - maksa anormaalset funktsionaalsed testid
- + epigastralvalu, iiveldus, oksendamine

### HELLP

- **H**=*hemolysis* -hemolüüs
- **EL**=*elevated liver enzymes* – maksa ensüümide tõus
- **LP**= *low platelets*- trombotsütopeenia

### HELLP - sagedus

- 1- 6/1000 rasedast
- 10% – 12% raske preeklampsia sündroomi korral
- Emade suremus 1,1%
- Perinataalne suremus kuni 60%

### HELLP - patogenees

- “X” faktor - seerumis lahustuva Fas kontsentratsiooni tõus (platsentaarse päritoluga valk)
- Platsentaarse päritoluga valk, põhjustab loomulikku rakusurma
- Areneb tsütokiinidest ja neutrofiilidest vallandatud maksa kahjustus

### HELLP – “põletikuline” patogenees

*Martin JN, Rose CH, Briery CM, 2005*

- Lahustuva Fas –valgu tõus seerumis
- Tsütokiinidest/neutrofiilidest maksa kahjustus
- Leukotsütoos proportsionaalselt haiguse raskusega
- Seerumi anafülaksootoksiinide C3a ja C5a tõus
- TN-alfa bioaktiivsuse tõus (sekundaarne?)
  
- T-ja B rakkude potentsiaali pärssumine
- Platsentaarse endoteliaalse kasvufaktori (VEGF) ekspresiooni alanemine
- VEGF ligandite ja retseptorite düsregulatsioon
- Ülitundlikkus pressoorsetele ainetele

### HELLP – patofüsioloogia

- Mikroangiopaatia
  - hemolüüs, aneemia, trombotsütopeenia
- Verevoolu sulgus sinusoidides
  - maksa turse, *Glissoni* kapsli venitus, ülakõhvalu
- Hepatotsellulaarne nekroos
  - ensüümide - *AST, ALT* vabanemine
  
- **9%-14 % eluohtlik maksakahjustus-subkapsulaarne maksahematoom, maksa rebend**

**HELLP on raske preeklampsia !**

**HELLP - kliiniline kulg**

- Viirusinfektsiooni - sarnane kulg võib olla
- Peavalu 33% - 68 %
- 1:6 ei esine proteinuuriat
- 50% oluline proteinuuria (+++/++++)
- Epigastreaalvalu
  - Patsiendil "alibi"
  - Köhu palpatsioon valulik, maksa serv palpeeritav
  - Kopsu auskultatsioonil- "märg kops"

**HELLP – kliiniline kulg**

**Rapiidne algus ja progresseerumine:**

- Trombotsüütide arvu langus 30% - 50%  
24 h jooksul - ööpäevane reduktsioon kuni 40.000/ $\mu$ L
- LDH, AST ja ALT tõus veel kuni 24 – 48 tundi peale sünnitust
- Oluline RR tõus ja oluline proteinuuria (esialgu) võivad puududa
- Võib puududa paralleel laboratoorsete parameetritega

**HELLP - kliiniline kulg**

- Trombotsütopeenia jaotatakse:
  - kerge – 100.000-150.000/  $\mu$ L (3.klass)
  - keskmise raskusega – 50.000-100.000/  $\mu$ L (2.klass)
  - raske - < 50.000/ $\mu$ L (1.klass)

**HELLP- sündroomi klassifikatsioonid**

HELLP klass	Mississippi klassifikatsioon	Tennessee klassifikatsioon
1 KL	Trombots. <50.000/ $\mu$ L AST või ALT>70 IU/L LDH > 600 IU/L	Trombots. <100.000/ $\mu$ L AST > 70 IU/L LDH > 600 IU/L
2 KL	Tr.50.000-100.000 $\mu$ L AST, ALT < 70 IU/L LDH > 600 IU/L	
3 KL	Tr.100.000-150.000 $\mu$ L AST, ALT > 40 IU/L LDH > 600 IU/L	N/A
Osaline/mittetäielik HELLP	N/A	Raske preeklampsia+üks : ELLP, EL, LP

**HELLP- sündroomi klassifikatsioonid**

- Osaline/mittetäielik **HELLP**  
(*partial, incomplete HELLP*)  
Raske preeklampsia + üks : ELLP, EL, LP
  - ELLP – hemolüüsi puudumine
  - EL – maksa funktsiooni tõus
  - LP - trombotsütopeenia

## Võimalikud anormaalsed laboratoorsed testid

- Kusihappetõus enne teisi sümptome
- Hemoglobiin ↑ tõusnud/ N<sub>2</sub> ↑, Hct tõusnud
- Kreatiniin ↑ >1,0 ng/dl,
- Trombotsütopeenia <100.000
- Hüpoalbumineemia/düsproteineemia
- AST ↑ ALT ↑ LTD<sub>1</sub> ↑ tõusnud
- PT/PTT pikenenud ↑
- Proteiinuuria, sademes "silindrid"

## **HELLP ja...** **3% - 54% äge neerupuudulikkus**

äge tubulaarne nerkoos,  
transitoorne neerupuudulikkus

Tursed  
Proteiinuuria  
Hüpo/düs-albumineemia  
Hüperlipideemia  
Kolesteriini tõus

## *HELLP ja eklampsia*

### **1 ja 2 klassi HELLP korral**

#### **3,5 x tõuseb KNS kahjustus**

- aju hemorraagia
- hüpertensiivne entsefalopaatia
- ajuturse, krambid, kooma

## *HELLP ja...*

- **1-8 % kopsude kahjustus**  
kopsuturse  
ARS
- **C/V süsteemi kahjustus**  
südamelihase isheemia  
kardiomüopaatia  
tahhükardia  
müokardi infarkt
- **Tromb - emboolilised tüsistused**  
kopsuarteri tromb-  
emboolia

## *HELLP ja silmad*

### **1 ja 2 klassi HELLP korral**

#### **1,4% silmade kahjustus**

- *retina* irdumine
- klaaskeha hemorraagia
- kortikaalne pimedus

## *HELLP - hemostaasi muutused*

- **Hüperkoagulatsiooni tõus** →
  - fibrini ladestumine, trombiini ↑
  - trombotsüütide arvu langus ↓ (15% - 50%)
  - antitrombiin III, V, proteiin C ↓ alanemine
  - fibrinolüüsi alanemine

"kuluskoagulopaatia"

**Kliiniliselt DIC 7%- 9%**

## HELLP ja maksa puudulikkus

### 1j 2 klassi HELLP

- 1% subkapsulaarne/intra-hepaatiline hemorraagia
- maksa ruptuur
- pankreatiit

## Emahaigestumise/surma riskitegurid

Sümptomid	Labor
▣ Epigastraalvalu	Trombots <50.000 / $\mu$ L
▣ Iiveldus	Seerumi LDH >1400 IU/L
▣ Oksendamine ↑	AST > 150 IU/L
▣ Raske süst. RR ↑	ALT > 100 IU/L
▣ Raske diast.RR	Kusihape >7,8 mg/dL
▣ <i>Abruptio placentae</i>	CPK > 200 IU/L
▣ <i>Eclampsia</i>	Seerumi kreatiniin >1,0

Martin et al, 1986

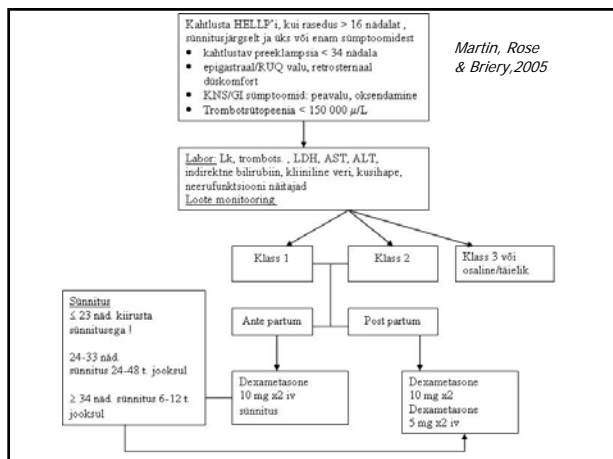
## HELLP ja...

- **Platsentaarne vaskulaarne puudulikkus**  
(“vana termin” - *insufficiencia fetoplacentaris*)

- loote kasvupeetus
- enneaegsus

## HELLP ja...

- **Platsentaarne puudulikkus**
  - platsenta enneaegne irdumine sageneb **9 korda**
  - loote antenataalne surm
  - loote aju/neerupealise hemorraagiad



## Preeklampsia - kliiniline käsitus ja soovitus

- Anamnees
- Dokumenteeritud riskitegurid ja sümptomid
- Universaalne efektiivne preeklampsia skriiningtest puudub
- Teoreetiliselt on kõik rasedad ohustatud preeklampsia tekkest
- Selgita rasedale haiguse olemust ja personaalse riski tõenäosust
- Anna kontakt-telefonid

### Antihüpertensiivne ravi

- On näidustatud kui RR  $\geq 150/105$  mmHg
- Diastoolse rõhu piiriks on 90 kuni 105 mmHg
- Hoidu RR "ülekorrektsioonist" – RR langetamine võib põhjustada platsenta hüpoperfusiooni
- Diureetikumide kasutamine ei ole näidustatud, sest patsiendil esineb enamasti hüpovoleemia
- ACE inhibiitorid on vastunäidustatud raseduse ajal

Ravim	Algannus	Maksimaalne annus
<b>Hüpertooniline kriis</b>		
Labetalool	IV infusioon 1-2mg/min	80mg 30min järel
Lühitoimeline nifedipiin	5-10mg per os 30min järel	10mg per os 30min järel
<b>Raske hüpertensioon</b>		
Labetalool	100-200mg x 2 per os	1200mg/per os
Pikatoimeline nifedipiin	20-30mg x 1 per os	120mg x 1 per os

Krooniline hüpertensioon	Preeklampsia
<p><i>Alfa- + beeta-blokaatorid</i>  <b>Labetalool</b> 100-200 mg</p> <p><i>Beeta blokaatorid</i>  <b>Atenolol</b> 50-100 mg  <b>Metoprolol</b> 50-100 mg  <b>Propranolol</b> 20-80 mg</p> <p><i>Tsentraalsed agonistid</i>  <b>Aldomet</b> 250-500 mg  <b>Clonidine</b> 0.1-0.2 mg</p>	<p><i>Adrenergilised blokaatorid</i>  <b>Atenolol</b> 50-100 mg  <b>Pindolol</b> 5-10 mg</p> <p><b>Labetalool</b>  100-200 mg  või 50 mg IV iga 10 min järel 1-2 mg/kg/tunnis</p>
<p><b>Hydralazine</b> 25-50 mg  enamasti kombineeritud beeta blokaatori või Aldomet'iga</p>	<p><i>Arterioolide dilatatsioonid</i>  <b>Hydralazine</b>  25-50 mg po  või 5-10 mg IV  või IM iga 20-30 minuti  või 5-10 mg IV tunni järel</p> <p><b>Diazoxide</b>  50 mg IV  iga 2-3 minuti järel kuni BP&lt;140/100</p> <p><b>Magnesium sulfat</b>  4-6 gm IV 10 minuti järel  koos 1 gni/tunnis IV,  stenergism nifedipiin'iga</p>
<p><b>Nifedipine</b> 10 mg</p>	<p><i>Ca-kanali blokaatorid</i>  <b>Nifedipine</b>  10 mg  iga 30 minuti järel kuni BP &lt;140/100</p>
<p><b>Thiazide</b> 1 tab</p>	<p><i>Diureetikumid</i>  Vastunäidustatud  <b>Furosemide</b> 20-40 mg IV</p>

### Krampiprofülaktika ja ravi

- **Krampiprofülaktika on näidustatud kõikidel raske preeklampsiaga naistel enne sünnitust, sünnituse ajal ja vähemalt 24 tundi pärast sünnitust!**
- Voluumeni taastamine
- Esmavaliku preparaadid on *Mg sulfuricum* ja *Diazepam*
- Soovitatakse jätkata IV ravi *Magnesium sulfuricum* kuni diurees on taastunud (24 tundi)

### Krampiprofülaktika-ja ravi

- *Sol. Diazepami* 5-10 mg IV
- *Sol Mg sulfuricum 25% 20 ml* IV boolusena 15-20 min jooksul (5g)
- Jätkatakse doosiga 1 grammi tunnis
- **Krambi-ravi** - *Mg sulfuricum* kiiresti veeni 1g/min, maksim. doos on 4-6 g/min
- *Sol. Diazepami* 10-20 mg IV (aeglaselt)
- Vältida optilisi või akustilisi ärritajaid
- Küljel-asend

### HELLP sündroomi ravi

- Ravitaktika sõltub raseduse kestvusest
- > 34 nädala – raseduse lõpetamine
- < 32 nädala:
  - **Sol. Dexamethazoni 10 mg x 2 IV**
  - + *Sol. Mg SO<sub>4</sub> 25%* boolusena 4-6g, püsidoos 1-2 g/h (24-48 h)
  - + antihüpertensiivne ravi vajadusel (*Trandate, Dihydralasin*)
  - + plasmaferees?

### Raske preeklampsia ravi

- Hemostaasihäirete ravi (fibrinogeen < 120 mg%)
  - värske külmutatud plasma
- Trombotsütopeenia korral (< 50.000 – Sectio Caesarea korral ja < 20.000 sünnituse korral *per vias naturales*)
  - trombotsüütide kontsentraat

### HELLP ja operatiivne ravi

- Mõnedel tüsistunud juhtudel vajalik operatiivne ravi
- Maksapoolsete tüsistuste korral:
  - absorbeeruva käsna kasutamine, omentoplastika, hemostaatiliste produktide kasutamine; maksa arteri ligeerimine/ transluminaalne kateeter-embolisatsioon
- Raske maksa kahjustuse korral tuleb arvesse maksa osaline reseksioon
- Maksa transplantatsioon
  - 1987 – 2003a (UNOS) 8 juhtu:
    - neist 2 surnud, 2 vajasis retransplantatsiooni
  - kokku 2005a 17 juhtu:
    - neist 3 surnud (suremus 17%)

Shames BD et al. 2005

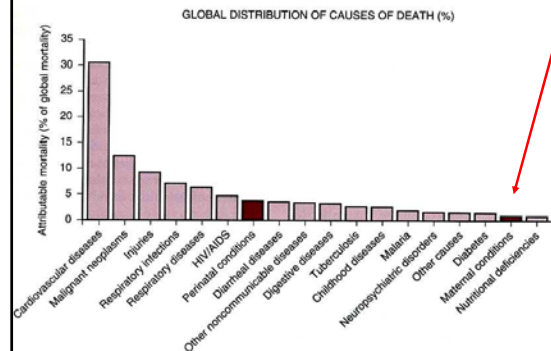
### Raske preeklampsia ravi sünnitusjärgselt

- **Diureesi säilitamine/forsseerimine**
  - infusioonravi *Sol. Mg Sulfuricum*’iga  
24 h  
*Sol. Dopamini*  
*Furosemid* (ettevaatlikult peale voluumeni taastamist) – pigem kopsuturse leevendamiseks!
- **Antihüpertensiivne ravi**
- **Medikamentoosne tromboosi profülaktika**
  - Fragmini*
  - Fraxiparine*
  - Clexane*

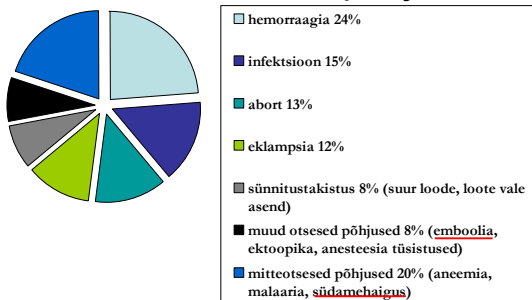
## Rasedus ja kaasnevad haigused

Anne Kirss  
SA TÜ Kliinikumi naistekliinik  
sisearst

## Tervise indikaatorid



## Emade suremus - põhjused



The World Health Report 2005. Make every mother and child count.  
Geneva, WHO, 2005

## Arenenud riikides on emade suremus $\leq 16:100\ 000$

- Professionaalne sünnitusabi on tagatud kõigile
    - rasedate jälgimine ambulatoorselt, sünnitus haiglas
      - üksikutes riikides lubatud madala riskiga naistele litsentseeritud ämmaemanda abiga kodus
  - Peamine suremuse põhjus on:
    - Kopsuarteri trombemboolia
    - Südamehaigus
      - Südamehaigete ravi on paranenud, mistõttu patsiendid rasedustavad
        - kaasasündinud südamerikete kirurgiline ravi
      - Südamehaigete osakaal ühiskonnas on suurenenud
        - ebatervislik toitumine, ülekaal, suitsetamine, alkohol
- Progress for Children. A Report Card on Maternal Mortality. Sept 2008

## RASEDUSPUHUSED FÜSIOLOOGILISED MUUTUSED VÕIVAD SIMULEERIDA HAIGUST

- Seljavalu nimmepiirkonnas
- Hingeldus raseduse III trimestril
- Funktsionaalne kahin südamel
- Analüüside referentsväärtused on teistsugused
  - Hemodilutsioon (hgb ↓)
  - Hormonaalne stimulatsioon (T4 ↑, fibrinogeen ↑)
  - Platsenta (alkaalne fosfataas ↑)

## Füsioloogilised muutused raseduse ajal toetavad loote arengut ja valmistavad ema ette sünnituseks

- Hormoonid - platsenta toodab
  - Östrogeen
  - Progesteron
  - hCG – soodustab steroidhormoonide sünteesi
- Veremahu suurenemine
- Suurenenud emaka kompressioon teistele elunditele

## Progesteroon

- Kollaskehahormoon
- Platsenta toodab alates 7-9.rasedusnädalast
- 20 x tõus III trimestril
- Kiire langus sünnitusjärgselt
- Võimas silelihaste lõõgasti

## Östrogeen

- Toodab platsenta
- Suurendab emaka kontraktsioonivalmidust
- Soodustab erinevate valkude sünteesi
- Hüperkoagulatsioon

## Kardiovaskulaarsüsteem rasedal

- Kõige suuremad muutused
- Algavad I trimestril, saavutades platoo II trimestril ning sünnitustähtaja läheduses toimub uus kiire muutus
- Üks esimesi raseduspuhuseid muutusi on perifeerne vasodilatatsioon
  - Vaskulaarne resistentsus langeb
    - Põhjustab kardiovaskulaar- ja renaalsüsteemi muutused
      - Südame MM ja GF 40-50%-line tõus

## Süsteemne vaskulaarne resistentsus

- Langeb I trimestri alguses
- Madalaim 14-24 nädalal
- Tähtajaks uuesti raseduseelsel tasemel
- Progesteroonist tingitud vasodilatatsioon
  - hüpotensioon
- Põhjustab soola ja vee peetuse, et säilitada arteriaalne vererõhk
  - pais venoosses süsteemis
- Oluline roll ka atriaalsel natriureetilisel peptiidil (ANP), mille tase rasedal tõuseb

## Raseda süda

- kardiomegalia
- positsiooni muutus
  - EKG-s horisont el posits
- 90%-l rasedatest esineb löögimahu ja –sageduse tõus
  - süstoolne kahin
  - galopprütm

## Südame löögisagedus

- Kiireneb kompensatoorselt vaskulaarse resistentsuse languse tõttu
- Alates 7. rasedusnädalast kuni 20% baasväärtusest III trimestriks
- Frekventsist sõltuvate südamehaiguste (mitraalstenosis) korral kopsuturse risk
  - südame diastol lüheneb
  - vatsakeste täitumine (minutimaht ja perfusioonirõhk) võivad väheneda
  - vasaku koja tühjenemine võib halveneda

## Vererõhk

- Sõltub minutimahust ja vaskulaarsest resistentsusest
- Langeb 10% I trimestril (vasodilatatsioon)
- Saavutab miinimumi 24 nädalal
- 40.-ks nädalaks tõuseb taas raseduseelsete väärtusteni

## Tsentraalne hemodünaamika

- Südame MM tõuseb I trimestril saavutades maksimumi 32-ks nädalaks
  - raseduseelsest 3,5-6,0 l/min

Südame minutimaht suureneb 30-50%  
Südame väljutusmaht suureneb 10-15%  
Südame löögisagedus tõuseb 15-20 löögi võrra minutis

## Veremaht

- Suureneb kiiresti
- 10% 7-ks nädalaks
- 50% 32-ks nädalaks
- Erütrotsüütide hulk samuti tõuseb, kuid vähem
- Hemodilatsioon maksimaalne 30-32 nädalal
  - Vere maht suureneb 40%, plasma maht suureneb 40-50%, erütrotsüütide hulk 30%
- Vere viskoossuse langus parandab platsenta perfusiooni ja annab hemorraagia puhuks füsioloogilise reservi, ka loote kasv parem

## Vere vormelemendid

- Punaliblede hulk tõuseb 20%,
  - Erütropoetiini tase tõuseb raseduse algul
- Langeb sünnitusjärgselt verekaotuse tõttu
  - soovitatav rauaasendus, kui Hgb < 110g/l
- Valgeliblede hulk tõuseb samuti
  - selektiivne luuüdi erütropoees
  - noori vorme rohkem perif veres - kerge vasemale nihe
    - norm 5-15000/mm<sup>3</sup>
- Trombotsüütide hulk langeb hemodilatsiooni tõttu
  - 8%-l naistest PLT 100-150 tuhat/mm<sup>3</sup>

## Koagulatsioonisüsteem

- Hüperkoagulatsioon
  - sünnitusaegse verekaotuse mõjutamine
  - platsenta struktuuri saavutamine fibrini depositide abil
  - ema ja loote vere täieliku kokkupuute tagamiseks platsentas
- Tromboosirisk 5-10 x võrreldes sama vanade mitterasedatega
  - Rasedatel 60-130/100 000 (Eestis 8-18 juhtu aastas)
  - Keisrilõige tõstab tromboosiriski 10x võrreldes vaginaalse sünnitusega
- Hüübimisfaktorid
  - VII, VIII, IX, X, XII, fibrinogeen ja von Willebrandi faktor tõusevad
  - XI langeb
  - protrombiin ja V faktor ei muutu
- Antikoagulandid
  - AT III ja P C ei muutu või tõusevad, P S langeb
- Fibrinolüütiline aktiivsus langeb (PAI-1, PAI-2)

## Renaalne süsteem

- Toetab muutusi kardiovaskulaarsüsteemis
- Neerude pikkus suureneb umbes 1cm võrra
- Neerusid läbiva vere maht suureneb
- Neeruvaagnad, karikad, ureeterid laienevad
  - progesteroon
  - suurenenud emakas soodustab seda, eriti paremal
  - 80%-l naistest on III trimestril radioloogiliselt sedastatav hüdronefroos
- Kusepõis nihkub intraabdominaalsele ja maht väheneb

## Neerude funktsioon rasedal

- Tingitud vaskulaarse resistentsuse langusest
- GF ↑ 40-50% I trimestri lõpuks jäädes püsima 36 näd-ni
  - Kreatiniini kliirens 150-200ml/min
  - Seerumi urea ja kreatiniin langevad
- Renaalne glükoosuria võib olla normaalne
  - GF ↑ ja glükoosi tagasiadsorptsiooni aeglustumine
- Reniini angiotensiini ja aldosterooni kontsentratsioon ↑
  - rase on resistentne angiotens II pressoorsele toimele
  - ekstratsellulaarse vedeliku maht tõuseb 4-7 liitriini
    - soola ja vee peetus, et tagada norm vererõhk
    - Plasma Na langeb 140-136mmol/l
    - plasma osmolaalsus langeb 290-280mosmol/kg

## Rasedus mõjutab kroonilise haiguse kulu

- Haiguse ägenemine
  - Süsteemne erütematoosluupus
- Haiguse remissioon
  - Reumatoidartriit

## Krooniline haigus mõjutab raseduse kulgu

- Preeklampsia
- Lootevee hulga muutus
- Loote kasv
  - Hüpotroofia
  - makrosoomia

## Emale manustatavad ravimid võivad mõjutada loote arengut

- Teratogeensus
- Loote kasvu kasvuhäired

## Rasedate ravi algoritm

- **Terve rase ravimeid ei vaja**
- Haige rase vajab ravi!
- Kergemate haiguste puhul aitab puhkus, mittemedikamentoossed ravivõtted (ravimtaimed, inhalatsioon jt.).
- Alustada lootele ohutute ravimitega.
- Kriisiolukorras eelistada ema elu loote omale.
  - Naise seisund tuleb stabiliseerida enne raseduse lõpetamist
    - sünnitus lahendab kriisiolukorra vaid rasedusmürgistuse puhul

## Profülaktilist ravi rasedatele ei tehta

- Rasedus ei kesta igavesti
- Kolesterooli langetavat ravi ei tehta
  - Statiinid langetavad ka östrogeenide taset, mistõttu rasedus võib katkeda
- Vaksineerimine
  - Vaid erandkorras
  - Gripi (LAIV)-, leetrite-, mumps-, punetiste ja kollapalaviku vastane vaktsiin on elusvaktsiinid – rasedatele ei tehta
- Antihüpertensiivset ravi alustatakse hiljem
  - >150-160/100-110mmHg
- Radioloogilised uuringud püütakse lükata sünnitusjärgsesse aega

## Rasedus ja radiatsioon. Riskid.

- Rakusurm (apoptoos) võib viia organi funktsiooni häireni  
-> väärarendid -> vaimse arengu mahajäämus või surm
  - Doos 100mGy (100mSv) ei tõsta loote väärarendite riski
  - Doos > 100 mGy -> lapsel madalam IQ
  - Doos > 500 mGy -> raske vaimne arengu mahajäämus (eriti, kui 8-15 nädalal)
- Ohtlikku doosi ei ole määratletud
  - Vähirisk
    - 10 mGy -> 0,06% suurem kasvujasse lapseas (0-15 a.)
  - Sugurakkude kiirguskahjustus – geneetiline haigus, infertiilsus?
- Diagnostilise protseduuri tõttu raseduse katkestamine vajalik ei ole
- Radioravi raseduse ajal lubatud ei ole

Gy (gray) – kiirgusdoos

Sv (sievert) – mõõdab bioloogilist efekti

## Vitamiinid

- Tasakaalustatud toitumisega vitamiinide ja mineraalainete defitsiiti ei teki
- Erandiks:
  - Raud
    - 50mg/p alates 16. rasedusnädalast
  - Foolhape
    - 0,4mg/p kõigile kuni 8 rasedusnädalani
  - Teismelised rasedad, taimetoitlased, suitsetajad, ravimite kasutajad, alkohoolikud

## Lennureis raseduse ajal

- Kosmiline radiatsioon
  - 0,005mSv/tunnis
  - Looduslik doos on 1mSv /aastas = 200 lennutundi
- Loote ja ema hüpoksia
  - Lennuki õhurõhk vastab 1829 m kõrgusel olevale
    - Südame fr ↓, RR ↑, kopsu aeroobne mahtuvus ↓
- Tromboos
  - Lennureis > 8 tunni -> soovitatav antikoagulantravi
- Enneaegne sünnitus jt. sünnitusabi probleemid
  - Lennureis iseenesest EA sünnitust ei põhjusta
  - Lennuki pardal ei ole meditsiinipersonali ega ka - varustust

## Rasedate ravi algoritm

- Terve rase ravimeid ei vaja
- **Haige rase vajab ravi!**
- Kergemate haiguste puhul aitab puhkus, mittemedikamentoossed ravivõtted (ravimtaimed, inhalatsioon jt.).
- Alustada lootele ohutute ravimitega.
- Kriisiolukorras eelistada ema elu loote omale.
  - Naise seisund tuleb stabiliseerida enne raseduse lõpetamist
    - sünnitus lahendab kriisiolukorra vaid rasedusmürgistuse puhul

## Infektsioon ja rasedus

- Igasugune infektsioon, mis põhjustab ema veres bakterieemiat, vireemiat või parasiteemiat, võib kanduda platsentasse ja sealt looten  
- Väärarendid  
- Raseduse katkemine  
- Enneaegne sünnitus  
- Loote/vastsündinu surm
  - Uroinfektsioon, HIV, B hepatiit,

## Kõrge palavikuga kulgev bakteriaalne infektsioon

- Bakterieemia ja endotoksiinid põhjustavad ka lootel ägedat põletikku
  - Sepsis
  - Pneumoonia
  - entsefaliit
- Infektsioon põhjustab emakakontraktsioone
  - Enneaegne sünnitus/raseduse katkemine
  - Loote/vastsündinu hukkumine

## Lootele eluohtlikud olukorrad

- Ema surm
- Enneaegsus
- Platsenta patoloogia
  - irdumine
  - tromboos
- Infektsioon
- Ema haigus
  - Emal kasutatud ravimid

## Rasedate ravi algoritm

- Terve rase ravimeid ei vaja
- Haige rase vajab ravi!
- **Kergemate haiguste puhul aitab puhkus, mittemedikamentoossed ravivõtted (ravimtaimed, inhalatsioon jt.).**
- Alustada lootele ohutute ravimitega.
- Kriisiolukorras eelistada ema elu loote omale.
  - Naise seisund tuleb stabiliseerida enne raseduse lõpetamist
    - sünnitus lahendab kriisiolukorra vaid rasedusmürgistuse puhul

## Ravimtaimed – puhtast loodusest s.t. täiesti ohutud???

- Uuringud toime kohta rasedatel puuduvad
- Toime ebaühtlane
  - sõltub ilmast, droogi kuivatamise kvaliteedist j.t
- Tinktuur = alkoholi leotis
  - Alkoholi 40-60%
  - 30ml tinktuuri = pits viina

## Rasedate ravi algoritm

- Terve rase ravimeid ei vaja
- Haige rase vajab ravi!
- Kergemate haiguste puhul aitab puhkus, mittemedikamentoossed ravivõtted (ravimtaimed, inhalatsioon jt.).
- **Alustada lootele ohutute ravimitega.**
- Kriisiolukorras eelistada ema elu loote omale.
  - Naise seisund tuleb stabiliseerida enne raseduse lõpetamist
    - sünnitus lahendab kriisiolukorra vaid rasedusmürgistuse puhul

## Ravimite metabolism raseduse ajal

- Veremaht suureneb
- Seerumi albumiini sisaldus väheneb
- Maksa ainevahetus kiireneb

### Platsenta roll

- Kaitse ravimite eest halb
- Enamus ravimeid läbib platsenta
- Metaboliseerib võõraid ja akumuleerib rasvlahustuvaid aineid
- Ioniseerimisaste mõjutab samuti platsenta läbitavust

## Ravimite mõju lootele

- Väärarendid
- Kasvupeetus
- Üsasisene surm
- Vastsündinu elundite talitlushäired

## Teratogeensuse klassifikatsioon

- A
  - Kontrollitud uuringutes ohutu
- B
  - Loomkatsetes ohutu, inimesel kontrollitud uuringud puuduvad
  - Loomkatsetes esinevad ebasoodsad toimed, kuid inimestel kontrollitud uuringutes mitte
- C
  - Loomkatsetes ebasoodsad toimed, inimesel kontrollitud uuringud puuduvad
  - Puuduvad ka loomkatsetes
- D
  - Risk inimesele on tõestatud, kuid erandolukorras kasutatakse
- X
  - Vastunäidustatud, riskid suuremad kui oodatav tulu
  - Teratogeenne nii loomkatsetes kui ka inimesel

## Teratogeensed ravimid

- Embrüotoksilised
  - ohtlikumad raseduse I trimestril
  - organogeneesi häirimine
    - väärarendid
- Fetotoksilised
  - ohtlikumad II, III trimestril
  - loote elundite talitlushäired

## Kumariini derivaadid warfarin, marevan

- Nina luulise osa hüpoplaasia,
- toruluude epifüüsiplaatide anomaalia, laiad lühikesed käed, lühikeste falangidega,
- silmakooa, kaela, närvisüsteemi anomaaliad,
- üsasisene kasvupeetus,
- vaimse arengu peetus
- Kasutamisel I trimestril, (6-9 rasedusnädalal) on risk raske arenguhäirega lapse sünniks 15-25%.
- Hilisemas perioodis võib ravimi kasutamine põhjustada spontaanseid aborte, surnultsündi, kesnärvüsteemi anomaaliad, platsenta irdumist ja hemorraagiaid lootel või vastsündinul.

## Angiotensiin-konverteeriva ensüümi inhibiitorid(AKEI) Angiotensiin II retseptori antagonistid (ARB)

- Loote neeru tubulaarne düsplaasia,
  - Lootel anuuria
- Emal oligohüdramnion,
  - Lootel koljuluude luustumise deformatsioon
  - Loote kopsude hüpoplaasia
- Loote üsasisene kasvupeetus
- Vastsündinul neerupuudulikkus, hüpotensioon, respiratoorne distress-sündroom
- Loote haigestumise risk 30%.
  - Risk suureneb, kui kasutatakse II ja III trimestril,
    - lootel kujuneb *in utero* hüpotensioon,
    - neeru verevarustuse halvenemine ja neerupuudulikkus.

## Rasedate ravi algoritm

- Terve rase ravimeid ei vaja
- Haige rase vajab ravi!
- Kergemate haiguste puhul aitab puhkus, mittemedikamentoossed ravivõtted (ravimtaimed, inhalatsioon jt.).
- Alustada lootele ohutute ravimitega.
- **Kriisiolukorras eelistada ema elu loote omale.**
  - Naise seisund tuleb stabiliseerida enne raseduse lõpetamist
    - sünnitus lahendab kriisiolukorra vaid rasedusmürgistuse puhul

## Rasedus lõpeb sünnitusega

- Raseduse ajal on vereringesüsteem hüperkineetiline
- Perifeerne resistentsus on langenud
- Sünnituse ajal emaka kontraktsioonid tõstavad tsentraalset venoosset ja arteriaalset vererõhku

## Sünnitusaegsed muutused

- Minutimaht (+50%), südamefrekvents ja löögimaht (+70%) tõusevad esimese 10min jooksul ja jäävad selliseks 1 tunniks sünnitusjärgselt
- Taanduvad kahe nädala vältel
- Iga emaka kontraktsioon paiskab vereringesse 300-500ml verd
- Valu, ärevus, valsava positsioon võivad samuti mõjutada minutimahtu (MM)
- Epiduraalanalgeesiga saab mõjutada valu
  - MM suureneb nii üld-kui ka epiduraalanesteesia korral
  - Tõus väiksem (30%) kui spontaanse vaginaalse sünnituse (50%) puhul

## Südame koormus sünnituse ajal

- Minutimaht tõuseb
- Venosse vere tagasivool südamesse suureneb
  - emaka kontraktsioonid
- Tsentraalne vererõhk tõuseb
  - emakakontraktsioonid, Valsava fenomen (punnestamine)
- Südamefrekvents kiireneb
  - füüsiline koormus, valu
- Veremaht suureneb sünnituse järel umbes liitri võrra
- Minutimaht langeb
- Verekaotus
- Vena cava sündroom
  - eriti keisrilõike korral

## Muutused puerpeeriumis

- 24 tunni vältel veremaht muutub märkimisväärselt
  - emaka kontraheerumise tõttu jõuab vereringesse lisakogus verd
    - südame väljutusmaht tõuseb veelgi
    - suureneb südame eelkoormus
  - Emaka poolt tingitud vena cava kompressiooni kadumine
  - Ekstravaskulaarse vedeliku siirdumine intravaskulaarsele
  - Tervele naisele ei ole see probleem, küll aga südamehaigel ja preeklampsia korral
- Taanduvad 1 -3 päeva kuni 2 nädala jooksul
- Riskipatsientidel kopsuturseoht

## Keisrilõige on 6 x ohtlikum, kui vaginaalne sünnitus

- Tromboosirisk 10x
- Verekaotus 2 x suurem
- Infektsioonirisk 3 x suurem
- Keisrilõige väldib küll sünnitusaegset füüsilist koormust, kuid sellega kaasnevad anesteesiast ja kunstlikust ventilatsioonist tingitud hemodünaamilisi muutused

## SÜNNITUSMEETODI VALIK

	Vaginaalne sünnitus	Keisrilõige
Kestus	10-12 tundi	½ - 1 ½ tundi
Koetrauma	Väike	Suur
Verekaotus	100-200ml	400-500ml
Valu	Tuhude ajal	Haavavalu postop
Vastsündinu	Nahk-naha kontakt	Kontakt emaga 2 tunni möödudes
Järgnev rasedus	Emakas terve	Emakal arm
Tromboos		Risk 10 x kõrgem
Anesteesia		++++

A three-fold rate of severe complications overall is reported among women having a planned cesarean section compared with those who planned a vaginal delivery.

The rate of severe complications (such as major infection and blood clots) in the planned cesarean group was found to be 27.3 per 1000 deliveries, compared with 9.0 per 1000 deliveries in the planned vaginal delivery group.

Liu S. et al. Maternal mortality and severe morbidity associated with low-risk planned cesarean delivery versus planned vaginal delivery at term. Am J Gyn & Obst. 2007  
http://www.cmaj.ca/pressrelease/pg455.pdf

## RASEDUSE VASTUNÄIDUSTUSED

- Raske neerupuudulikkus
  - Seerumkreatiniin > 150 $\mu$ mol/l
  - Kreatiniini kliirens  $\leq$  30ml/min
- Pahaloomuline kasvaja
- Aktiivses faasis sidekoehaigus
- Tsüanootilised südamerikked, südame isheemiatõbi
- Kriitiline hingamispuudulikkus

## Suhkruhaigus ja rasedus

### Geneetiline risk

- IDDM
  - 10-15%-l seos pärilikkusega
  - Ema suhkruhaige – risk 1,6-2,0%
  - Isa suhkruhaige – 6%
  - Mõlemad vanemad 20%
- NIDDM
  - Seos pärilikkusega suurem
  - Ühel vanematest – 40%
  - Mõlemal vanemal – 70%

### Süsivesikute ainevahetus raseduse I poolel

östrogeen $\uparrow$ , progesteron $\uparrow$

↓

insuliin $\uparrow$  ja glükagoon $\uparrow$

- pankrease  $\beta$ -rakkude hüperplaasia
- glükoosi perifeerse utilisatsiooni paranemine

### Süsivesikute ainevahetus raseduse II poolel

#### Platsenta hormoonid

platsenta laktogeen      insuliini  
prolaktiin                     $\Rightarrow$  resistentsus  
kortisool

! 24.-32. rasedusnädalaks tõuseb insuliinisekretsioon 50%, et tasakaalustada insuliiniresistentsust

### Suhkruhaiguse kulg raseduse ajal

- 10-20 rasedusnädalat
  - glükoosi tolerantsuse  $\uparrow$
  - insuliini vajaduse  $\downarrow$  34%
- 24-36 rasedusnädalat
  - glükoosi tolerantsuse  $\downarrow$
  - insuliini vajaduse  $\uparrow$  75%

## Suhkruhaiguse kulg sünnituse ajal

- Sünnitus on stress – veresuhkur tõuseb
- Sünnituse ajal patsient ei söö – veresuhkur langeb
- Lahendus:
  - Vs määrata iga 2 tunni järel
  - Süstida insuliini vastavalt vs väärtustele
  - Kasutatakse vaid lühitoimelist insuliini

## Suhkruhaiguse kulg sünnitusjärgsel

- Kohe sünnitusjärgsel veresuhkur langeb
  - platsentaarsete hormoonide tase langeb järsult
  - süstitakse ½ raseduseelsest doosist
- Teisest sünnitusjärgsest päevast hakkab taastuma raseduseelne olukord
- Rinnaga toitmise ajal insuliinivajadus tavaliselt langeb
  - Langeta insuliini
  - Suurenda toidu kaloraazi

## Diabeetiline nefropaatia raseduse ajal

- RR ↑, proteinuuria, glomerulaarfiltratsiooni ↓
  - Platsentaarpuudulikkus
  - IUGR
  - Preeklampsia
  - Neerupuudulikkus emal
  - Perinataalne suremus ↑↑
- Rasedus vastunäidustatud
  - Proteinuuria >3,0 g/ööp
  - Kreatiniini kliirens <30ml/min

## Raseduse kulg suhkruhaigetel

- Preeklampsia 30%
- Polühüdrarnion 30%
- Uroinfektsioon 20%
- Enneaegne sünnitus 50%
- Perinataalne suremus 2x kõrgem kui teistel

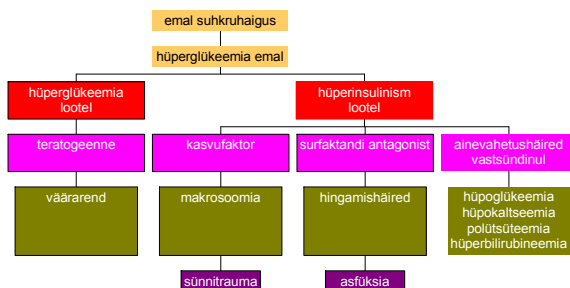
## Sünnitus

Peamised probleemid:

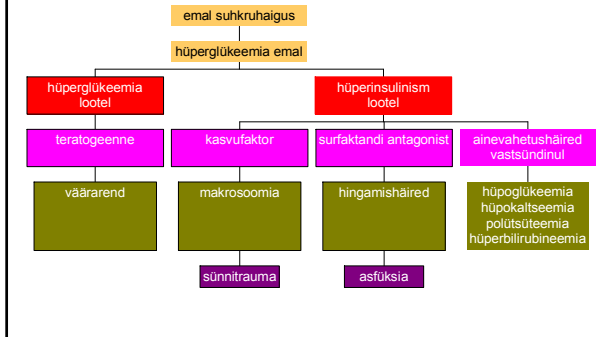
- sünnitustegevuse nõrkus
  - funktsionaalselt kitsas vaagen
- (loote pea ja ema väikse vaagna sobimatus)

Kompenseeritud diabeedi ning loote tõhusa jälgimise korral sünnitavad naised ise ja ajalisesena

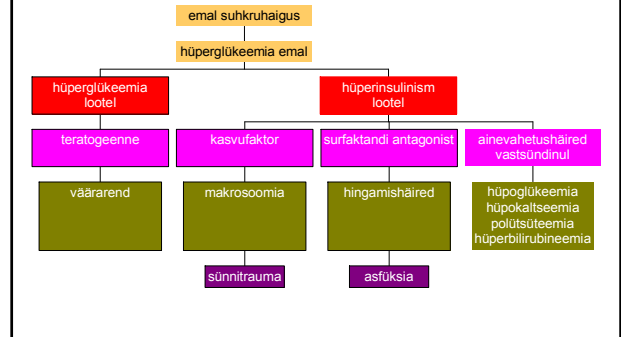
## Perinataalne risk



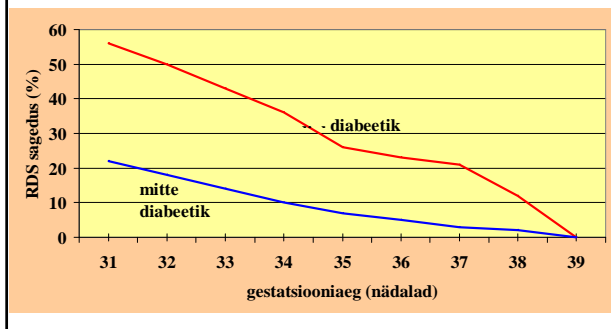
## Perinataalne risk



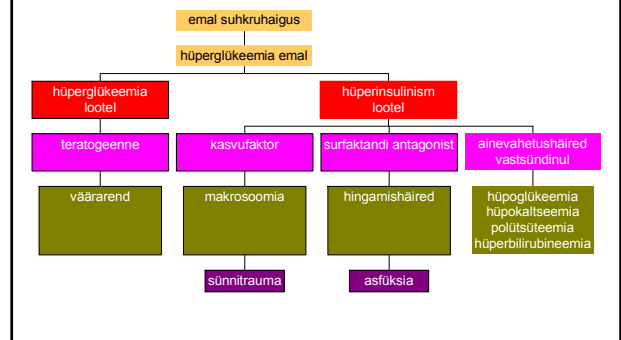
## Perinataalne risk



## Vastsündinu hingamishäirete esinemise seos gestatsiooniajaga



## Perinataalne risk



## Gestatsioonidiabeet

Definitsioon:

... on süsivesikute ainevahetushäire, mis tekib raseduse ajal.

Diagnoosi kriteeriumiks on patoloogiline glükoosi tolerantsustest.

## Glükoosi tolerantsustest

Koormusena kasutatakse 75 g glükoosi.

GTT normid kapillaarverest:

- tühi kõht 6,7 mmol/l
  - 1 tund peale koormust 10,0 mmol/l
  - 2 tundi peale koormust 7,8 mmol/l
- WHO 2000

## Gestatsioonidiabeedi riskitegurid

1. Ülekaalulisus (BMI>25kg/m<sup>2</sup>)
2. Anamneesis makrosoomiaga laps
3. Anamneesis gestatsioonidiabeet
4. Anamneesis surnultsünd
5. Suguvõsas suhkruhaigus
6. Glükoosuuria
7. Polüühdramnion
8. Kahtlus loote makrosoomiale

Perinataalne risk on sama, mis väljendunud diabeediga rasedatel

makrosoomia - sünnitrauma

RDS

kardiomüopaatia

ainevahetushäired:

hüpopglükeemia

hüpokaltseemia

hüperbilirubineemia

polütsüteemia

## Gestatsioonidiabeedi ravi

1. Dieet
2. Varane insuliinravi  
tühja kõhu veresuhkur >5,8 mmol/l  
2 tundi peale sööki >6,7 mmol/l

## Gestatsioonidiabeedi ravi on kaasaegne looteravi

- Raviga väldime vastsündinu:
  - ainevahetushäireid
  - hingamishäireid
  - neuroloogilisi häireid
- Makrosoomia jääb