

Hedelmättömyyden hoidot – osa I

Hedelmättömyyden synn selvittämisen jälkeen hoito etenee vaihe vaiheelta. Ennen hoitoja on tutkittava, tapahtuuko ovulaatio, muodostuuko hedelmöityskykyisiä siittiöitä ja onko raskauden alkamiselle anatomista estettä.

Jos siemenneste on normaalia, anovulaation ensisijaisena hoitona ovat antiestrogeenilääkkeet, kuten klomifeeni. Ovulaation puuttumisesta kärsivien ylipainoisten naisten tärkein hoito on kuitenkin laihduttaminen. Ylipainoisille munasarjojen monirakkulataudista kärsiville naisille voidaan liitännäishoitona antaa 3–4 kuukautta pelkästään metformiinia, minkä jälkeen hoitoon lisätään klomifeeni. Mikäli ovulaatiota ei saada klomifeenilla aikaiseksi, seuraavia vaihtoehtoja ovat aromataasin estäjät, munasarjojen reifityshoito ja gonadotropiinistimulaatio. Jos raskaus ei ala 4–6 ovulatorisen kierron jälkeen, on aika siirtä inseminaatio- ja koeputkihedelmöityshoitoihin.

Hedelmättömyyden hoidolla tarkoitetaan naisen, miehen tai parin hedelmättömyyden takia suoritettavia toimenpiteitä, joiden tarkoituksena on parantaa raskauden alkamisen todennäköisyyttä. Pariskunta määrittellään hedelmättömäksi, jos raskaus ei ole alkanut, kun suojaamattomia yhdyntöjä on ollut säännöllisesti vuoden ajan. Määritelmä perustuu siihen, että terveellä pariskunnalla on noin 20 %:n kuukausittainen mahdollisuus tulla raskaaksi. Tällöin 12 kuukauden kumulatiivinen todennäköisyys raskauteen on 93 %.

Tahaton hedelmättömyys on lisääntyvä ongelma, joka johtuu osittain siitä, että lapsen hankintaa lykätään myöhäisempään ikään. Vuosittain noin 3 000 uutta paria hakee Suomessa lääketieteellistä apua hedelmättömyyteen. Maassamme aloitettiin vuonna 2010 yhteensä 6,9 hoitokertaa 1 000:ta hedelmäl-

lisyysikäistä (15–49-vuotiaista) naista kohti; vuonna 2000 vastaava luku oli 5,6 (THL:n tilastot 2010). Vuonna 2009 aloitettiin yhteensä noin 13 500 hedelmöityshoitoa. Niiden seurauksena alkoi yhteensä 3 112 raskautta, joista 2 548 päättyi synnytyksen. Tämä on 4,2 % kaikista syntyneistä lapsista (THL:n tilastot 2010). Hedelmöityshoidot ovat melko tehokkaita: jopa 80 % hoitoon tulleista pareista saa lapsen, jos kaikkia tarjolla olevia hoitokeinoja käytetään.

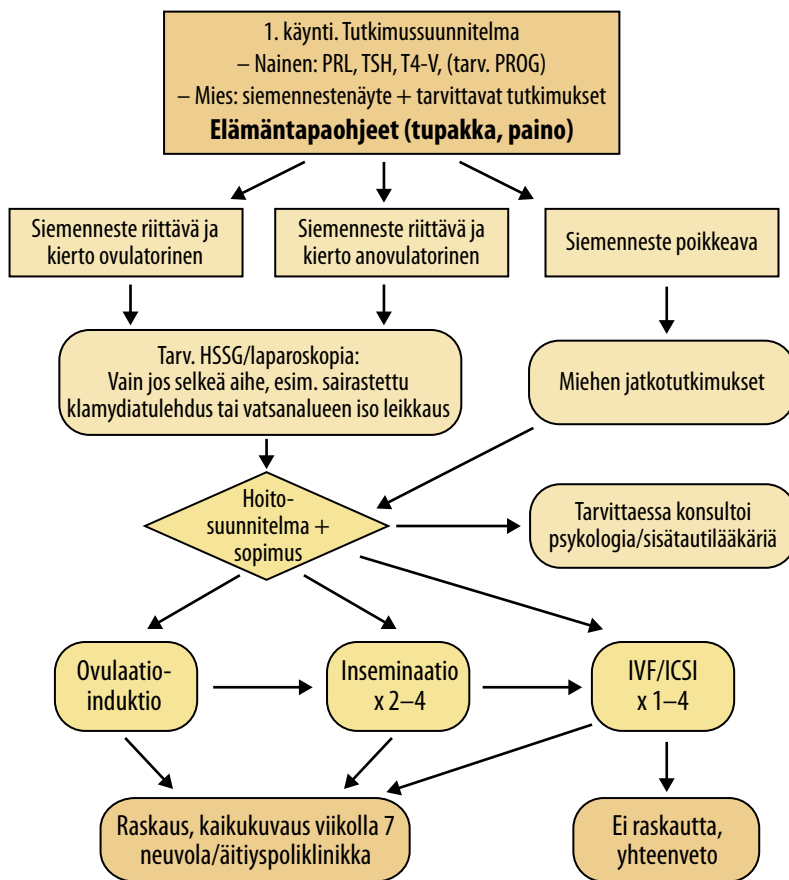
Hedelmättömyyden syistä noin 25 % liittyy naiseen, 25 % mieheen ja 25 % sekä naiseen että mieheen. Lopuissa 25 %:ssa tapauksista syytä ei löydetä, jolloin puhutaan selittämättömästä hedelmättömyydestä. Tavallisimpia hedelmättömyyden syitä ovat munasolun irtoamishäiriöt (20–30 % tapauksista), munanjohdinvauriot (10–20 %), endometriosi (10–20 %) ja siemennesteen heikko laatu (20–30 %).

Hedelmättömyyden hoidon (KUVA 1) toteuttamisessa noudatetaan kiireettömän hoidon perusteita (Sosiaali- ja terveysministeriön selvityksiä 2010). Perustutkimukset tehdään viimeistään, kun raskautta on yritetty vuosi tuloksetta. Tutkimusten tavoitteena on selvittää, onko raskaus ilman apua mahdollinen. Hedelmättömyystutkimuksiin ja -hoitoihin kannattaa kuitenkin hakeutua aiemmin, mikäli hedelmättömyydelle on tiedossa jokin syy (endometriosi, kuukautishäiriöt tai kuukautisten puuttuminen, hoitamaton tai hoidettu kivesten laskeutumattomuus, sukuelinten trauma tai sairastettuun sikotautiin liittyvä kivestulehdus) tai nainen on yli 35-vuotias.

Osa ensivaiheen tutkimuksista voidaan tehdä perusterveydenhuollossa. Perusselvittelyt aloitetaan usein myös yksityisgynekologin ohjaamana tai opiskelijaterveydenhuollossa. Suu-



Miehen hedelmättömyyden syistä ja koeputkihedelmöityshoidoista numerossa 15/2012.



KUVA 1. Hedelmättömyyspotilaan hoitokaavio. PRL = prolaktiini, TSH = tyreotropiini, T4-V = vapaa tyroksiini, PROG = progesteroni, HSSG = hysterosalpingografia, IVF = koeputkihedelmöitys, ICSI = mikrohedelmöitys

ri osa hedelmättömyystutkimuksista tehdään nykyisin yksityisissä lapsettomuusklinikoissa. Hedelmättömyyden ensi vaiheen tutkimuksista on julkaistu äskettäin tuore kotimainen katsaus (Nuojuu-Huttunen ja Anttila 2009).

Käsitlemme tavallisimpia hedelmättömyyden hoitomalleja sekä uusia hoitovaihtoehtoja potilastapauksen muodossa.

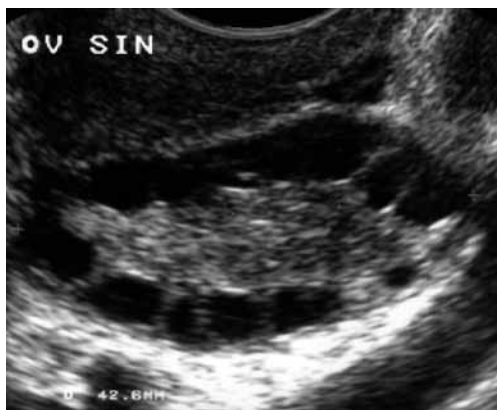
Esimerkkiparis kunta

Tuula on 30-vuotias terve nainen, joka tulee vastaanotolle sekundaarisen hedelmättömyyden takia. Hänellä on takanaan yksi alkuraskauden keskenmeno kolme vuotta aikaisemmin nykyisen miehensä kanssa, eikä ehkäisyä ole käytetty sen jälkeen. Tuulan kuukautiskierto on aina ollut epäsäännöllinen (kierto vaihdellut 40:stä 60 päivään), ja viimeisten kahden vuoden aikana kuukautiset eivät juuri ole tulleet

spontaanisti. Hän on lihonut 10 kg kolmessa vuodessa. Tuula on 164 cm pitkä, ja hän painaa 82 kg (painoindeksi 30,4 kg/m²). Vyötärönympäryys on 90 cm. Jaloissa, reisissä ja alavatsalla todetaan korostunutta karvankasvua, joka on Tuulan kertoman mukaan hiljalleen pahentunut iän myötä. Emättimen kautta tehtävässä kaikukuvauksessa 16. kiertopäivänä todetaan tyypilliset polykystiset munasarjat (noin 20 alle 8 mm:n kokoista follikkelia molemmissa munasarjoissa, KUVA 2). Dominanttia follikkelia ei löydy.

Verikokeissa prolaktiini- ja TSH-pitoisuudet ovat normaalit. Liiallisen karvankasvun takia määritetään seerumin testosteronipitoisuus, joka on 2,7 nmol/l (normaali < 2,7 nmol/l) eli viitealueen ylärajoilla. Seerumin progesteronipitoisuutta ei tutkita, koska kuukautiskierron epäsäännöllisyys puhuu ovulaatio-ongelman puolesta. Munatorvien aukiolotutkimuksessa läpikulku on hyvä molemmin puolin.

Tuulalla todetaan munasarjojen monirakkulainen oireyhtymä (polycystic ovary syndrome, PCOS) ja ylipaino. Koska oireyhtymään kuuluvat huonontunut



KUVA 2. Monirakkulaisen munasarjan kaikukuva. Munasarja on tyypillisesti suurentunut. Stroomaosa (keskellä) on korostunut ja follikkelit sijaitsevat ”helminauhana” munasarjan pinnan alla. Niiden määrä on huomattavasti lisääntynyt (ainakin kymmenen follikkeliä munasarjaa kohti).

glukoosinsieto, heikentynyt insuliiniherkkyys sekä epäedulliset rasva-arvot, tehdään kahden tunnin glukosirasituskoee ja tutkitaan seerumin lipidiprofiili. Veren glukoosipitoisuuden paastoarvo on 4,3 mmol/l (normaali pitoisuus alle 5,6 mmol/l), mutta kahden tunnin arvo on 8,9 mmol/l (normaali pitoisuus alle 6,7 mmol/l), mikä kertoo heikentyneestä glukoosinsiedosta. Lipidiprofiili on normaali.

Tuulan mies Jukka on 28-vuotias terve insinööri. Hän polttaa noin 15 savuketta päivässä. Jukalla on varhaislapsuudessa hoidettu laskeutumattomat kivekset. Ylipainoa lukuun ottamatta (pituus 178 cm, paino 90 kg, painoindeksi 28,4 kg/m²) olemus on tavanomainen. Kivekset ovat palpoiden normaali-kokoiset (yli 20 ml) ja tiiviit. Varikoseeaa ei todeta. Viisi kuukautta aiemmin siemennestänäytteessä on todettu normaali siittiötiheys (25 milj./ml) ja lievästi heikentynyt siittiöiden liikkuvuus (riittävän hyvin liikkuvia A- ja B-siittiöitä yhteensä 25 %). Normaali-muotoisia siittiöitä näytteessä oli 3 %. WHO:n (2010) asettamat siemennestänäytteen normaalirajat on esitelty **TAULUKOSSA 1**.

Tuulalle ja Jukalle suositellaan liikuntaa ja laihduttamista ja heidät ohjataan avoterveydenhuoltoon laihdutusryhmään. Lisäksi Tuulalle aloitetaan metformiinihoito ja Jukalle suositellaan tupakoinnin lopettamista. Sovitaan, että pariskunta ottaa yhteyttä kuuden kuukauden kuluttua, mikäli raskaus ei ole alkanut. Puolen vuoden kuluttua pariskunta tulee uudestaan vastaanotolle. Tuula on laihtunut noin 10 kg ja Jukka 5 kg. Tuulan kuukautiskierto on jonkin verran säännöllistynyt, mutta se on useimmiten pitkä, 33–37 vrk. Tuulalle päädytään aloittamaan metformiinin rinnalle klomifeenisitraattilääkitys ovulaation tehostamiseksi.

TAULUKKO 1. Normaalin siemennesteen kriteerit (WHO 2010).

Siemennesteen määrä	1,5 ml
Siittiötiheys	15 milj./ml
Eteenpäin liikkuvia siittiöitä	32 %
Rakenteeltaan normaaleja siittiöitä	4 %
MAR-testi (siittiövasta-aineet)	< 10 %:ssa

Siemennesteen laatu

Miehen ylipaino (painoindeksi ≥ 25 kg/m²) pienentää testosteronipitoisuutta, heikentää spermatogeneesiä ja lisää lisääntymiskyvyn heikentymisen vaaraa väestötasolla. Sen merkitystä hedelmättömyyden syynä yksilötasolla on vaikeaa arvioida (Ramlau-Hansen ym. 2007). Tupakka, alkoholi, tietyt kemikaalit (torjunta-aineet, orgaaniset liuottimet, raskasmetallit), lääkkeet (sytotoksiset aineet, eräät mikrobilääkkeet) ja mahdollisesti psyykinen tai fyysinen yllärasitus huonontavat siemennesteen laatua ja miehen hedelmöityskykyä. Näistä asioista kannattaa aina kertoa hedelmättömyydestä kärsivälle pariskunnalle.

Lievän astenotsoospermian ja teratotsospermian ajatellaan enintään hidastavan raskauden alkamista. Siemennesteanalyysin tuloksen merkitys hedelmällisyydelle on selkeä vain silloin, kun siemennesteessä ei todeta lainkaan siittiöitä (atsoospermia). Muussa tapauksessa löydösten ennustavuus on suhteellinen ja niiden tulokinnassa tulee olla varovainen (Nuojuu-Huttunen ja Anttila 2009).

Munasarjojen monirakkulainen oireyhtymä

Ovulaation puuttuminen johtuu usein PCOS:stä ja ylipainosta. Uuden diagnoosin kriteerit (ESHRE, ASRM 2004) on esitetty **TAULUKOSSA 2**. Vaikka lihavuus ei sisälly PCOS:n nykyiseen määritelmään, noin puolet oireyhtymää potevista naisista on ylipainoisia. Lihavilla PCOS-potilailla on lisäksi osoitettu poikkeuksetta insuliiniresistenssi. Noin 40 %:lla todetaan lisäksi heikentynyt glukosinsieto. Ylipaino huonontaa insuliiniherk-

TAULUKKO 2. PCOS:n diagnostiset kriteerit (ESHRE, ASRM 2004). Kaksi kriteeriä kolmesta riittää.

- 1) Oligomenorrea tai amenorrea
- 2) Kliinisiä tai biokemiallisia hyperandrogenismin merkkejä (yksi riittää)
 - hirsutismi
 - seerumin testosteronipitoisuus yli 2,7 nmol/l
 - vapaa androgeeni-indeksi suurentunut (free androgen index, FAI = $100 \times T/SHBG$)
- 3) PCO-munasarjakuva kaikukuvauksessa (yksi löydöksistä riittää)
≥ 10 follikkelia (poikkimitta 2–9 mm) / munasarja ainakin toisessa munasarjassa tai lisääntynyt munasarjatilavuus (0,5 x pituus x leveys x poikkimitta > 10 ml)

kyttä jo painoindeksin ollessa yli 27 kg/m². Keskivartalolihavuus on tyypillistä PCOS:ää sairastavilla (Morin-Papunen ym. 2000), ja siihen liittyy enemmän hormonaalisia ongelmia kuin lantiolihavuuteen. Hyperinsulinemian ja munasarjojen lisääntyneen androgeenituotannon vaikutukset hedelmällisyyteen on kuvattu aikaisemmin yksityiskohtaisesti tässä lehdessä (Koivunen ja Morin-Papunen 2002).

Laihduttamisen merkitys

Kun painoindeksi on yli 30 kg/m², hedelmättömyyshoitojen tulokset heikkenevät merkittävästi (Pasquali ym. 2006, Luke ym. 2011). Jo 5 %:n painon lasku parantaa insuliiniresistenssiä ja vähentää hyperandrogenismia. Se myös palauttaa ovulaation 30 %:lle PCOS:stä kärsivistä (Pasquali ym. 1997). Säännöllinen liikunta parantaa insuliiniherkkyyttä painon laskusta riippumatta. Ylipainoisella naisella alkuraskauden keskenmenon ja toistuvien keskenmenojen riski on suurentunut lähes kaksinkertaisiksi. Laihduttaminen näyttäisi vähentävän merkittävästi keskenmenon vaaraa. Australialaisessa tutkimuksessa 69 sekundaarisesta anovulatorisesta hedelmättömyydestä kärsivää naista laihtui keskimäärin 10 kg puolen vuoden aikana ravitsemusterapeutin ja liikunnanohjaajan ohjauksessa. Naisista 89 % ovuloi ja 67 % synnytti. Lisäksi keskenmeno-osuus väheni 75 %:sta 18 %:iin. Kustannukset syntynyttä lasta kohti vähenivät 275 000 dollarista 4 600 dollariin eli 60-kertaisesti (Clark

ym. 1998). Näin ollen ylipainoisten PCOS:ää potevien ensisijaisia hoitoja ovat laihduttaminen, ruokavalio ja liikunta (TAULUKKO 3).

Nykyisin Suomessa ei ole virallista painoindeksirajaa, jonka ylittäviltä potilailta hedelmättömyyshoidot evätään. Hoitoihin ei kuitenkaan yleisesti ryhdytä, jos painoindeksi on yli 35 kg/m².

Metformiini on vanha diabeteslääke, jonka päävaikutusmekanismi on veren glukoosipitoisuuden paastoarvon pienentäminen ja insuliiniherkkyyden parantaminen. Metformiini vaikuttaa edullisesti myös lipidiaineenvaihduntaan, ja se saattaa edistää laihduttamista. Veren insuliini- ja androgeenipitoisuudet pienenevät, minkä seurauksena osalla potilaista kuukautiskierto käynnistyy tai säännöllistyy. Ensimmäiset tutkimustulokset metformiinin vaikutuksesta PCOS:ää sairastavien hedelmättömyysongelmaan olivat lupaavia, mutta ne on kyseenalaistettu kahdessa isossa satunnaisesti tutkimuksessa (Moll ym. 2006, Legro ym. 2007). Tuoreessa suomalaisessa lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa metformiinilla oli edullinen vaikutus verrattuna lumentäkkeeseen: sekä raskaaksi tulleiden osuus että elävänä syntyneiden lasten määrä paranivat noin 15 %:lla (Morin-Papunen ym. 2012). Merkittävin vaikutus näytti esiintyvän ylipainoisilla naisilla (painoindeksi > 27 kg/m²). Nykyään metformiini on virallisesti aiheellinen PCOS-potilaan hedelmättömyyden hoitoon ainoastaan, jos naisella on todettu heikentynyt glukoosinsietokyky (ESHRE, ASRM 2008). Tuoreen suomalaisen tutkimuksen perusteella metformiinia kannattaisi kokeilla etenkin ylipainoisille potilaille (painoindeksi > 27 kg/m²). Anovulaation hoitoon käytettävät annokset ovat 1 500–2 500 mg/vrk. Metformiinin annosta kannattaa suurentaa vähitellen suoliston haittavaikutusten vähentämiseksi. Lääkitys aloitetaan annoksella 500–750 mg/vrk. Viikon kuluttua annosta lisätään yhdellä tabletilla viikossa, kunnes ylläpitoannos saavutetaan. Potilasta kannattaa silti varoittaa mahdollisista mahavaivoista. Metformiinia kannattaneen käyttää ensin 3–6 kuukautta yksinään.

Lääkkeellä on ajateltu olevan edullinen vaikutus raskauden kulkuun. Lähinnä sen usko-

TAULUKKO 3. Lapsettomuuden hoitokaavio PCOS:ssä.

Lihava (BMI > 30 kg/m ²)	Ei lihava
Laihdutus	–
Metformiini 3–6 k (?)	Klomifeeni
Antiestrogeeni (+ metformiini?)	Antiestrogeeni + metformiini? / aromataasin estäjä
Aromataasin estäjä (Gonadotropiini)	Munasarjojen rei'itys (Gonadotropiini)
Inseminaatio/IVF	Inseminaatio/IVF

taan vähentävän keskenmenoriskiä. Aiemmissä tutkimuksissa keskenmenoriski pieneni merkittävästi ja raskaaksi tulleiden osuus kaksinkertaistui metformiinihoidon aikana (Jakubowicz ym. 2004). Myöhäisemmät isot satunnaistetut tutkimukset (Moll ym. 2006, Legro ym. 2007, Morin-Papunen ym. 2012) tai tuore meta-analyysi (Palomba ym. 2009) eivät kuitenkaan tue tätä löydöstä. Siten metformiinin käyttö suositellaan lopettamaan heti, kun raskaustestin tulos on positiivinen. Jos naisella on kuitenkin heikentynyt glukoosinsieto tai hänellä on ollut raskausdiabetes aiemmissa raskauksissa, metformiinilääkityksen jatkamisesta tulee konsultoida synnytyssairaalaa.

Ovulaatioinduktioon käytettävät lääkkeet

Antiestrogeenit ovat aiheellisia naisilla, joilla on ovulaation puuttumisesta johtuva hedelmättömyysongelma ja avoimet munatorvet ja joiden kumppanin siemenneste on todettu normaaliksi. Antiestrogeenit estävät estrogeenin palautevaikutuksen hypotalamukseen ja aivolisäkkeeseen ja lisäävät siten gonadotropiinien eritystä. Lisääntynyt gonadotropiinieritys käynnistää edelleen munasarjassa munarakkulan loppuvaiheen kehityksen. Hoito toteutetaan pienimmällä mahdollisella annoksella yhden munarakkulan kehitykseen pyrkien.

Tavallisin ovulaatioinduktioon käytettävä lääke on klomifeenisitraatti. Hoito aloitetaan annoksella 50 mg/vrk, useimmiten kiertopäivinä 3–7 tai 5–9. Munarakkulan kypsyminen tulisi varmistaa kaikukuvauksella ensimmäisen hoitokierron aikana. Ovulaatio voidaan varmistaa virtsan LH-testillä kaksi vuorokautta

ennen odotettua ovulaatiota. Testin luotavuus on kuitenkin huono PCOS-potilailla, joiden lutropiinin lähtöarvo on selvästi suurentunut. Heiltä ovulaatio kannattaa varmistaa progesteronimäärityksellä (pitoisuuden on oltava yli 15–20 nmol/l) viikko oletetun ovulaation jälkeen. Ellei vastetta hoitoon todeta, annosta suurennetaan seuraavissa kierroissa. Yli 150 mg:n annoksia ei kannata käyttää klomifeenin epäedullisten antiestrogeenisten vaikutusten takia, jotka huonontavat raskausmahdollisuutta. Ovulaatio saadaan klomifeenihoidolla aikaan noin 80 %:lle potilaista, ja raskaus alkaa noin 25–50 %:lla potilasryhmän mukaan. Raskauksista 70–85 % alkaa kolmen ensimmäisen hoitokuukauden aikana, joten hoitosykliä ei kannata jatkaa enempää kuin 4–6 kertaa. Ellei kuukautisvuotoa ilmaannu klomifeenin annon jälkeen, tulee raskauden mahdollisuus tarkistaa raskaustestillä. Tarvittaessa sen jälkeen aiheutetaan vuoto keltarauhashormonilla ennen uuden hoitajakson aloitusta. Rutiinimainen keltarauhashormonin käyttö saman kierron aikana klomifeenin kanssa ei ole mielekäästä, koska tällöin klomifeenin vaikutuksesta ei saada varmuutta (Martikainen 2001).

Monisikiöraskauksien riski klomifeenihoidon yhteydessä on 6–13 %, ja näistä raskauksista 0,3 % on kolmosraskauksia (Eijkemans ym. 2003). Keskenmenoriski on 15–25 %, mikä on jonkin verran suurempi kuin normaaliväestössä (Dickey ym. 1996).

Aromataasin estäjät. Noin 20 %:ssa tapauksista ovulaatiota ei saada aikaan klomifeenillä. Silloin voidaan kokeilla aromataasin estäjiä (letrotsoli ja anastotsoli), jotka ovat rintasyövän hoidossa käytettyjä lääkkeitä. Aromataasin estäjillä saadaan aikaan ovulaatio jopa 75 %:lle

klomifeeniresistentteistä naisista, ja raskaaksi tulevien osuus on 15–25 %:n luokkaa (Mitwally ja Casper 2001, Mitwally ym. 2005). Suurena etuna niillä on klomifeenia huomattavasti lyhyempi puoliintumisaika. Lisäksi niihin ei liity klomifeenin epäedullisia antiestrogeenisia vaikutuksia kohdunkaulan limaan tai kohdun limakalvoon. Aromataasin estäjien käyttö ei näyttäisi olevan yhteydessä epämuodostumien vaaraan (Tulandi ym. 2006). Niistä arvellaan tulevan tulevaisuudessa ensisijaisia lääkkeitä klomifeenin ohella. Aromataasin estäjien käyttö kuuluu ehdottomasti vain hedelmättömyyden hoidon asiantuntijoille.

Gonadotropiinihoitoja voidaan käyttää, jos klomifeeni ja aromataasin estäjät eivät tehoa tai kyseessä on gonadotropiinin puutos. Gonadotropiinin käyttöön liittyy kuitenkin useita haasteita: valmiste annetaan ruiskeina, ovulaation aikaansaaminen voi vaatia pitkän hoidon, ja lääkityksen seuranta edellyttää toistuvia kaikukuvauskuksia. Sittenkin on olemassa monisikiöraskauden ja hyperstimulaation riski. PCOS:stä kärsivälle on joskus hyvin vaikea löytää kynnysannosta, jolla munarakkulan kehittyminen saadaan aikaan. Lisäksi hoidon kokonaiskustannukset ovat huomattavat. Jos kehittyy useita munarakkuloita, tulisi olla koeputkihedelmoityksen mahdollisuus (Martikainen 2001).

Munasarjojen rei'ityshoito eli drilling

Varteenotettavana hoitovaihtoehtona gonadotropiinistimulaatiolle on vatsaontelon tähtäyksessä tehtävä munasarjojen rei'ityshoito. Molempiin munasarjoihin tehdään monopolaaripolttokärjellä viidestä kymmeneen reikää. Polttokärki tuhoaa strooman teekaluteiinisoluja, mikä johtaa munasarjaperäisen androgeenisynteesin vähenemiseen ja ovulaation käynnistymiseen. Insuliiniresistenssiin rei'itys sen sijaan ei vaikuta (Tiitinen ym. 1993). Laajassa takautuvassa tutkimuksessa munasarjojen rei'ityshoito käynnisti ovulaation 78 %:lla klomifeeniresistenteistä potilaista (50 % ovuloi spontaanisti ja 28 % klomifeenin avulla) ja puolet heistä tuli raskaaksi. Tuoreessa Cochrane-katsauksessa rei'itys todettiin yhtä

YDINASIA

- ▶ Hedelmättömyyden syy on selvitettävä ennen hoidon aloittamista. Tärkeimmät hoitomenetelmään vaikuttavat syyt ovat ovulaation puuttuminen ja poikkeava löydös siemennesteanalysissa.
- ▶ Laihduttaminen on ensisijainen hoito ylipainoisilla naisilla; sen jälkeen hedelmättömyyden hoito kuuluu asiaan perehtyneille erikoislääkäreille.
- ▶ Klomifeeni on edelleen ensisijainen lääke anovulaation hoidossa. Hoitoa seurataan kaikukuvauskuksella lääkevasteen arvioimiseksi ja monisikiöraskauksien välttämiseksi.
- ▶ Metformiini, aromataasin estäjät ja munasarjojen rei'ityshoito hakevat paikkaansa anovulatorisen hedelmättömyyden hoidossa.

tehokkaaksi kuin gonadotropiinihoito; kuitenkin monisikiöraskauksia oli rei'itysrhymässä selvästi vähemmän (Farquhar ym. 2010). Vuoden 2007 ESHRE-suosituksessa rei'itystä suositeltiin klomifeenihoidon epäonnistuttua toisen vaiheen hoitona gonadotropiinilääkityksen vaihtoehtona. Hoidon pitkäaikaisvaikutuksia ei kuitenkaan tunneta riittävästi. Menetelmä on kajoava, ja sen pelätään aiheuttavan kiinnikkeitä ja pitkäaikaiskomplikaatioina munasarjojen vajaatoimintaa. Suomessa menetelmän käyttö on edelleen melko vähäistä. Rei'ityshoidon aiheet on pohdittava yksilöllisesti. Se pitäisi rajata normaalipainoisille klomifeeniresistenteille PCOS-potilaille, joiden lutropiiniarvo on yli 10 U/l ja joiden hedelmättömyyden kesto on lyhyt (alle 2 vuotta) (Amer ym. 2002) ennen siirtymistä gonadotropiinistimulaatioon tai koeputkihedelmoityshoitoon (TAULUKKO 3).

Inseminaatiohoito

Inseminaatio voidaan toteuttaa luonnollisessa kierrossa, klomifeenikierrossa, klomifeenin ja gonadotropiinin yhdistelmällä stimuloitussa kierrossa tai pelkällä gonadotropiinilla stimuloitussa kierrossa. Tavallisimmin käyte-

tään gonadotropiinihoitoa tai klomifeenin ja gonadotropiinin yhdistelmää. Kiertopäivänä kymmenen suoritetaan munasarjojen kaikkukuvaus, jossa arvioidaan vastetta (kehittyvien rakkuloiden koko ja määrä) ja määritetään inseminaation ajankohtaa. Niin sanottu irrotuspiikki (istukkagonadotropiinihormoni, hCG, 5 000 U ihon alle) annetaan 36–24 tuntia ennen inseminaatiota. Inseminaatiopäivänä mies antaa siemennestenäytteen ja se ”pestään” laboratoriossa, jolloin siittiöiden liikkuvuus keskimäärin paranee. Pesty siemenneste ruiskutetaan edelleen kohtuonteloon. Raskaaksi tulleiden osuus inseminaatiohoidossa on 12–13 % ja monisiööraskauksia näistä on 11–13 % (Aboulghar ym. 2009). Yleensä tehdään 2–4 hoitoa.

Pariskunnan hoito – ovulaatio-induktiosta inseminaatioon

Tuulan tapauksessa munasarjojen polttohoito ei ole hyvä vaihtoehto, koska hän on ylipainoinen ja ovulaatio näyttäisi tapahtuvan ainakin silloin tällöin. Klomifeenia kannattaa kokeilla, ja mikäli selkeää ovulaatiota ei saada sen avulla aikaan, seuraavaksi määrätään aromataasin estäjä.

Klomifeeniannoksella 100 mg/vrk ovulaatio tapahtuu ja kierrot säännöllistyvät, mutta kuuden kierron jälkeen raskautta ei edelleenkaan ole saatu aikaiseksi. Suunnitellaan inseminaatiohoito, mutta inseminaation aikaan todetaan yllättäen, että siemennesteen laatu on romahtanut: siittiöitiheys on 5 milj./ml ja A- ja B-siittiöiden osuus 5 % ja 10 %. Jukka on lopettanut tupakoinnin, ja kertomansa mukaan elämäntavoissa ei ole tapahtunut oleellisia muutoksia. Jukan lisätutkimuksissa follikkelia stimuloivan hormonin (FSH), lutropiinin, tyreotropiinin ja prolaktiinin pitoisuudet todetaan pieneksi. Seerumin testosteronipitoisuus on viitealueen alarajalla (9,2 nmol/l, viitealue 9,0–38 nmol/l). Tarkemmin kysyttäessä tulee ilmi, että Jukka on alkanut harrastaa kehonrakennusta ja hän käyttänyt katukaupasta saamiensa anabolisia steroideja useina kuureina.

Inseminaatio suoritetaan, mutta Tuula ei tule raskaaksi. Pariskunnan kanssa sovitaan, että Jukka lopettaa anabolisten steroidien käytön ja antaa uuden siemennestenäytteen runsaan 3–4 kuukauden päästä.

Pariskunta ei enää ota yhteyttä.

Lopuksi

Hedelmättömyysongelmaa selvitettyä on tärkeää tutkia, tapahtuuko ovulaatio ja muodostuuko hedelmöityskykyisiä siittiöitä. Li-

säksi on selvittävä, onko raskaudelle anatomista estettä eli ovatko munatorvet avoimet, esiintyykö myoomia tai synnynnäisiä poikkeavuuksia. Gynekologinen kaikkukuvaus ja munatorvien avoimuuden selvittäminen kuuluvat asiaan perehtyneelle erikoislääkärille.

Siemennestetutkimukset keskitetään spermalaboratorioihin. Mikäli siemennesteen laatu on selvästi poikkeava, miehen hormoniarvot tulee tutkia tarkemmin. Suomessa kohdun ja vatsaontelon tähytys tehdään vain tarvittaessa, yleensä kaikkukuvaus todetun muutoksen (myooma, endometrioosi) takia tai endometrioosia epäiltäessä (Nuojua-Huttunen ja Anttila 2009). Toisaalta vähäoireista endometrioosia ei rutiinimaisesti etsitä laparoskopialla, koska löydöksellä ei ole yleensä merkitystä hoitovalintaan.

Noin 15 %:ssa tapauksista hedelmättömyyden syy jää epäselväksi. Tästä huolimatta hoidot etenevät etiologiasta riippumatta tietyn kaavan mukaan määräytyen naisen iän ja painon sekä hedelmättömyyden keston mukaan (KUVA 1).

Ovulaatioinduktiohoitoja voidaan toteuttaa avohoidossa, mutta hoidon seuranta (kaikkukuvaus) kuuluu asiaan perehtyneelle erikoislääkärille. Ovulaatioinduktion epäonnistuessa siirrytään yleensä kohdunsisäiseen inseminaatioon ja viimeisenä vaihtoehtona koeputkihedelmöityshoitoon, joita toteutetaan sairaaloissa ja yksityisklinikoilla.

Hedelmättömyys sinänsä ja siihen liittyvät hoidot ovat psyykkisesti raskaita prosesseja. Tutkimusten mukaan noin kolmasosa pareista keskeyttää hoidot (Aarts ym. 2011). Psykologin konsultaatio olisi aiheellinen kaikille pareille. ■

LAURE MORIN-PAPUNEN, dosentti, erikoislääkäri
OYS:n naistenautien ja synnytysten klinikka

RIITTA KOIVUNEN, LT, erikoislääkäri
Väestöliiton klinikat Oy, Oulu

SIDONNAISUUDET

Laure Morin-Papunen: Gynekon lääkärikeskus Oy:n osakkeenomistaja, luentoja ja kongressimatkoja eri lääkealan yritysten koulutuksissa (yritykset MSD, Serono-Merck, Ferring)

Riitta Koivunen: Gynekon lääkärikeskus Oy:n osakkeenomistaja, luentoja ja kongressimatkoja eri lääkealan yritysten koulutuksissa (yritykset MSD, Serono-Merck, Ferring)

KIRJALLISUUTTA

- Aarts JW, van Empel IW, Boivin J, Nelen WL, Kremer JA, Verhaak CM. Relationship between quality of life and distress in infertility: a validation study of the Dutch FertiQoL. *Hum Reprod* 2011;26:1112–8.
- Aboulghar M, Baird DT, Collins J. Intrauterine insemination. *Hum Reprod Update* 2009;15:265–77.
- Amer SA, Banu Z, Li TC, Cooke ID. Long-term follow-up of patients with polycystic ovary syndrome after laparoscopic ovarian drilling: endocrine and ultrasonographic outcomes. *Hum Reprod* 2002;17:2851–7.
- Clark AM, Thornley B, Tomlinson L, Galletley C, Norman RJ. Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. *Hum Reprod* 1998;13:1502–5.
- Dickey RP, Taylor SN, Curole DN, Rye PH, Pyrzak R. Incidence of spontaneous abortion in clomiphene pregnancies. *Hum Reprod* 1996;11:2623–8.
- Eijkemans MJ, Imani B, Mulders AG, Habbema JD, Fauser BC. High singleton live birth rate following classical ovulation induction in normogonadotrophic anovulatory infertility (WHO 2). *Hum Reprod* 2003;18:2357–62.
- ESHRE, ASRM. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004;19:41–7.
- ESHRE, ASRM. Thessaloniki ESHRE-ASRM-sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2008;23:462–77.
- Farquhar C, Lilford RJ, Marjoribanks J, Vanderkerchove P. Laparoscopic drilling by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD001122.
- Jakubowicz DJ, Essah PA, Seppala M, ym. Reduced serum glycodelin and insulin-like growth factor-binding protein-1 in women with polycystic ovary syndrome during first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:833–9.
- Koivunen R, Morin-Papunen L. Insuliniresistenssi ja hedelmättömyys. *Duodecim* 2002;118:509–15.
- Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, ym. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2007;356:551–66.
- Luke B, Brown MB, Stern JE, Missmer SA, Fujimoto VY, Leach R; SART Writing Group. Female obesity adversely affects assisted reproductive technology (ART) pregnancy and live birth rates. *Hum Reprod* 2011;26:245–5.
- Martikainen H. Milloin ja miten munasarjojen monirakkulautautia pitää hoitaa? *Duodecim* 2001;117:1323–7.
- Mitwally MF, Biljan MM, Casper RF. Pregnancy outcome after the use of an aromatase inhibitor for ovarian stimulation. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:381–6.
- Mitwally MF, Casper RF. Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2001;75:305–9.
- Moll E, Bossuyt PM, Korevaar JC, Lambalk CB, van der Veen F. Effect of clomifene citrate plus metformin and clomifene citrate plus placebo on induction of ovulation in women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome: randomised double blind clinical trial. *BMJ* 2006;332:1485–89.
- Morin-Papunen LC, Vauhkonen I, Koivunen RM, Ruukonen A, Martikainen HK, Tapanainen JS. Insulin sensitivity, insulin secretion, and metabolic and hormonal parameters in healthy women and women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2000;15:1266–74.
- Morin-Papunen L, Rantala A, Unkila-Kallio L, ym. Metformin improves pregnancy and live birth rates in women with polycystic ovary syndrome – a multicentre, double blinded, randomised clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1492–500.
- Nuojua-Huttunen S, Anttila L. Hedelmättömyyden ensivaiheen tutkimukset selvittävät pysyvää hedelmättömyyttä ja heikentynyttä lisääntymiskykyä. *Suom Lääkäril* 2009;64:367–73.
- Palomba S, Falbo A, Orio F, Zullo F. Effect of preconceptual metformin on abortion risk in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 2009;92:1646–58.
- Pasquali R, Casimirri F, Vicennati V. Weight control and its beneficial effect on fertility in women with obesity and polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1997;12 Suppl 1:82–7.
- Pasquali R, Gambineri A, Pagotto U. The impact of obesity on reproduction in women with polycystic ovary syndrome. *BJOG* 2006;113:1148–59.
- Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Nohr EA, Bonde JP, Sørensen TI, Olsen J. Subfecundity in overweight and obese couples. *Hum Repr* 2007;22:6:1634–7.
- Reynolds K, Khoury J, Sosnowski J, Thie J, Hofmann G. Comparison of the effect of tamoxifen on endometrial thickness in women with thin endometrium (<7mm) undergoing ovulation induction with clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2010 93;6:2091–3.
- Sosiaali- ja terveysministeriön selvityksiä 2010:31. Yhtenäiset kiireettömän hoidon perusteet 2010 www.stm.fi/c/document_library/get_file?folderId=28707&name=DLFE-3557.pdf
- Terveyden ja hyvinvoinnin laitos (THL) tilastot 2010. www.stakes.fi/FI/tilastot/aiheittain/Lisaantyminen/hoidot/index.htm
- Tiitinen A, Pekonen F, Stenman UH, Laatikainen T. Ovarian electrocauterization causes LH-regulated but not insulin-regulated endocrine changes. *Clin Endocrinol* 1993;39:181–4.
- Tulandi T, Martin J, Al-Fadhli R, ym. Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozole or clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2006;85:1761–5.
- WHO. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. Viides painos 2010.

Summary

Treatment of infertility

Primary evaluation of infertility consists of confirmation of regular ovulation and capacity to produce functional spermatozoa, and exclusion of any anatomical barrier for infertility. If the sperm analysis is normal, clomiphene is the first-line treatment in anovulatory women. Obese women suffering from polycystic ovary syndrome may be first offered metformin for 3–4 months before the addition of clomiphene. If ovulation cannot be induced with clomiphene, aromatase inhibitors, ovarian drilling gonadotrophin stimulation are the subsequent steps. If no response is obtained after 4–6 ovulatory cycles, intrauterine insemination and in vitro fertilisation should be offered.