

# Roken en fertiliteit

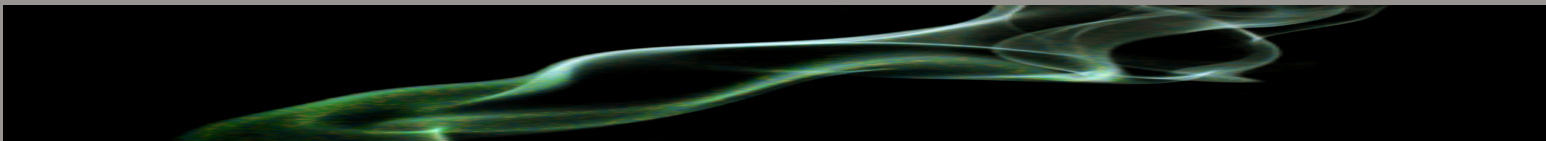
Huisartsensymposium 19 maart 2011

Ingrid Inion

CRG ZNA Middelheim

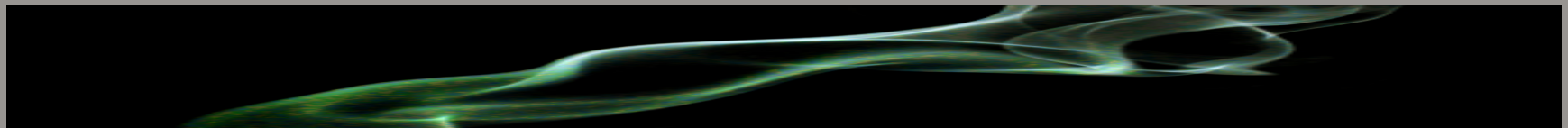
# Tabakabusus: algemeen

- $\frac{1}{3}$  wereldpopulatie  $\geq 15$ j rookt (WHO1997)
- Prevalentie (gerapporteerd) roken in subfertiële populatie: 12%- 23%
- Zwakte studies mbt effecten roken:  
vele confounders, zelf-gerapporteerd tabak gebruik



# Effect roken ♀♂ op fertiliteit

- Duur tot conceptie
- Ovariële folliculaire reserve/semen kwaliteit
- ART: eicel, embryo, endometrium, zwangersch.kans
- Gametogenese: sperma, eicel
- Vroege zwangerschap
- Nageslacht



# Duur tot Conceptie

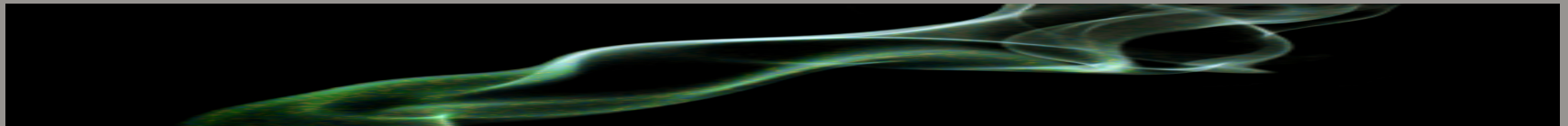
Meta analyse: Augood 1998 :

Large scale population based study: Hull 2000:

**Duur tot conceptie > 1 jaar :**

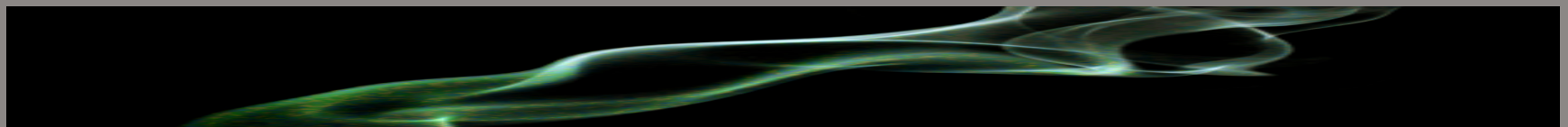
**1,5 tot 2x meer bij ♀ rokers**

**± idem voor passief roken (PR)!**



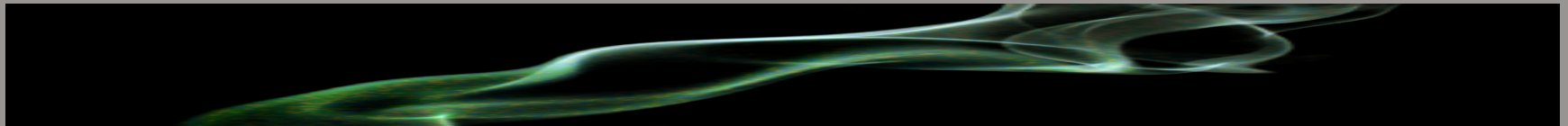
# Ovariele follikel reserve

- Roken versnelt (dosis-afhankelijk) ovariële follikel depletie:  
**menopauze: 1-4j vroeger bij R dan bij NR!**  
(Mattison et al 1989, Baron et al 1990, Adena et al 1982)
- Roken: ↓ **oestrogeen secretie** (Schulman et al, 1999)
  - Interferentie met biosynthese oestrogenen (Jensen et al, 1985)
  - = gelinkt aan vroegere start menopauze (Jick et al, 1977)



# Ovariële follikel reserve

- **Roken verhoogt basaal FSH:**
  - **Basaal FSH: 66% ↑ in AR en 39%↑ in PR**  
(Cooper et al,1995)
  - **Rokers in IVF-cycli: ↑ basaal FSH**  
(El Nemr et al, 1998)
- **Clomiphene Citrate Challenge test:**
  - **↑ abnormaal bij R** (Sharara et al,1994)



# Ovariële follikel reserve

- **Roken en AMH: tegengestelde resultaten**

bij vrouwen met normale reproductieve voorgeschiedenis:

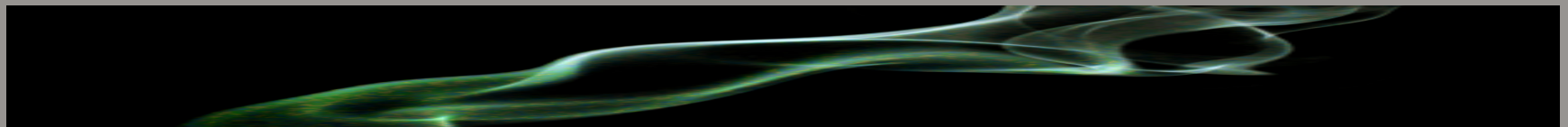
- **20-49j: geen verschil actieve rokers versus NR**

(Dafopoulos A, 2010)

- **38-50j:**

**Actieve rokers: significante ↓ 44% AMH waarden**  
tov 'nooit'-rokers (niet dosis afhankelijk noch  
'rookjaren' afhankelijk)

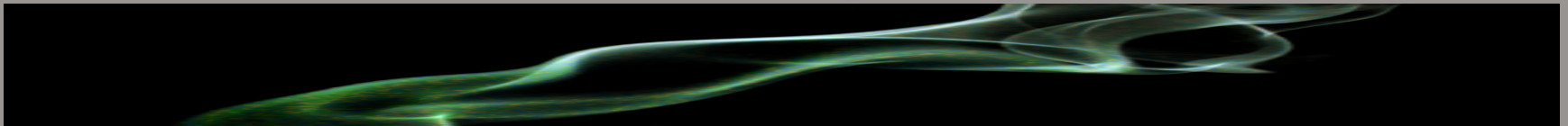
(Plante, 2010)



# Semen parameters

- Talrijke studies: review: Vine et al, 1996:

↓ **conc**, ↓ **motiliteit**, ↑ **abn morphologie**





QUALITY AMERICA

SIGARETTEN  
CIGARETTES

25



I'm so cool  
I look really  
grown up!

I'm so grown up  
I look really  
ten years  
older already!



QUALITY AMERICAN BLEND

**Roken kan het sperma  
beschadigen en vermindert  
de vruchtbaarheid**

**Fumer peut nuire  
aux spermatozoïdes  
et réduit la fertilité**

**Rauchen kann die  
Spermatozoen schädigen  
und schränkt  
die Fruchtbarkeit ein**

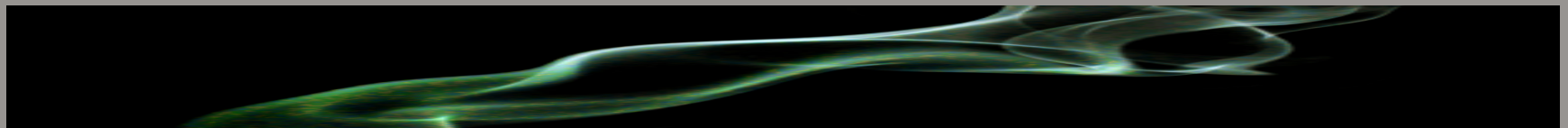
# Resultaat ART

- **3 meta-analysen + prospectieve studie**

Augood et al, 1998, Hughes et al, 1996, Feichtinger et al, 1997, Klonoff-Cohen et al, 2001

**bij ♀R:**

**± 2x meer IVF-cycli nodig voor conceptie**

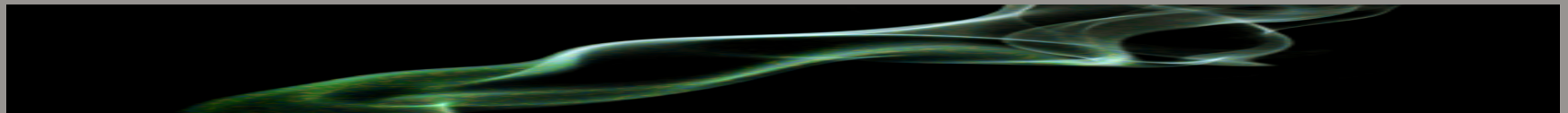


# Resultaat ART

- Talrijke studies: verschillen in resultaten

- ↑ verbruik gonadotrofines
- ↓ oestradiol
- ↓ eicellen
- ↑ geannuleerde cycli
- ↓ fertilisatie
- ↓ implantatie
- ↑ miskramen

Hughes et al, 1996, Cooper et al, 1995, Klonoff-Cohen et al 2001, Feichtinger et al, 1997, Van Voorhis et al, 1996, Sterzik et la 1996



# Resultaat ART

- Meer recent: Fuentes et al, 2010

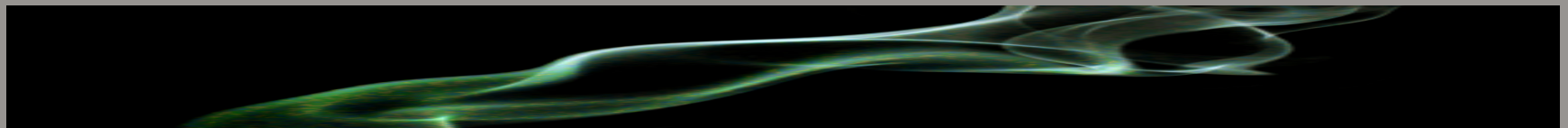
Recent rookgedrag ♀ : (gemeten via cotinine gehalte in follikelvocht/serum)

implantatie kans: idem voor R

↓ eicellen

Recent rookgedrag ♂ : (gemeten via cotinine gehalte in serum)

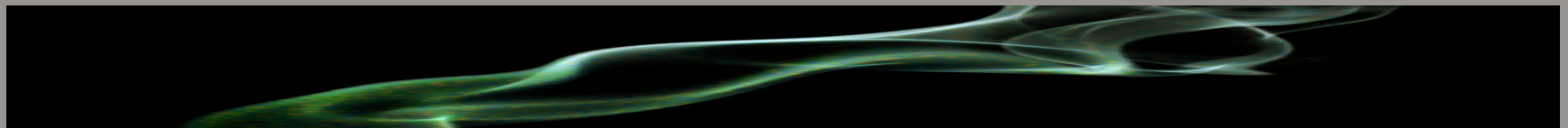
↓ live birth rates (gecorrigeerd voor confounders)



# Resultaat ART

- effect roken: **meer meetbaar bij ‘oudere’ ♀ in behandeling**

Hughes et al, 1996, Sharara et al, 1994, Zenzes et al, 1997, Joesbury et al, 1998



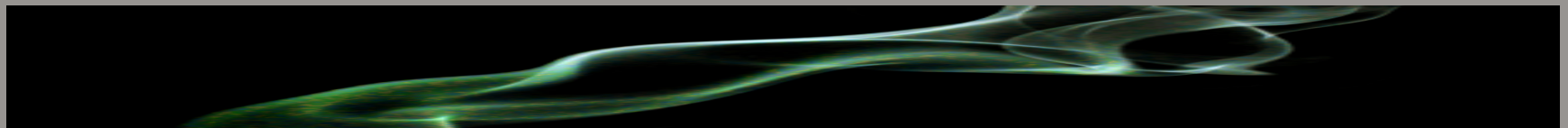
# Eicel in ART

- **toxines gedetecteerd in follikelvocht:**

→ Direct toxisch effect?

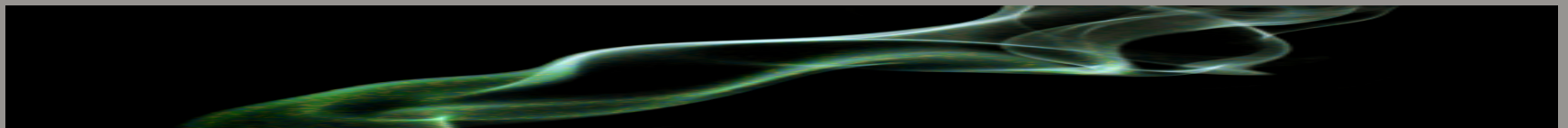
- Accumulatie Cadmium (= toxine) in follikelvocht bij R
- Cotinine (metaboliet nicotine) is ↑ in follikels van actieve R en passieve R

Zenzes et al, 1995 en 1996



# Endometrium in ART

- **Uteriene ‘ontvankelijkheid’**: eicel-donatie cycli:  
zwangerschapskans ↓ **in rokende acceptoren**  
(Soares et al, 2007)



# Gametogenese

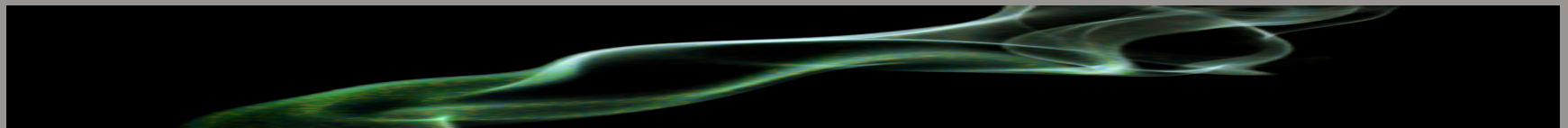
## Effect roken op:

- **meiotische maturatie van gameten**
- **mitochondriaal en nucleaire DNA-beschadiging**

**Risico op beschadiging** van geslachtscellen door externe factoren: ↑ bij ♂ dan bij ♀:

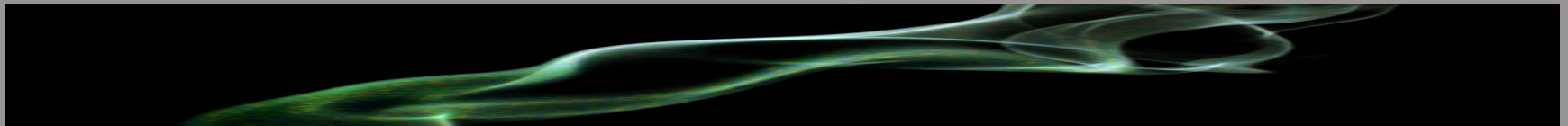
(continue productie sperma ↔ ‘meiotic arrest’ en ‘DNA repair’ systeem vóór fertilisatie eicellen)

(Zenzes Hum Reprod Update 2000:review)



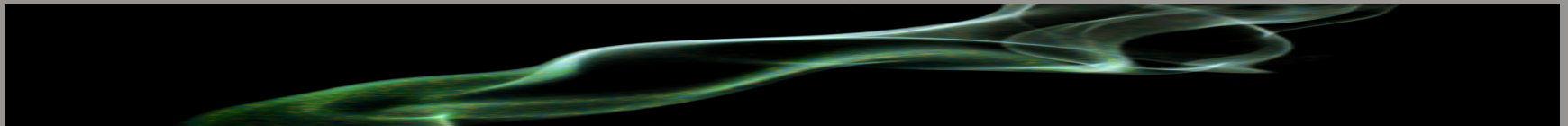
# Gametogenese

- **meiotische maturatie van gameten**  
verstoring van meiotische spilfiguur:  
binding toxische alkaloiden aan tubulinestructuur
  - ↑ diploïde eicellen (geen uitstoten van eerste poollichaamje) en dus ↑ triploïde zygoten
  - ↑ disomische spermatozoa(Zenzes et al, 1995)



# Gametogenese

- **mitochondriaal en nucleaire DNA-beschadiging**
  - geaccumuleerde oxidatieve stress:  
**DNA-schade** in eicellen en sperma (Ames, 1994, Ballinger 1996)
  - reactieve carcinogene metabolieten maken verbindingen met DNA, detecteerbaar in spermatozoa, eicellen en embryo's → **doorgeven van prezygotische DNA-schade** (Zenzes, 1999, 2000)

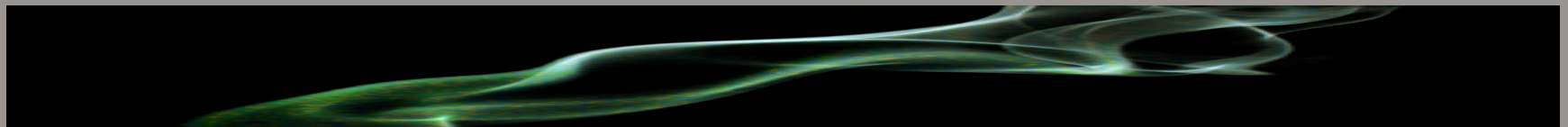


# Vroege zwangerschap

- **Miskraam: ↑risico in natuurlijke en ART-cycli**
  - Hughes et al, 1996; Winter et al, 2002; Augood et al, 1998
  - 16% of MC due to smoking (Ness et al, 1999)

Chromosomale defecten embryo zelf?

Placentaire insufficiëntie en embryo/foetale groei restrictie?  
(door vasoconstrictieve antimetabolische effecten van sigaret-componenten op circulatie)

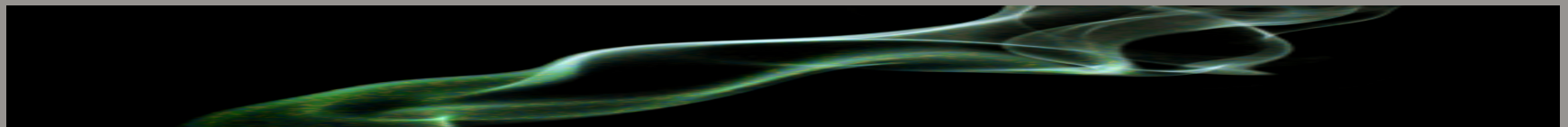


# Vroege zwangerschap

- **Extra uteriene zwangerschap: x 3**

- **↑ dosis afhankelijk in rokers**

- OR EUG in R (>20sig/d): **3.5** (95% CI, 1.4-8.6)  
(Sarayaia et al, 1998)
- OR EUG in R (>20cig/d): **3.9** (95% CI, 2.6-5.9)  
(Bouyer et al, 2003)
- roken verhindert normaal transport van eicelcumuluscomplex doorheen eileider bij hamsters (ciliary beat freq↓)  
(Knoll et al, 1998)



# Vroege zwangerschap

- **Meerlingzwangerschappen**

- ↑ **mono/dizygote 2-lingen bij rokers?**

- OR dizygote 2-lingen= 1.6; OR monozygote 2-lingen= 2.4 (Parazzini et al, 1996)

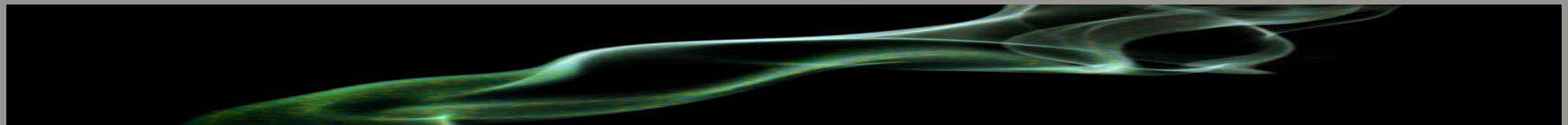
- grote sample size case co studie: ↑ dizygote 2-lingen (Olsen et al, 1988)

- geen verband roken – 2-ling (Kapidaki et al, 1995)

hypothese:

FSH ↑ bij ovarieel falen ↑ → 2-ling ↑

(Beemsterboer et al, 2006)



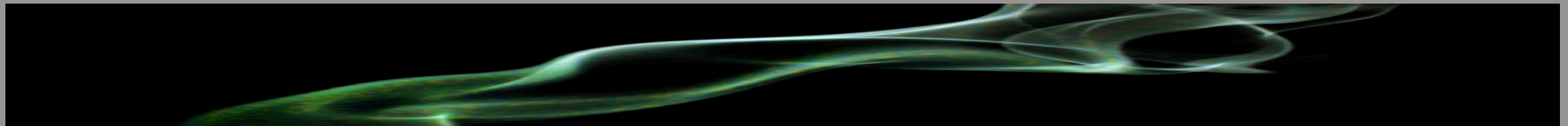
# Nageslacht

- Effect **materneel** prenataal roken **op mannelijke nakomeling**

→ **oligozoöspermie** ↑

(OR oligospermie: 2.16)

(Storgaard et al, 2003; Ramlau-Hansen et al, 2007; Jensen et al, 2005)



# Nageslacht

- **Paterneel periconceptioneel roken op mannelijke nakomeling:** geassocieerd met:
  - **afwijkingen** in postnatale ontwikkeling en voortplanting zonen (Zenzes et al, 2004)
  - ↑risico **kanker kinderen** <5y (Ji et al, 1997)
  - ↑risico bilaterale **cryptorchidie** (Sang-Kuk Yang et al, 2006)



# Effect rookstop

- **deels reversiebel?**

- cohorte (n=499):

- niet-rokers/ex-rokers:  $\approx$  implantatie kans

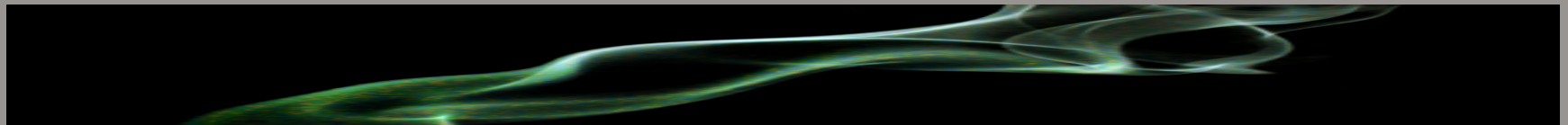
- (Van Voorhis et al, 1996; Hughes et al 2000)

- **Direct toxisch effect metabolieten?**

- Marge rookstop/ start fertiliteitbehandeling??**

- 1 jaar? (Hughes et al, 2000); 1 menstruele cyclus?;

- 6 weken bij ♂?



# Effect rookstop

**Rol van de (huis)arts in preventie!!**

Counselling

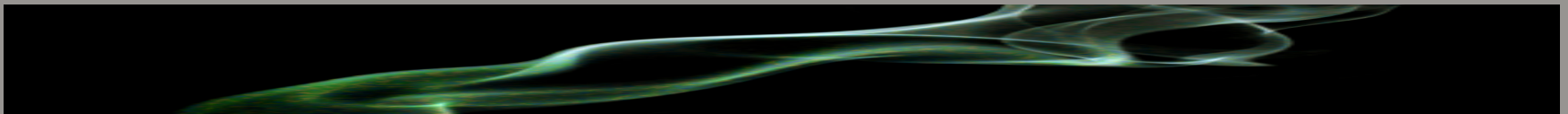
(jonge) vrouwen en mannen!!!



Interventie ‘rookstop’ programma’s bij  
infertiele populatie?

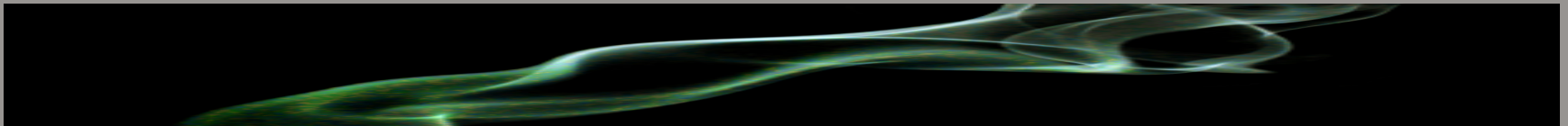
# Conclusie

- Roken veroorzaakt uitstel tot conceptie
- Roken versnelt ovariële follikeldepletie/menopauze
- Roken is mutageen tijdens de meiotische maturatie van de gameten en kan een oorzaak zijn van overdraagbare prezygotic DNA-beschadiging



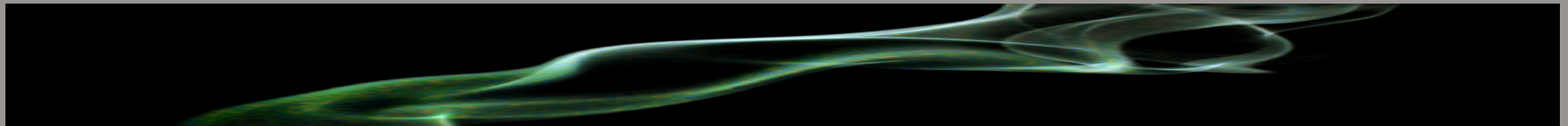
# Conclusie

- Rokende IVF-patiënten hebben 2x meer IVF-cycli nodig
- Rokers: hoger risico op miskraam in natuurlijke en geassisteerde cycli
- EUG is 3x hoger bij rooksters
- Effecten van materneel en paterneel roken op de zonen



# Finale conclusie

- Roken veroorzaakt een vertraging in conceptie
- Dit effect kan kritisch zijn bij koppels met een verminderde vruchtbaarheid en bij oudere dames.
- Belangrijke effecten op nageslacht





QUALITY AMERICA

SIGARETTEN  
CIGARETTES

25



**Zoek hulp om te stoppen  
met roken: raadpleeg uw  
arts of apotheker**

**Faites-vous aider pour  
arrêter de fumer:  
consultez votre  
médecin ou pharmacien**

**Hier finden Sie Hilfe,  
wenn Sie das Rauchen  
aufgeben möchten:  
Befragen Sie Ihren Arzt  
oder Apotheker**

# Team CRG ZNA Middelheim

- Artsen
  - Elke D'haeseleer
  - Johan Goiris
  - Ingrid Inion
- Embryologen
  - Kathelijne Mangelschots
  - Ingrid De Pauw
  - Miet Vercruyssen
  - Koen Wouters
- Andrologie
  - Willy Eestermans
- Secretariaat
  - Veerle Struyvelt
- Verpleging/vroedvrouw
  - Ria De Rechter
  - Ilse Creemers
  - Katelijne Van Hoofstadt
  - Davinia Kennis

# Varia

- **Marijuana and fertility:**

- ♀:

- disturbance ovulatory function ovarium: delay in conception

(Mueller et al,1999)

- inhibition secretion LH, FSH, PRL → anovulation

(Smith et al,1984)

- ♂:

- ↓seminal fluid, ↓total sperm count ‘and their sperm behave abnormally’

(Burkman et al, 2008)