

KOEPUTKIHEDELMÖITYS (IVF):
ONKO AIKA VAIHTAA MENETELMÄÄ?

Heidi Varis

Tutkielma

Lääketieteen koulutusohjelma

Itä-Suomen yliopisto

Terveystieteiden tiedekunta

Naistentautien klinikka

Huhtikuu 2013

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO

Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen koulutusohjelma

Varis, Heidi: Koeputkihedelmöitys (IVF): onko aika vaihtaa menetelmää?

Opinnäytetutkielma, 41 sivua ja 2 liitettä (4 sivua)

Ohjaaja: dosentti Maritta Hippeläinen

Huhtikuu 2013

Avainsanat: lapsettomuus, ivf-stimulaatio, GnRH-agonisti, GnRH-antagonisti

Lapsettomuutta voidaan ehkäistä jossain määrin elintavoilla. Tehokkain hoitomuoto tahattomaan lapsettomuuteen on koeputkihedelmöitys (IVF), jossa hedelmöityminen tapahtuu kehon ulkopuolella. IVF-hoidossa on tavoitteena saada lukuisia munasoluja, mikä edellyttää munasarjojen toiminnan säätelyä eri menetelmin. Perinteisesti joko munasarjatoiminta sammutetaan pitkällä hoitokaavalla tai hoitoon lähdetään suoraan omasta kierrosta.

Tämän opinnäytetyön tavoitteena oli tehdä kirjallisuuskatsaus lapsettomuuden taustatekijöistä ja hoitomuodoista. Tutkimuskohteeksi valittiin IVF-hoidoissa käytetyt munasarjojen stimulaatiomuodot ja hoitovasteet Kuopion yliopistollisessa sairaalassa (KYS). Aineisto kerättiin takautuvasti lapsettomuusrekisteristä naisista (n=100), jotka olivat saaneet IVF-hoitoja kevään 2010 aikana. Vertailin pitkän ja lyhyen hoitokaavan hoitotuloksia keskenään tarkoitukseni selvittää, kumpi hoitomuodoista on tehokkaampi ja kumpaa hoitomuotoa kannattaisi käyttää, mikäli raskaus ei ole alkanut kahdella ensimmäisellä hoitokerralla.

Tutkimukseni aineistossa naisten keski-ikä oli 33,2 (21–43) vuotta ja painoindeksi (BMI) oli keskimäärin 25,2 (18,8–38,7) kg/m². Hoitojen kestossa tai hormoniannosten määrissä ei ollut merkittävää eroa hoitomuotojen välillä. Hoitotulokset olivat hieman paremmat pitkän hoitokaavan mukaisen hoidon saaneilla naisilla verrattuna lyhyeen protokollaan tutkitulla ajanjaksolla: hyvänlaatuisia alkioita saatiin merkittävästi enemmän (keskimäärin 2,2/1,4 p=0,03), joten pakastettavia alkioitakin jäi enemmän (1,5/0,6 p=0,001) ja raskausprosentit olivat korkeammat (26,0 % / 18,5 %). Sen sijaan kun tulokset analysoitiin potilaskohtaisesti, toisella hoitokerralla lyhyt protokolla osoittautui jopa pitkää paremmaksi: raskausprosentit olivat 29,05 % ja 26,9 %. KYS:ssa lyhyessä hoitokaavassa käytetään esikäsittelyinä keltarauhashormonia tai ehkäisytabletteja hoidon ajoituksen vuoksi, mikä näytti lisäävän kirjallisuuteen verrattuna hoidon kestoa ja siten kustannuksia. Näin toteutettuna lyhyen hoitokaavan edut (lyhyempi ja kevyempi) vähenevät. Mikäli pitkän hoitokaavan hoito ei tuottanut tulosta, ei lyhyellä kaavalla näin toteutettuna saatu etua pitkään verrattuna.

Jotta selviäisi, kumpi hoitomuoto todellisuudessa on tehokkaampi, pitäisi tehdä satunnaisesti tutkimus tai kaksosokkoutettu tutkimus isolla aineistolla. Työni perusteella pitkä hoitokaava näytti tehokkaammalta. Hoitotulokset näyttivät huononevan hoitokertojen lisääntyessä.

UNIVERSITY OF EASTERN FINLAND

Faculty of Health Sciences

Training programme of Medicine

Varis, Heidi: In vitro fertilization: is it time to change the technique?

Thesis, 41 pages and 2 appendixes (4 pages)

Instructor: docent Maritta Hippeläinen

April 2013

Keywords: infertility, ivf-stimulation, GnRH agonist, GnRH antagonist

Infertility can be prevented more or less by lifestyle. The most effective cure for unintentional infertility is in vitro fertilization (IVF) where the fertilization happens outside the body. The target of IVF is to harvest several egg cells which requires controlling the function of ovaries with different techniques. Conventionally either the ovarian activity is suppressed by long protocol of IVF or the treatment is carried out directly on women's own menstruation cycle.

The aim of this study was to review the underlying factors that affect infertility as well as the current treatment protocols in use. The research subjects of this study were ovaries stimulation methods used in IVF-treatments and their responses at Kuopio University Hospital (KUH). Material of this study was collected retrospectively from infertility register of the women (N=100) who underwent IVF-treatment during the spring 2010. I compared the results of long protocol of IVF versus the short protocol to find out which protocol is more effective and therefore worth using if pregnancy does not occur after two cycles of IVF.

In this study the median age of women was 33,2 (21-43) years and the median body mass index (BMI) was 25,2 (18,8-38,7) kg/m². There was not significant difference in duration of treatments or amount of hormones given between the two treatments. Results of treatments were more promising in long protocol of IVF compared to the short protocol in researched period. The amount of good quality embryos were significantly better (on average 2,2/1,4 p=0.03) and so embryos for cryopreservation was harvested more (1,5/0,6 P=0.001) and the percentages of verified pregnancies (26,0% /18,5%) were better. But when the results were analyzed individually the short protocol of IVF turned out even more successful than long protocol of IVF at the second time: the percentages of verified pregnancies were 29,05% and 26,9%.

The women who undergo short protocol of IVF in KUH get pre-treatment with progestogen or oestrogen for timing the treatments which proved to increase the duration and so the costs of treatment compared to literature. Thereby the benefits of short protocol of IVF (shorter and milder) diminish. If the long protocol of IVF turned out unsuccessful there was no benefit in short protocol of IVF compared to long protocol when pre-treatment was used.

To find out which of the cycles of treatment is more effective, a double-blinded study with a considerable amount of subjects should be executed. On the basis of this study the long protocol of IVF turned out to be more effective. The data shows that the more IVF cycles women undergo, the percentage of pregnancies decreases.

SISÄLTÖ

1.	JOHDANTO	5
2.	LAPSETTOMUUS	6
2.1.	YLEISTÄ	6
2.2.	SYYT	6
2.3.	TUTKIMUKSET	7
3.	LAPSETTOMUUSHOIDOT	10
3.1.	JOHDANTO	10
3.2.	KIRURGINEN HOITO	10
3.3.	OVULAATION VARMISTAMINEN (INDUKTIO)	10
3.3.1.	Ei-lääkellinen hoito	10
3.3.2.	Lääkkeellinen hoito	11
3.4.	MIEHEN LAPSETTOMUUDEN HOITO	12
3.5.	HEDELMÖITYSHOIDOT	12
3.5.1.	Keinosiemennys (inseminaatio)	12
3.5.2.	Koeputkihedelmöitys (IVF)	13
3.5.3.	Siittion mikroinjektio munasoluun (ICSI)	17
3.5.4.	Alkioiden pakastus	18
3.5.5.	Hedelmöityshoitojen riskit ja komplikaatiot	18
3.5.6.	Hedelmöityshoidolla alkuun saatujen lapsien terveys	20
4.	TUTKIMUS	21
4.1.	TUTKIMUSTEHTÄVÄ	21
4.2.	AINEISTO JA MENETELMÄT	22
4.3.	TULOKSET	22
5.	POHDINTA	35
	LÄHDELUETTELO	39
	LIITTEET	42
	Liite 1. Esitietokeruulomake	42
	Liite 2. Hoitotietokeruulomake	44

1. JOHDANTO

Lapsettomuuden taustalla on useita erilaisia syytekijöitä, joista osaan voidaan vaikuttaa ennaltaehkäisyllä. Myös selittämätöntä lapsettomuutta esiintyy. Mikäli raskaus ei ole alkanut vuoden yrittämisen jälkeen, voidaan aloittaa lapsettomuustutkimukset. Erityistapauksissa lapsettomuustutkimukset voidaan aloittaa jo aiemmin. Kun lapsettomuuden mahdollinen syytekijä on löydetty, voidaan lapsettomuushoidot kohdentaa juuri siihen syyhyn. Monesti kuitenkin edetään tietyn hoitoprotokollan mukaisesti. Lapsettomuushoitojen, erityisesti koeputkihedelmöityshoitojen avulla voidaan suurentaa raskauden todennäköisyyttä lapsettomuudesta kärsivillä pareilla.

Opinnäytetyössäni tein kirjallisuuskatsauksen koskien lapsettomuuden taustatekijöitä ja hoitomenetelmiä. Oma tutkimuskohteeni oli selvittää, kuinka Kuopion yliopistollisessa sairaalassa (KYS) oli käytetty eri stimulaatiomenetelmiä koeputkihedelmöityshoidossa ja minkälaisia hoitovasteita niistä oli saatu kevään 2010 aikana. Keräsin potilastietojärjestelmistä tietoja 100 naisesta, jotka olivat saaneet hedelmöityshoitoja KYS:ssa keväällä 2010.

2. LAPSETTOMUUS

2.1. YLEISTÄ

Lapsettomuus eli infertilitiiteetti on tila, jossa raskaus ei ole alkanut vähintään vuoden yritämisen jälkeen. Lapsettomuus voi olla primaarista, jolloin aiempia raskauksia ei ole. Sekundaarinen lapsettomuus tarkoittaa tilaa, jossa hedelmättömyys on ilmaantunut aikaisemman raskauden jälkeen. On arvioitu, että noin 15 % hedelmällisessä iässä olevista pareista kärsii lapsettomuudesta jossakin elämänsä vaiheessa (Aitokallio-Tallberg ym. 2011).

Lapsettomuus lisääntyy naisilla iän myötä ollen noin 6 % 20–25-vuotiailla, 16 % 30–35-vuotiailla ja 40 % 40–45-vuotiailla. Lapsettomuuden lisääntyminen iän myötä johtuu munasolujen laadun heikkenemisestä, munasarjojen muutoksista sekä joskus kohdun vastaanottokyvyn heikkenemisestä. Myös miehen hedelmällisyys laskee iän mukana, vaikka siittiöiden muodostus on läpi elämän jatkuvaa. Miehen hedelmällisyyden lasku johtuu siemenesteen määrän vähenemisestä sekä siittiöiden tuotannon heikkenemisestä (Aitokallio-Tallberg ym. 2011, Koskimies 2004).

Lapsettomuuden ehkäisyssä tärkeää olisi erityisesti klamydiainfektioiden ehkäisy ja niiden tehokas hoito. Normaalin painon säilyttäminen ja tupakoimattomuus sekä se, että lapsen hankinta ei siirtyisi liian myöhään, ovat myös tärkeitä lapsettomuuden ehkäisyssä (Anttila 2002, Tiitinen 2009).

2.2. SYYT

Lapsettomuuden voi aiheuttaa useampi eri osatekijä, minkä takia sekä mies että nainen on tutkittava kokonaisvaltaisesti syyn selvittämiseksi. Eri tilastojen mukaan noin 25 % lapsettomuuden syistä löytyy naisesta, noin 25 % miehestä, noin 25 %:ssa molemmilla on hedelmällisyyttä alentavia tekijöitä ja noin 25 %:ssa tapauksissa lapsettomuuden syytä ei löydetä (Koskimies 2004, Tiitinen 2009).

Huonossa tasapainossa olevat yleissairaudet, kuten diabetes, epilepsia, tulehdukselliset suolistosairaudet ja keliakia, voivat heikentää hedelmällisyyttä. Yli- ja alipaino voivat alentaa hedelmällisyyttä ja lisätä keskenmenon riskiä. Runsas tupakointi voi naisilla heikentää munasarjojen toimintaa ja miehillä heikentää sperman laatua. Lisäksi runsaalla alkoholilla

käytöllä voi olla hedelmällisyyttä alentavia vaikutuksia, jolloin miehillä siittiöiden tuotanto voi häiriintyä ja naisilla hedelmällisyys laskee (Tiitinen 2009).

Naisilla yleisin lapsettomuuden syy (15–30 %) johtuu munarakkulan kypsymishäiriöstä, jolloin syy voi olla hypotalamus–aivolisäke-tasolla, munasarjan toiminnassa tai jonkun muun sairauden aiheuttama, esimerkiksi kilpirauhasen vajaatoiminta tai syömishäiriö. Toiseksi yleisin naisen lapsettomuuden syy (10–20 %) on munanjohdinten vaurio. Munanjohdinvaurio voi vaikeuttaa solumuutosten kuljetusta ja hedelmöitymistä. Aiemmin sairastettu pikkulantion tulehdus, vatsakalvon tulehdus ja endometrioosi voivat olla munanjohdinvaurion taustalla. Kolmanneksi yleisin lapsettomuuden syy (5–20 %) on endometrioosi. Endometrioosi voi aiheuttaa anatomisia muutoksia munasarjoihin sekä immunologisia muutoksia ja näin alentaa hedelmällisyyttä. Lisäksi kohtuviat (2–5 %) voivat aiheuttaa lapsettomuutta. Kohtuviat ovat harvinaisia, ja ne vaikeuttavat alkion kiinnittymistä kohdun limakalvolle. Kohdun myoomat, synnynnäiset rakenneviat, kiinnikkeet ja limakalvopolyypit lasketaan kohtuvioiksi (Aitokallio-Tallberg ym. 2011, Koskimies 2004).

Miehen hedelmällisyyden alentuminen johtuu suurimmaksi osaksi sperman laadun huononemisesta; siittiöiden määrä vähenee, siittiöiden liikkuvuus heikkenee, siittiöt voivat olla epämuotoisia ja kivesten primaarinen toiminnan häiriö voi huonontaa sperman laatua. Kuitenkin 30–50 %:ssa tapauksista selitystä siemennesteen heikkoudelle ei löydy. Lisäksi kivesskohjut, siittiövasta-aineet, toksiset tekijät (tupakka, alkoholi), tulehdukset ja niiden jälkitilat sekä endokriiniset häiriöt voivat alentaa miehen hedelmällisyyttä (Kaukoranta ym. 2012, Koskimies 2004).

2.3. TUTKIMUKSET

Lapsettomuustutkimusten tavoitteena on selvittää seuraavat asiat: tapahtuuko ovulaatio, onko kohtu terve, ovatko munanjohdinten avoimet sekä onko siemennesteen laatu riittävä. Lisäksi tarkoituksena on selvittää hedelmättömyyden taustaa eli onko kysymyksessä pysyvä hedelmättömyys (steriliteetti) vai heikentynyt lisääntymiskyky (subfertiliteetti) ja löytää syyt, joihin voidaan kohdistaa spesifinen hoito. Lapsettomuustutkimukset käynnistetään, jos lapsettomuus on kestänyt yli vuoden. Tutkimukset voidaan tapauskohtaisesti aloittaa jo aikaisemmin, jos kyseessä on nainen, jolla on epäsäännölliset kuukautiset, vuodot ovat jääneet pois, tiedossa oleva endometrioosi, naisella on ollut pahoja lantion alueen tulehduksia tai nainen on yli 35-vuotias (Nuojuu-Huttunen ym. 2009).

Ensimmäisenä lapsettomuuden selvittely aloitetaan esitietojen kartoituksella. Potilaalta selvitetään sairaudet, tulehdustaudit (klamydia, pikkulantion tulehdus), leikkaukset, erityisesti vatsan alueen leikkaukset, sairaalahoidot ja käytössä olevat lääkkeet. Sukuanamneesi on selvitettävä. Potilaan elämäntavat huomioidaan, kuten tupakointi, alkoholin ja huumeiden käyttö sekä painonmuutokset ja liikunta-aktiiviteetti. Kuukautisten alkamisikä ja kuukautiskierron säännöllisyys selvitetään. Lisäksi selvitetään lapsettomuuden kesto ja se, onko aiempia raskauksia. Miehen anamnestiset tiedot tulee myös selvittää; tulehdustaudit ja elämäntavat. Kummallekin osapuolelle tehdään anamnestisten selvittelyjen jälkeen kliininen tutkimus, johon kuuluvat pituuden, painon, vyötärön ympäryksen ja verenpaineen mittaaminen sekä lisääntymiselinten rakenteen selvitys (Nuojuu-Huttunen ym. 2009).

Naisen sukuelinten rakenne voidaan tutkia eri menetelmin. Kohtuontelon tilaa ja munanjohdinten aukioloa voidaan selvittää kaikututkimukseen perustuvalla hysterosalpingografialla (HSSG). Hysteroskopiolla voidaan tarkastella kohtuonteloa. Laparoskopian avulla voidaan tutkia munanjohdinten aukiolo, fimbrioiden rakenne ja selvittää, onko pikkulantion alueella kiinnikkeitä (Aitokallio-Tallberg ym. 2011, Nuojuu-Huttunen ym. 2009).

Lapsettomuustutkimuksissa tulee selvittää, tapahtuuko ovulaatio. Munarakkulan kaikututkimuksella voidaan tutkia munarakkulan kehitystä; ovulatorisessa kierrossa munarakkula ensin kypsyy ja sitten häviää. Johtofollikkeli eli johtomunarakkula valikoituu yleensä noin viikon kuluttua kuukautisvuodon alkamisesta ja ennen ovulaatiota sen halkaisija on noin 20 mm. Ovulaatiossa follikkeli painuu kasaan ja fossa Douglasiin ilmestyy pieni nestemäärä. Ovulaation jälkeen alkaa muodostua keltarauhanen. Seerumin tai virtsan LH-tason avulla voidaan ennustaa ovulaatiota ja ovulaation ajankohtaa. Ovulaation varmistaa progesteronimittaus. Joskus tehdään myös endometriumin histologinen tutkimus, josta nähdään keltarauhasen toiminta ja sen vaikutus endometriumiin (Aitokallio-Tallberg ym. 2011, Tinkanen 2002).

Prolaktiinimääritys ja kilpirauhasen toiminta (TSH) on syytä tutkia. Lisäksi LH- ja FSH-tasot on syytä selvittää. Myös androgeenitasot ja lisämunuaistutkimukset kuuluvat lapsettomuustutkimuksiin (Aitokallio-Tallberg ym. 2011).

Miehen lapsettomuus selvittelyihin kuuluvat sperma-analyysi sekä kliininen tutkimus. Sperma-analyysissä tutkitaan siittiöitiheys, siittiöiden liikkuvuus, siittiöiden ulkonäkö, siittiövasta-aineet sekä siemennesteen muut solut. Kliinisessä tutkimuksessa tutkitaan miehen karvoitus, nivusseudut, kivesten tila, lisäkivekset, siemenjohtimet, mahdollisen gyneko-

mastian toteaminen ja tarvittaessa hormonimittaukset. Ultraääntä voidaan tarvittaessa käyttää sukuelinten kliinisessä tutkimuksessa (Hippeläinen ym. 2002, Kaukoranta ym. 2012, Koskimies 2004).

3. LAPSETTOMUUSHOIDOT

3.1. JOHDANTO

Nykyhoidoilla pyritään helpottamaan hedelmöittymistä eli varmistamaan ovulaatio ja/tai viemään pestyt siittiöt kohtuun (inseminaatio) tai hedelmöittämään munasolut kehon ulkopuolella (koeputkihedelmöitys eli IVF). Tarvittaessa yksittäinen siittiö voidaan viedä munasolun sisään (ICSI). Kirurgisen hoidon osuus on koko ajan vähentynyt (Aitokallio-Tallberg ym. 2011, Tiitinen 2002).

3.2. KIRURGINEN HOITO

Kirurgisen hoidon aiheita ovat kipu, nestetäyteinen tai vaurioitunut munatorvi, endometriosisi, tietyt munasarjamuutokset, myoomat ja kohtuviat. Laparoskooppisesti voidaan poistaa kiinnikkeitä, endometriosisipesäkkeitä, munasarjakystia, myoomia ja vapauttaa munanjohtimet sekä purkaa sterilisaatio. Lisäksi erilaisia kohtuvikoja voidaan korjata kirurgisilla toimenpiteillä. Hysteroskopiolla voidaan poistaa polyyppeja ja kohtuontelon myoomia. PCOS-tapauksissa voidaan joskus käyttää kirurgista hoitoa rei'ittämällä munasarjat. Miehillä siemennuoran suonikohju (varikoseele) voi aiheuttaa siittiöiden määrän ja laadun heikkenemistä. Varikoseele voidaan hoitaa kirurgisesti skleroterapian avulla (Aitokallio-Tallberg ym. 2011, Koskimies 2004).

3.3. OVULAATION VARMISTAMINEN (INDUKTIO)

3.3.1. Ei-lääkellinen hoito

Hoidon tavoitteena on saada raskautta yrittävä nainen ovuloimaan. Ovulaatiohäiriö voi johtua yli- tai alipainosta, joten normaali paino olisi suotavaa. Yleiset huonot elintavat, esimerkiksi tupakointi, voivat huonontaa ovulaatiota. Perussairaudet on saatava mahdollisimman hyvään hoitotasapainoon. Myös monet lääkkeet voivat häiritä ovulaatiota, esimerkiksi tulehduskipulääkkeet ja serotoniinin takaisinotonestäjät (Hippeläinen 2009).

Hormonihoidoilla voidaan hoitaa ovulaatiohäiriöitä. Mikäli ovulaatiohäiriön taustalla on hyperprolaktinemia, hoidetaan sitä bromokriptiinilla tai kabergoliinilla. Saavutettaessa normoprolaktinemia ovulaatiot käynnistyvät. Paino-ongelmien (yli- tai alipainoisuus) ol-

lessa ovulaatiohäiriön taustalla on ennen lääkehoitojen aloitusta pyrittävä painon normalisointiin (Koskimies 2004, Nahuis ym. 2009, Palomba ym. 2009).

3.3.2. Lääkkeellinen hoito

Klomifeenisitraatti

Klomifeeni on tavallisin lääke, jota käytetään ovulaation induktioon. Klomifeeni ei ole rakenteeltaan steroidi, mutta se sitoutuu estrogeenireseptoreihin ja lisää follikkeliä stimuloivan hormonin (FSH) eritystä ja saa munarakkulan kasvun aikaan. Monirakkulaista munasarjaoireyhtymää (PCOS) sairastavilla potilailla klomifeenisitraatti on ensisijainen ja eniten käytetty varmistamaan ovulaation; 60–85 % PCOS-potilaista ovuloi klomifeenisitraatin avulla (Hippeläinen 2009, Koskimies 2004, Nahuis ym. 2009, Palomba ym. 2009).

Metformiini

Metformiini on biguanidi, jolla hoidetaan aikuistyyppin diabetesta. PCOS:iin liittyy usein insuliinin huonontunut vaikutus kudostasolla. Metformiini parantaa osalla PCOS-potilaista vastetta ovulaatioinduktiohoidoille ja saattaa yksinäänkin riittää kiertojen säännöllistämiseen parantamalla insuliinin vaikutusta. Joissakin tutkimuksissa metformiinin on osoitettu tehostavan klomifeenin vaikutusta naisilla, joiden vaste klomifeenihoitoon ei ole riittävä (Hippeläinen 2009, Morin-Papunen 2006).

Aromataasiestäjät

Klomifeenin vaihtoehtona on viime aikoina lisääntyvästi käytetty aromataasiestäjiä, jotka estävät estrogeenisynteesin kudostasolla. Tämän seurauksena FSH:n erityksessä aivolisäkkeestä lisääntyy ja yleensä yksi johtofollikkeli valikoituu. Etuna klomifeeniin on edullisempi vaikutus kohdun limakalvolle. (Hippeläinen 2009, Morin-Papunen 2006).

Gonadotropiinit

Mikäli klomifeenisitraatti ei tehoa, voidaan kokeilla gonadotropiinihoitoja. Lisäksi gonadotropiinihoitoja voidaan käyttää, kun kyseessä on hypogonadotropinen hypogonadismi. Gonadotropiinihormoneja pistetään subkutaanisesti päivittäin muutaman päivän ajan follikulaarivaiheessa. Munarakkuloita eli follikkeleita stimuloivaa hormonia (FSH) voidaan eristää virtsasta tai tuottaa geeniteknologian avulla. Usein annetaan pelkkää FSH:a, mutta

myös LH:a voidaan lisätä hoitoihin. FSH ja LH saavat aikaan munarakkulan ja kohdun limakalvon kehityksen. HCG-pistoksella saadaan aikaan munasolun loppukypsyminen sekä munarakkulan puhkeaminen. Gonadotropiinihoidot vaativat intensiivistä seuranta. Seurantaan käytetään kaikututkimuksia sekä estradiolimittauksia. Gonadotropiinihoitojen riskinä on monisikiöraskaus ja munasarjojen hyperstimulaatio. Paikallisia gonadotropiinihoitojen sivuvaikutuksia ovat mustelma, punoitus, kipu ja kutina pistosalueella sekä systeemisinä sivuvaikutuksina voi esiintyä lantionkipua, pahoinvointia ja päänsärky (Hipeläinen 2009, Koskimies 2004, Nahuis ym. 2009, Palomba ym. 2009).

3.4. MIEHEN LAPSETTOMUUDEN HOITO

Miehen hedelmällisyyden parantamisessa on tärkeää terveelliset elämäntavat, tupakoinnin lopettaminen ja painon hallinta sekä perussairauksien hyvä hoito. Siemennuoran suonikohju (varikoseele) voidaan hoitaa kirurgisesti; sen ei ole kiistatta todettu parantavan raskauden todennäköisyyttä, mutta alle 30-vuotiaalle sitä kannattaa yrittää ja teho on sitä parempi, mitä nuorempina suonikohjut hoidetaan. Siemensyöksyn puuttumista voidaan joskus hoitaa efedriinilääkityksellä. Vasta-aineiden ollessa hedelmättömyyden syynä, hoidetaan hedelmättömyyttä inseminaatiolla, koeputkihedelmöityksellä tai siittiön mikroinjektiolla munasoluun. Jos miehellä aivolisäkehormonien erityis on puutteellista, voidaan siittiötuo- tanto saada käynnistymään HCG- tai FSH-pistoksilla. Mikäli miehellä on Klinefelter-oireyhtymä, joka aiheuttaa primaarista hypogonadismia, voidaan siittiöitä pakastaa mahdollisen tulevan hedelmöityshoidon varalle, mikäli siittiöitä enää löytyy (Aitokallio-Tallberg ym. 2011, Kaukoranta ym. 2012, Koskimies 2004).

3.5. HEDELMÖITYSHOIDOT

3.5.1. Keinosiemennys (inseminaatio)

Inseminaatio tarkoittaa keinosiemennystä, jossa siemennestettä ruiskutetaan kohtuonteloon ohuella muovikatetrilla ovulaation aikaan. Inseminaatiota voidaan käyttää esimerkiksi siemennesteviasta, sperman siittiöiden niukkuudesta (oligotsoospermia), siittiöiden täydellisestä puuttumisesta (atsoospermia), siittiöiden epämuotoisuudesta (teratotsoospermia) tai siittiöiden vasta-aineista johtuvasta lapsettomuudesta sekä servikaalinen tekijän ja selittämätön lapsettomuuden ollessa kyseessä. Inseminaatio on yleensä ensimmäinen hoitomuoto

pareille, joilla on selittämätön, kohdun tekijöistä johtuva tai miehestä johtuva lapsettomuus (Groeneveld ym. 2010).

3.5.2. Koeputkihedelmöitys (IVF)

Koeputkihedelmöitys eli in vitro –fertilisaatio (IVF) kehitettiin alun perin pareja varten, joiden hedelmättömyyden syynä oli munanjohtimien vaurio. Nykyisellään koeputkihedelmöitystä voidaan käyttää lähes kaikissa lapsettomuusongelmissa. Robert G. Edwards ja Patrick Steptoe kehittivät koeputkihedelmöityksen lapsettomuuden hoitoon. He aloittivat tutkimuksen 1950-luvulla selvittämällä munasolujen kypsymistä hiirissä. Edwards määrittäi munasolujen kypsymisajaksi 37 tuntia luteotropiinihormonierityksen (LH) huipusta tutkimalla leikkausten yhteydessä saatuja ihmisen munasoluja. Edwards ja Steptoe onnistuivat hedelmöittämään ihmisen munasolun in vitro ensimmäisinä vuonna 1969. Myös gonadotropiinihoitoja aloitettiin kokeilla (Edwards 2007, Hovatta ym. 2010, Koskimies 2004).

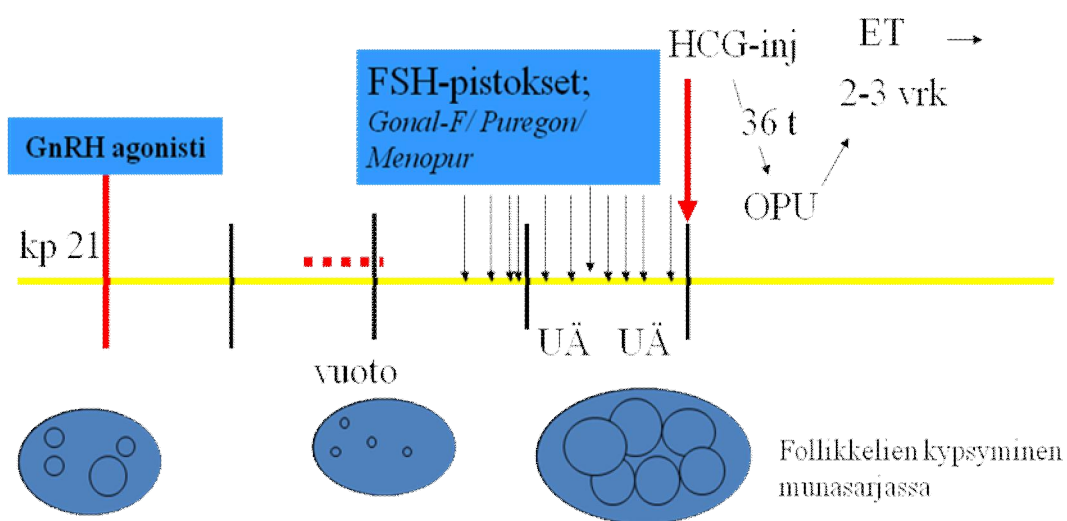
Ensimmäiset raskaudet saatiin aikaan luonnollisilla kierroilla. Virtsan LH-konsentraatiota mitattiin ja arvioitiin ovulaation tapahtuvan 32 tuntia LH-konsentraation nousun jälkeen. LH eli luteotrooppinen hormoni laukaisee ovulaation ja kypsyttää munasolun niin, että sen kypsymisjakautuminen etenee ja kromosomisto puolittuu ja munasolu voi hedelmöittyä. Tämän avulla voitiin ajoittaa laparoskopia, jossa kerättiin kypsä munasolu. Inseminaatio tehtiin tunnin sisällä ja 8-soluisen alkio siirrettiin kaksi päivää myöhemmin kohtuun. Ensimmäinen IVF-raskaus alkoi vuonna 1975, mutta se oli kohdunulkoinen raskaus. Vuonna 1978 syntyi ensimmäinen IVF-lapsi Louise Brown. Suomessa ensimmäinen IVF-lapsi syntyi vuonna 1984 ja Kuopiossa vuonna 1986 (Edwards 2007, Hovatta ym. 2010, Koskimies 2004).

Koeputkihedelmöityshoidossa hoito toteutetaan yleensä yhdistämällä GnRH-analogi (gonadotropin releasing hormone), agonisti tai antagonisti, gonadotropiinihoitoon. Aivolisäkkeen toimintaa sääteleviä hormoneja eli agonisteja on nenäsumutteena tai pitkävaikutteisena pistoksena, vastavaikuttajia eli antagonisteja on pistoksena. GnRH-agonistin käyttö lisää aluksi munarakkuloita kasvattavan hormonin (follikkeleita stimuloiva hormoni, FSH) ja LH:n eritystä, mutta noin 10 päivän päästä GnRH-reseptorien toiminta loppuu. Tämän seurauksena FSH:n ja LH:n erityks vähenee ja estrogeeniarvot pienentyvät, jolloin munasarjoihin saadaan aikaan inaktiivi tilanne. GnRH-antagonistien käyttö estää välittömästi endogeenisen GnRH:n vaikutuksen sitoutumalla aivolisäkkeen gonadotropiini solukalvon

reseptoreihin, minkä seurauksena ne estävät ennenaikaisen munasolun kypsymisen ja irtoamisen. Gonadotropiinit stimuloivat munarakkuloiden kasvua ja laukaisevat ovulaation. GnRH-analogit otettiin käyttöön 1990-luvun alussa ja GnRH-antagonistit 10 vuotta myöhemmin. Myös luonnollisen kierron aikana voidaan tehdä koeputkihedelmöityshoito (Aitokallio-Tallberg ym. 2011, Morin-Papunen ym. 2012, Tiitinen ym. 2008).

3.5.2.1 Pitkä hoitoprotokolla (agonistihoido)

Pitkässä hoitokaavassa käytetään GnRH-agonistilääkitystä (nenäsumute, pistokset tai kapseli ihon alle). Tarkoituksena on pysäyttää munasarjojen toiminta ja aloittaa stimulaatio inaktiivista tilanteesta käyttäen erilaisia gonadotropiinivalmisteita ja näiden avulla on tarkoitus saada runsaasti tasalaatuisia munasoluja. GnRH-agonistin anto aloitetaan viikkoa ennen kuukautisvuotoa. Kahden viikon kuluessa lääke aiheuttaa supression: munasarjat ovat lepotilassa ja kohdun limakalvo on ohut. 2–3 viikon kuluessa GnRH-agonistin aloituksesta aloitetaan rinnalle gonadotropiinihoito (ihon alle pistettävä FSH), kun munasarjat ovat lepotilassa. GnRH-agonistin anto jatkuu munarakkuloiden kypsytyshoidon ajan, jotta estetään munasolujen ennenaikainen kypsyminen ja munarakkuloiden puhkeaminen. GnRH-agonistilääkitystä jatketaan aina ulkopuolelta laukaistavaan irroituspiikkiin (istukkahormoni HCG) saakka, joka vastaa LH:a (Aitokallio-Tallberg ym. 2011, Heijnen ym. 2007, Kuva 1., Polinder ym. 2008, Tiitinen ym. 2008).



OPU= ovariopunktio eli munasolut kerätään emättimen kautta ultraääniohjauksessa

ET= embryo transfer eli alkion siirto

Kuva 1. Pitkän hoitoprotokollan kaavio (kuva: Hippeläinen 2013)

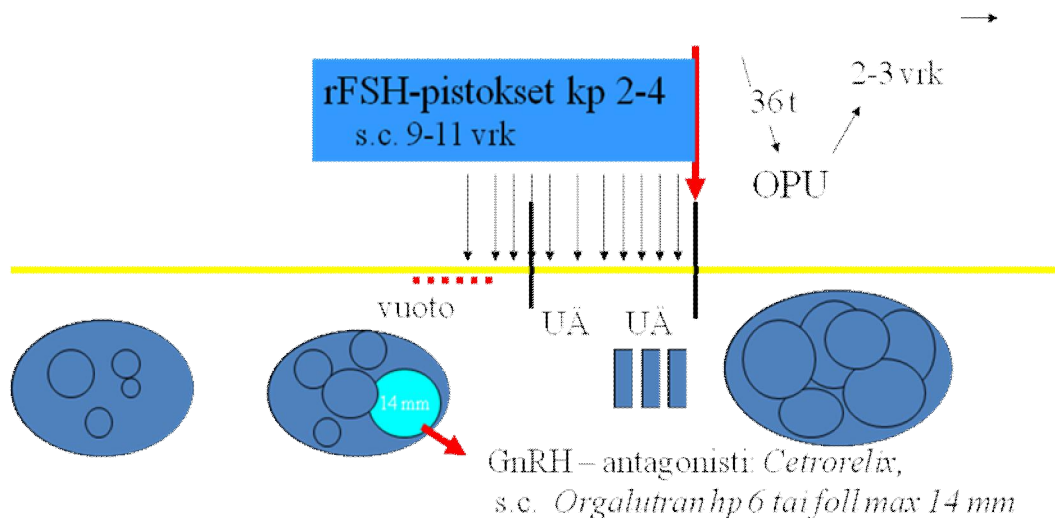
GnRH-agonistihoidon edut IVF-hoidon kannalta ja sivuvaikutukset

Pitkässä hoitokaavassa munasolujen keräyshetki voidaan määrittää tarkasti. Kerralla saadaan enemmän munasoluja kuin lyhyessä hoitokaavassa ja näin ollen voidaan valita joukosta parhaat alkiot siirtoa varten ja myös pakastukseen riittää enemmän alkioita. Koska munasarjat ajetaan inaktiiviin tilaan, aiheuttaa se naiselle vaihdevuosisen kaltaisia oireita, esimerkiksi hikoilua ja kuumia aaltoja. Tämä lisää hoidon epämielkkyyttä ja lisää hoidon keskeytyksiä. Erityisesti nuorilla potilailla pitkän hoitokaavan mukaisella hoidolla munasarjojen hyperstimulaatiosyndroomaan (OHSS) riski kasvaa verrattuna lyhyen hoitokaavan saaneisiin naisiin. Munasarjojen hyperstimulaatiosyndroomassa munasarjojen vaste hormonilääkityksille on liiallinen, ja siihen voi liittyä vakavakin säätelyhäiriö. OHSS:ssa elimistön kiertävät vasoaktiiviset aineet (sytokiinit ja kasvutekijät) johtavat valtimosuonten laajenemiseen ja verisuonten läpäisevyyden lisääntymiseen; seurauksena voi ilmaantua askitesta, tukosriskiä ja munuaisten toiminnan heikkenemistä (Jokimaa 2006). OHSS:n riskin vuoksi naiset joutuvat käymään naistentautien poliklinikalla seurannassa useammin ja tämä lisää hoidon epämielkkyyttä (Aitokallio-Tallberg ym. 2011, Casano ym. 2012, Fauser ym. 2010, Heijnen ym. 2007, Polinder ym. 2008, Tiitinen ym. 2008, Verberg ym. 2012).

3.5.2.2. Lyhyt hoitoprotokolla (antagonistihoido)

Lyhyen hoitoprotokollan perusajatuksena on lähteä hoitoon omasta kuukautiskierrosta. Lyhyessä hoitokaavassa hormonihoito aloitetaan gonadotropiinipistoshoidolla (FSH) kuukautiskierron 2. tai 3. päivänä. Myöhemmin, yleensä noin 6. pistospäivänä, rinnalle lisätään GnRH-antagonistilääkitys irroituspäikkiin eli ovulaation laukaisevaan lääkkitykseen saakka, yleensä noin 4–6 päivän ajaksi. GnRH-antagonisti estää ennenaikaisen LH:n nousun blokkamalla GnRH-reseptorin, minkä seurauksena gonadotropiinien erityks estyy. Hormonihoidot ohjelmoidaan yksilöllisesti annosten ja hoidon pituuden suhteen. Usein lyhyessä hoitokaavassa käytetään valmistelevaa hoitoa, joko ehkäisytableteilla tai kelta-ruuhashormonilla, jolloin hoito voidaan ajoittaa ja munasolujen punktio voidaan toteuttaa

arkipäivänä (Aitokallio-Tallberg ym. 2011, Heijnen ym. 2007, Kuva 2., Polinder ym. 2008, Tiitinen ym. 2008, Verberg ym. 2012).



OPU= ovariopunktio eli munasolut kerätään emättimen kautta ultraääniohjauksessa

Kuva 2. Lyhyen hoitoprotokollan kaavio (kuva: Hippeläinen 2013)

GnRH-antagonistihoidon edut ja haitat IVF-hoidon kannalta

Lyhyessä hoitokaavassa ei vaihdevuosien kaltaista oireilua tule esille ja hoidot ovat paremmin siedettyjä, mikä vähentää potilaan epämukavuutta ja hoitojen keskeytykset voivat tämän vuoksi laskea. OHSS-syndrooman riski on pienempi. Lyhyt hoitokaava on halvempi, koska on näyttöä siitä, että lääkettä tarvittaisiin vähemmän. Lisäksi lyhyessä hoitokaavassa hoitosykli on lyhyempi ja näin ollen nopeampi. Lyhyen hoitokaavan huonona puoleena on se, että hoitokierrot eivät ole yhtä helposti ohjelmoitavissa kuin pitkässä hoitokaavassa. Tämän vuoksi joudutaan usein turvautumaan valmistelemaan hoitoon eli täsmäämään kiertoa esimerkiksi ehkäisytableteilla tai progestiineilla, jotta punktiot saadaan ajoitettua työviikolle. Valmistelemaan hoidon myötä hoitosykli pitenee ja hoidossa joudutaan käyttämään enemmän lääkkeitä, jolloin kustannukset kasvavat. Lyhyessä hoitokaavassa saadaan vähemmän munasoluja, jolloin on vähemmän vara valita hyvänlaatuisia alkioita siirrettäväksi kohtuun ja pakastettavaksi (Aitokallio-Tallberg ym. 2011, Casano ym. 2012,

Fauser ym. 2010, Heijnen ym. 2007, Polinder ym. 2008, Tiitinen ym. 2008, Verberg ym. 2012).

3.5.2.3. Ovulaation aikaansaanti

Molemmissa hoitoprotokollissa edellä mainittujen hoitojen jälkeen, kun munarakkulat ovat kaikututkimuksen mukaan riittävästi kypsyneet (3–4 suurinta follikkelia on 18–20 mm), annetaan LH-hormonia vastaava hCG-injektio (human chorion gonadotropin eli raskaana olevan naisen virtsasta eristetty hormoni, jolla on samankaltainen vaikutus kuin LH:lla). HCG-injektio saa aikaan munasolujen lopullisen kypsymisen eli jakautumisen, jolloin kromosomisto puolittuu ja munasolu on valmis ottamaan vastaan siittiön edellyttäen, että munasolut ovat oikeassa vaiheessa. Tämän jälkeen 36 tuntia myöhemmin kerätään munasolut ultraääniohjatusti punktoimalla emättimen seinämän läpi suoraan munarakkuloista (Aitokallio-Tallberg ym. 2011, Tiitinen ym. 2008).

3.5.2.4. Munasolujen hedelmöitys

Kerätyt kypsät munasolut siirretään viljelymaljalle, johon myös esikäsitellyt siittiöt siirretään (siemennesteen pesu). 40–48 tuntia myöhemmin hedelmöityneet munasolut ovat jakautuneet nelisoluvaiheeseen. Yksi tai erikoistapauksissa kaksi alkioita siirretään kohtuun ohuen katetrin avulla. Tämän jälkeen aloitetaan loppukierron ajaksi keltarauhasen tukihoito (progesteroni). Loput hyvänlaatuiset alkiot, joita ei kohtuun siirretä, voidaan syväjäädyyttää ja säilyttää nestemäisessä työssä. Pakastealkioita voidaan myöhemmin siirtää kohtuun luonnollisen kierron tai substituutiokierron aikana (Aitokallio-Tallberg ym. 2011, Tiitinen ym. 2008)

3.5.3. Siittiön mikroinjektio munasoluun (ICSI)

Siittiön mikroinjektiohoito on tärkeä miehestä johtuvan lapsettomuuden hoitomuoto. Siinä ohuella lasineulalla ruiskutetaan yksi siittiö suoraan munasolun sisälle. Tätä menetelmää voidaan käyttää tilanteissa, joissa siittiöitä on kerätty kiveksestä, lisäkiveksestä tai siemenjohtimista. Lisäksi menetelmän avulla huonosti liikkuvat tai epämuotoiset siittiöt voivat hedelmöittää munasolun normaalisti. Munasolujen kypsytytys ja keräys siittiön mikroinjek-

normaalissa raskaudessa on noin 10–15 %. Kohdunulkoisen raskauden riski on noin 2–4 %, joka on hiukan suurempi riski kuin luonnollisesti alkaneessa raskaudessa. Lisäksi yhtäaikaaisesti kohdunsisäisen ja –ulkoisen raskauden (heterotrooppinen raskaus) riski on suurempi hedelmöityshoidolla aikaansaadussa raskaudessa kuin luonnollisesti alkaneessa raskaudessa (Jokimaa 2006).

IVF-hoidossa käytetyt lääkkeet

Munasarjojen vaste hedelmöityshoidossa käytetyille hormonilääkitykselle voi olla liiallinen, jolloin kehittyy vakava ovarioiden hyperstimulaatioyndrooma (OHSS). Munasarjat turpoavat ja aiheuttavat seuraavanlaisia oireita: vatsakipua, turvotuksia, pahoinvointia, oksentelua ja ripulia. Oireet alkavat usein 3–10 päivän kuluttua ovulaation induktiosta. Munasarjojen kaikututkimuksessa OHSS-tilanteessa todetaan yli 8 cm:n läpimittaiset munasarjat. Lisäksi vaikeassa hyperstimulaatiossa vatsaontelossa voi olla nestettä, minkä vuoksi voi esiintyä hengitysvaikeuksia. Munasarjojen stimulointi aiheuttaa hyperestrogeenisen tilan, joka voi suurentaa fibrinogeenipitoisuuksia ja pienentää antitrombiini III pitoisuutta ja aiheuttaa näin hyperkoagulaatiota sekä tromboembolisia komplikaatioita (Aitokallio-Tallberg ym. 2011, Jokimaa 2006, Tiitinen 2009).

Monisikiöraskaus

Monisikiöraskaus on hedelmöityshoidon riski ja voi aiheuttaa keskenmenoriskin suurenmisen, lasten enneaikaisuutta ja syntymäpainon pienuutta. Monisikiöraskauksien todennäköisyyttä on voitu pienentää siirtämällä vain yksi alkio kerrallaan kohtuun. Kaksosraskauksissa sikiöillä on noin 50 %:n riski syntyä ennen 37. raskausviikkoa. Yksisikiöraskauksista noin 5 % päättyy enneaikaisesti. Kaksosraskauksissa on noin 5–6 kertainen perinataalikuolleisuuden riski verrattuna yksisikiöraskauksiin. Kaksosraskauksissa perinataalikuolleisuuden riskiä lisäävät enneaikaisuus, sikiön kasvuhäiriö, sikiön transfuusio-oireyhtymä ja synnytyskomplikaatio. Äidin sairastavuus lisääntyy kaksosraskauden ja –synnytysten yhteydessä: raskausmyrkytysriski on suurempi, raskaudenaikaisen anemian riski suurempi, synnytyksenjälkeinen verenvuoto suurempaa ja endometriittiriski on suurempi. Yhden alkion siirto on kustannustehokkaampaa kuin kahden alkion siirto, koska kaksosraskauksien seurannasta ja hoidosta aiheutuu suuret kustannukset jo ennen syntymää. Yhden hyvänlaatuisen alkion siirrolla saadaan suurella todennäköisyydellä aikaan raskaus ilman monisikiöraskauden riskiä, erityisesti silloin, kun ylimääräiset hyvät alkiot

pakastetaan ja siirretään tarvittaessa myöhemmin kohtuun normaalin kuukautiskierron yhteydessä (Tiitinen ym. 2008, Veleva ym. 2009, Vilska ym. 2002).

3.5.6 Hedelmöityshoidolla alkuun saatujen lapsien terveys

Hedelmöityshoidoilla alkuun saaneilla lapsilla on todettu pieni epämuodostumariskin lisä. Normaalisti synnyttäisiä epämuodostumia esiintyy noin kolmella lapsella sadasta, kun hedelmöityshoidolla alkunsa saaneilla lapsilla epämuodostumia esiintyy noin neljällä lapsella sadasta. Suurin osa epämuodostumista on virtsa- ja sukuelinten epämuodostumia. Ensisijaisesti suurentunut epämuodostumariski johtuu lapsettomuuden taustatekijöistä (lapsettomuuden syy esimerkiksi siittiötuotannon häiriö tai äidin korkeampi ikä). Myös hoidoissa käytetyillä lääkkeillä, alkioden pakastuksella ja sulatuksella voi olla tekemistä suurentuneen epämuodostumariskin kanssa, mutta tutkimusnäyttöä näistä ei ole (Klemetti ym. 2006, Tiitinen ym. 2008).

4. TUTKIMUS

4.1. TUTKIMUSTEHTÄVÄ

Suomessa ensimmäinen IVF-lapsi syntyi Helsingissä vuonna 1984 ja pian sen jälkeen Turussa. Kuopion yliopistollisessa sairaalassa IVF-hoidot aloitettiin vuonna 1986, jolloin kaikki hoidot tehtiin stimuloimalla munasarjoja gonadotropiineilla. Alkuvaiheessa ongelmana olivat spontaanit ovulaatiot, jolloin munasoluja ei ollut enää kerättäväksi. Alusta saakka Kuopiossa munasolujen keräykset tehtiin emättimen kautta ultraääniohjauksessa.

GnRH-analogit tulivat käyttöön 1990-luvun alussa, jolloin hoitotulokset alkoivat ratkaisevasti parantua. Munasoluja päästiin keräämään yli 90 %:ssa aloitetuista sykleistä. Etuna oli myös hyvin ajoitetut hoidot eli munasolujen keräykset voitiin ajoittaa arkipäiviin.

Antagonistihoidot aloitettiin Kuopion yliopistollisessa sairaalassa noin 10 vuotta sitten, mutta ongelmana oli hoitojen ajoitus. Samoin tuli vaikutelma, että hoitotulokset olivat huonompia kuin agonisteilla. Toisaalta antagonisteja käytettiin aluksi niille naisille, joilla hoitovaste oli ollut huono agonistihoidoilla. Antagonistihoidot lisääntyivät, kun alettiin käyttää munasarjojen ohjelmointia (keltarauhashormonien ja ehkäisytablettien avulla) eli siirtää vuotoja niin, että munasolujen punktiot voitiin tehdä arkipäivinä.

Kokemuksen keräämiseksi eri stimulaatioista suunniteltiin muutama vuosi sitten, että tehdään systemaattisesti kaikki ensimmäiset hoidot pitkän protokollan mukaan ja toinen hoito lyhyen protokollan mukaan, ja ellei hoito onnistu, valitaan kolmanneksi hoidoksi se, jolla oli paras hoitovaste.

Tarkoitukseni tutkimuksessani oli selvittää

1. kuinka eri IVF-stimulaatioita Kuopion yliopistollisessa sairaalassa käytännössä on käytetty
2. minkälaisia hoitovasteita niillä on saavutettu ja
3. kummalla stimulaatiolla kannattaisi jatkaa, ellei kaksi hoitokertaa ole tuottanut tulosta.

Lisäksi tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia molempien hoitomenetelmien saaneiden naisten taustoja lapsettomuuden syytekijöiden selvittämiseksi.

4.2. AINEISTO JA MENETELMÄT

Tutkimukseni aineistoksi valittiin vuoden 2010 alusta alkaen 100 ensimmäistä naista, joille tehtiin hedelmöityshoito Kuopion yliopistollisessa sairaalassa. Retrospektiivisesti keräsin kyseisten potilaiden tausta- ja hoitotiedot.

Laadin esitietokeruulomakkeen (liite 1), johon listasin naisten perustietoja (ikä, paino, pituus, perussairaudet ym.) ja mahdollisia lapsettomuuden syitä sekä miesten perustietoja. Esitietokeruulomakkeen avulla keräsin naisten esitiedot Miranda-potilastietojärjestelmästä. Erillisen hoitotietoja sisältävän lomakkeen (liite 2) avulla keräsin tietoa naisten hedelmöityshoidoista (mm. munasolujen määrä, kuinka mones hoito menossa, saatiinko raskaus aikaiseksi).

Potilaiden hoitotiedot keräsin DoctorX- tallennusohjelmasta, jonne prospektiivisesti talletetaan solutiedot, ja tutkimukseeni valitsin kaikilta potilailta kaksi hoitoa: kevään 2010 hoidon sekä sitä ennen olleen hoidon, jos naiselle oli aikaisemmin tehty hedelmöityshoitoja, tai kevään 2010 jälkeisen hoidon, mikäli hoitoja jatkettiin. Joillakin naisilla kevään 2010 hoito oli tietojen keräyshetkellä ainoa hoito.

Tiedonkeruulomakkeilta siirsin ja tallensin tiedot Windows SPSS -ohjelmaan, jonka avulla suoritin tulosten tulkinnan. Lisäksi SPSS-ohjelman avulla muodostin taulukoita tutkimustuloksistani.

4.3. TULOKSET

Taulukossa 1. ovat tutkimukseni 100 naisen taustatietoja, jotka keräsin esitietokeruulomakkeen (liite 1) avulla. Ennen lapsettomuushoitoa ehkäisyä käytti 35 potilaista, ehkäisy menetelmistä yleisin oli yhdistelmäehkäisytabletit (21 kpl) ja toiseksi yleisin oli kondomi (4 kpl). 10 potilaalla ei ollut aikaisempia lapsettomuushoitoja. Osalla potilaista oli kokeiltu jo aikaisemmin eri lapsettomuushoitomuotoja: inseminaatiohoitoa oli käytetty eniten, toiseksi käytetyin oli klomifeeni-hoito ja kolmanneksi käytetyin oli koeputkihedelmöitys. Aiempien lapsettomuushoitojen avulla oli yhdeksälle potilaalle syntynyt yksi lapsi ja yhdelle potilaalle kaksi lasta. Suvun lapsettomuustietoja oli potilasasiakirjoissa vain seitsemällä, joista kolmella esiintyi suvussa lapsettomuutta. 67 potilaalla ei ollut perussairauksia. Naisilla esiintyi muun muassa astmaa, hypotyreoosia, masennusta ja struumaa. Taulukossa

1. on lueteltu tarkemmin naisilla todettuja sairauksia. Muita yksittäisiä perussairauksia olivat esimerkiksi migreeni, keliakia, MS-tauti, hypertyreoosi ja aivokasvain.

TAULUKKO 1. Ivf-naisten taustatietoja, N=100

Ikä, ka(vaihteluväli), v	33,2 (21-43)
Paino, ka(vaihteluväli), kg	69,3 (49-120)
- ei tietoa, kpl	20
Pituus, ka(vaihteluväli), cm	165,0 (153-184)
- ei tietoa, kpl	19
BMI, ka(vaihteluväli)	25,2 (18,8-38,7)
- ei tietoa, kpl	21
Menarke, ka(vaihteluväli), v	12,6 (10-16)
- ei tietoa, kpl	38
Kuukautiskierto säännöllinen, %	
- kyllä	74
- ei	26
Kuukautisvuodon kesto, ka(vaihteluväli), d	4,8 (2-10)
- ei tietoa, kpl	15
Edeltänyt ehkäisy, %	
- ei ehkäisyä	13
- yhdistelmäpillerit	21
- laastari	1
- rengas	3
- minipillerit	3
- kapseli	0

- kondomi	4
- sterilisaatio	3
- ei tietoa	52
Lapsettomuuden kesto, ka(vaihteluväli), kk	53,5 (13-168)
- ei tietoa, %	1
Infertilitteetti, %	
- primaarinen	59
- sekundaarinen	36
- ei tietoa	5
Aiemmat lapsettomuushoidot, %	
- ei aiempia hoitoja	10
- Clomifen	48
- pistoshormonihoito	17
- inseminaatio	55
- koeputkihedelmöitys	43
Aiemmin lapsettomuushoidolla syntyneet lapset, %	
- kyllä	10
- ei	87
- ei tietoa	3
Suvun lapsettomuus, %	
- kyllä	3
- ei	4
- ei tietoa	93
Vatsan alueen leikkaukset, %	
- kyllä	25

- ei	64
- ei tietoa	11
Sisäsynnytintulehdukset, %	
- ei tulehduksia	22
- klamydia	11
- tippuri	2
- muu	5
- ei tietoa	60
Endometriooosi, %	
- kyllä	23
- ei	75
- ei tietoa	2
Perussairaudet, %	
- ei perussairauksia	67
- verenpainetauti	2
- diabetes	3
- reuma	2
- krooninen suolistosairaus	1
- epilepsia	3
- muu	28
Tupakointi, %	
- kyllä	12
- ei	15
- ei tietoa	73
Alkoholin käyttö, %	
- kyllä	12

- ei	1
- ei tietoa	87

Taulukossa 2. on esitetty lapsettomuuden taustatekijöitä. Lapsettomuushoidon perusteena yleisin syy oli selittämätön lapsettomuus ja toiseksi yleisin syy oli miespuolinen vika. Useassa tapauksessa lapsettomuuden taustalla oli useampi kuin yksi syytekijä.

TAULUKKO 2. Lapsettomuuden taustatekijöitä, n=100

Syy	%
Ovulaatiohäiriö	25
Munajohdinvika	16
Kohtuperäinen vika	1
Endometrioosi	18
Ylipaino	1
Spermapoikkeavuus	26
Selittämätön	34

Taulukossa 3. on esitetty miesten taustatietoja. Miesten painoja ja pituuksia ei ollut mainittu yhdessäkään potilasasiakirjassa. Sperman laatu oli normaali suurimmalla osalla miehistä. 34 miehellä ei ollut perussairautta (tieto puuttui 50 mieheltä). Perussairauksina miehillä esiintyi verenpainetauti, diabetesta, masennusta ja astmaa. Lisäksi yksittäisiä perussairauksia miehillä olivat esimerkiksi reuma, metabolinen oireyhtymä ja krooninen suolistosairaus.

TAULUKKO 3. Miehen taustatiedot, N=100

Ikä, ka(vaihteluväli), v	36,2 (22-58)
Spermanäyte	
- normaali, kpl	62
- poikkeava, kpl	38
Tupakointi	
- kyllä, kpl	7
- ei, kpl	8
- ei tietoa, kpl	85
Perussairaudet	
- ei perussairauksia, kpl	34
- verenpainetauti, kpl	3
- diabetes, kpl	2
- reuma, kpl	1
- krooninen suolistosairaus, kpl	1
- epilepsia, kpl	0
- muu sairaus, kpl	9
- ei tietoa, kpl	50

Aluksi selvitin sovitulla tutkimusvälillä keväällä 2010 annetut hoidot, niin kuin ne ilmoitetaan Terveyden ja hyvinvoinnin laitokselle (THL) vuosiraporteissa. Tarkastelin hoitoja hoitoprotokollan mukaisesti jaettuna (Taulukko 4.). Taulukossa olevat N-luvut kertovat, kuinka monelta tieto löytyi. Tulosten perusteella käytettyjen gonadotropiinien suhteen ei eroja ollut ja yleisin stimulaatiossa käytetty gonadotropiini oli follitropiinibeeta. Stimulaation kestossa ei myöskään ollut eroja, stimulaation kesto oli keskimäärin 10 päivää. Stimulaatiossa käytetty gonadotropiinin annos oli lyhyessä hoitoprotokollassa hieman suurempi

kuin pitkässä hoitoprotokollassa käytetty annos. Agonistihoidon kesto oli pidempi kuin antagonistihoidon kesto.

Tulosten perusteella vaikuttaa siltä, että pitkällä protokollalla saatiin jonkin verran paremmat tulokset: enemmän hyviä alkioita ja raskaustulokset olivat hivenen paremmat. Alkioita pakastusta varten jäi myös hieman enemmän. Näissä hoidoissa käytettiin hedelmöitysmenetelminä joko IVF- tai ICSI-menetelmää. Osassa hoidoista käytettiin sekä IVF- että ICSI-menetelmää, mutta tietoja kerätessä ei selvinnyt, kumpaa menetelmää juuri näihin soluihin oli käytetty.

TAULUKKO 4. Keväällä 2010 toteutetut hoitosykli, KYS. N=100

	Pitkä protokolla, N=73 (73%)	Lyhyt protokolla, N=27 (27%)	P-arvo
GnRh-analogi (pitkä hoito)			
- nafareliini (Synarela)	70 (95,6%)		
- gosereliini (Zoladex)	1 (1,4%)		
- leuproreliini (Enantont depot)	1 (1,4%)		
- leuproreliini (Procren depot)	0		
- ei tietoa	1 (1,4%)		
- kesto, d (keskiarvo)	25,19		
Stimulaatio			
- menotropiini (Menopur/Menogon)	16 (21,9%)	9 (33,3%)	
- follitropiinibeeta (Purigon)	43 (58,9%)	10 (37,0%)	
- follitropiinialfa (Gonal-F)	13 (17,8%)	6 (22,2%)	
- lutropiinialfa (Luvris)	0	0	
- follitropiinialfa (Pergoveris)	0	2 (7,4%)	
- kesto, d (keskiarvo)	10,51 (N=70)	10,63	0,707
- käytetty annos yhteensä, IU (keskiarvo)	1807,28 (N=69)	2038,89	0,158

GnRh-antagonisti (lyhyt hoito)			
- ganireliksi (Orgalutran)		25(92,6%)	
- setroreliksi (Cetrotide)		2 (7,4%)	
- aloituspäivä (keskiarvo)		7,08 (N=25)	
- kesto, d (keskiarvo)		4,38 (N=26)	
Munasolujen määrä, ka, kpl	7,46 (0-21) (N=72)	6,89 (0-21)	0,629
Hedelmöitystapa			
- IVF	23 (31,5%)	10 (37%)	
- ICSI	20 (27,4%)	10 (37%)	
- ei tietoa	30 (41,1%)	7 (26%)	
Hedelmöityneet munasolut, ka, kpl	3,77 (0-12) (N=71)	3,00 (0-8)	0,140
Jakautuneet munasolut, ka, kpl	3,32 (0-11) (N=71)	2,37 (0-8)	0,114
Siirretyt alkiot, ka, kpl	1,00(0-2) (N=72)	1,26 (0-2)	0,096
Top-luokan alkiot, ka, kpl	2,24 (0-8) (N=71)	1,41 (0-5)	0,025
Pakastetut alkiot, ka, kpl	1,49 (0-8) (N=71)	0,56 (0-3)	0,001
Raskaus			
- kyllä	19 (26%)	5 (18,5%)	0,599
- ei	54 (74%)	22 (81,5%)	

Taulukossa 5 on esitetty niiden potilaiden seuraava hoitokerta, joilla raskaus ei alkanut (n=78). Lyhyttä protokollaa oli käytetty merkittävästi enemmän. Vaikka saatujen munasolujen ja alkioden välille ei saatu eroja, raskaustulokset näyttivät olevan nytkin paremmat pitkällä hoitomuodolla (33,0 % / 22,6 %).

TAULUKKO 5. Toinen analysoitu hoitokerta

	Pitkä protokolla, N=24 (31,2%)	Lyhyt protokolla, N=53 (68,8%)	P-arvo
GnRh-analogi (pitkä hoito)	N=22		
- nafareliini (Synarela)	20 (83,3%)		
- gosereliini (Zoladex)	0		
- leuproreliini (Enantton depot)	1 (4,2%)		
- leuproreliini (Procren depot)	1 (4,2%)		
- ei tietoa	2 (8,3%)		
- kesto, d (keskiarvo)	25,71 (N=7)		
Stimulaatio	N=23		
- menotropiini (Meno-	3 (12,5%)	23 (43,4%)	

pur/Menogon)			
- follitropiini-beeta (Puragon)	16 (66,7%)	17 (32%)	
- follitropiini-alfa (Gonal-F)	2 (8,3%)	9 (17%)	
- lutropiini-alfa (Luvris)	0	0	
- follitropiini-alfa (Pergoveris)	2 (8,3%)	4 (7,5%)	
- ei tietoa	1 (4,2%)		
- kesto, d (keskiarvo)	9,95 (N=22)	10,21	0,625
- käytetty annos yhteensä, IU (keskiarvo)	1781,86 (N=22)	2323,34	0,012
GnRh-antagonisti (lyhyt hoito)			
- ganireliksi (Orgalutran)		51 (96%)	
- setroreliksi (Cetrotide)		2 (4%) 6,98 (N=52)	
- aloituspäivä (keskiarvo)		4,50 (N=52)	
- kesto, d (keskiarvo)			
Munasolujen määrä, ka, kpl	6,87 (0-18)	5,68 (0-14)	0,322
Hedelmöitystapa			
- IVF	13 (54,2%)	12 (22,6%)	
- ICSI	6 (25%)	31 (58,5%)	
- ei tietoa	5 (20,8%)	10 (18,9%)	
Hedelmöityneet munasolut, ka, kpl	3,08 (0-10)	2,53 (0-10)	0,413
Jakautuneet munasolut, ka, kpl	2,88 (0-10)	2,11 (0-10)	0,246
Siirretyt alkiot, ka, kpl	1,21 (0-2)	1,04 (0-2)	0,345
Top-luokan alkiot, ka, kpl	1,70 (0-8) (N=23)	1,48 (0-8) (N=52)	0,633
Pakastetut alkiot, ka, kpl	0,75 (0-6)	0,62 (0-6)	0,692
Raskaus		N=51	
- kyllä	8 (33%)	12 (22,6%)	
- ei	16 (67%)	39 (73,6%)	
- ei tietoa		2 (3,8%)	

Koska kevään 2010 tutkimusaineistoni potilaat olivat hoidoissaan eri vaiheissa, haluttiin selvittää myös, miten hoitotulokset erosivat eri hoitokerroilla ja miten ylipäätään hoitomuotoja oli käytetty (Taulukko 6). Periaatteessa hoitoja annetaan kunnallisella puolella kolme kertaa. Yleisenä periaatteena oli, että hoito aloitettaisiin pitkän protokollan mukaan ja sitä jatkettaisiin lyhyellä protokollalla, ellei raskaus ala. Naisista vain puolella (n=49)

hoitokerta oli ensimmäinen ja 73,5%:lla se oli toteutettu oletetun pitkän protokollan mukaisesti. Pitkällä hoitomuodolla raskausprosentit olivat paremmat kuin lyhyellä protokollalla ensimmäisellä hoitokerralla (36/23 %). Toinen hoito oli menossa noin joka neljännellä (n=28). Yllättäen heilläkin hoito oli toteutettu pääasiassa pitkän protokollan mukaan. Raskausprosentit jäivät mataliksi jo toisella hoitokerralla (12 %). Analysoiduista sykleistä 18 oli jo 3.–5. hoitokerta, jolloin raskauksia tuli enää satunnaisesti eli kaksi (11,1 %:lle). Ryhmät jäivät niin pieneksi, ettei tilastollinen käsittely ollut mahdollista ja tulokset ovat suuntaa antavia.

TAULUKKO 6. Kuinka mones hoitokerta potilaalla menossa keväällä 2010?

	N	Pitkän hoidon saaneet, N	Pitkän hoidon saaneet, raskaus%	Lyhyen hoidon saaneet, N	Lyhyen hoidon saaneet, raskaus%
1. hoito	49	36	36 %	13	23%
2. hoito	28	25	12%	3	0%
3. hoito	11	3	0%	8	0%
4. hoito	6	4	50%	2	50%
5. hoito	1	1	0%		

Yhtenä tutkimustavoitteenani oli selvittää, kummalla stimulaatiolla kannattaisi jatkaa ellei kaksi hoitokertaa ole tuottanut tulosta. Jatkoanalyysiin otin ne naiset, joille oli tehty ensin pitkän ja sitten lyhyen hoitokaavan mukainen hoito (taulukot 7. ja 8.). Taulukoissa olevat N-luvut kertovat, kuinka monelta tieto löytyi. Edellä mainitut tiedot sain niin, että valitsin potilaat, joilla keväällä 2010 oli menossa heidän elämänsä ensimmäinen tai toinen hoito, ja näistä potilaista valitsin ne, joilla ensimmäinen hoito oli pitkä ja toinen hoito lyhyt (31 kpl), tai potilaat, joille oli tehty vain yksi hoito pitkän hoitokaavan mukaisesti (21 kpl). 52 potilaasta, jotka saivat ensimmäisenä pitkän hoitokaavan mukaisen hoidon, tuli raskaaksi 14. Kaksi näistä potilaista sai keskenmenon, ja he jatkoivat hoitoja lyhyen hoitokaavan mukaisesti. Yhdeksän naista, jotka eivät tulleet raskaaksi ensimmäisellä hoitokerralla, keskeyttivät hoidot. Toiseen hoitokertaan lyhyen hoitokaavan mukaisesti osallistui siis 31 potilasta. Pitkällä hoitokaavalla munasoluja ja hyvänlaatuisia alkioita tuli hieman enemmän,

mutta lyhyen hoitokaavan saaneista suhteellisesti useampi tuli raskaaksi: 26,9 %/29,0 %. Kuitenkin toisessa hoidossa siirrettiin useammin kaksi alkiota. Raskausprosentteja huonon- si se, että arviointiin otettiin myös hoidot, joissa ei päästy alkion siirtoon. Otoksien koko oli niin pieni, että tulokset ovat viitteellisiä.

TAULUKKO 7. Ensimmäinen hoitokerta (potilaat joilla 1. hoito pitkä ja 2. lyhyt)

	Pitkä protokolla, N=52
GnRh-analogi (pitkä hoito)	
- nafareliini (Synarela)	50 (96,2%)
- gosereliini (Zoladex)	1 (1,9%)
- leuproreliini (Enanton depot)	0
- leuproreliini (Procren depot)	0
- ei tietoa	1 (1,9%)
- kesto, d (keskiarvo)	25,46
Stimulaatio	
- menotropiini (Meno- pur/Menogon)	11 (21,2%)
- follitropiinibeeta (Pu- regon)	31 (59,6%)
- follitropiinialfa (Go- nal-F)	9 (17,3%)
- lutropiinialfa (Luveris)	0
- follitropiinialfa (Per- goveris)	0
- ei tietoa	1 (1,9%)
- kesto, d (keskiarvo)	10,65
- käytetty annos yhteen- sä, IU (keskiarvo)	1783,92
Munasolujen määrä,ka, kpl	7,04 (0-21)(N=51)
Hedelmöitystapa	
- IVF	10 (19,2%)
- ICSI	15 (28,8%)
- ei tietoa*	27 (52%)
Hedelmöityneet munasolut, ka, kpl	3,25 (0-12)(N=51)
Jakautuneet munasolut, ka, kpl	2,84 (0-10)(N=51)
Siirretyt alkiot, ka, kpl	0,88 (0-2)(N=52)
Top-luokan alkiot, ka, kpl	1,98 (0-8)(N=51)
Pakastetut alkiot, ka, kpl	1,22 (0-7)(N=51)
Raskaus	
- kyllä	14 (26,9%)
- ei	38 (73,1%)

***hoidossa käytetty sekä IVF-että ICSI-menetelmää**

TAULUKKO 8. Toinen hoitokerta (potilaat, joilla 1. hoito pitkä ja 2. lyhyt)

	Lyhyt protokolla, N=31
Stimulaatio	
- menotropiini (Menopur/Menogon)	14 (45,2%)
- follitropiinibeeta (Purigon)	12 (38,7%)
- follitropiinialfa (Gonal-F)	2 (6,5%)
- lutropiinialfa (Luveris)	0
- follitropiinialfa (Pergoveris)	3 (9,7%)
- kesto, d (keskiarvo)	10,10 (N=31)
- käytetty annos yhteensä, IU (keskiarvo)	2316,39 (N=31)
GnRh-antagonisti (lyhyt hoito)	
- ganireliksi (Orgalutran)	30 (96,7%)
- setroreliksi (Cetrotide)	1 (3,3%)
- aloituspäivä (keskiarvo)	7,00 (N=30)
- kesto, d (keskiarvo)	4,33 (N=30)
Munasolujen määrä, ka, kpl	5,71 (0-14) (N=31)
Hedelmöitystapa	
- IVF	4 (12,9%)
- ICSI	20 (64,5%)
- ei tietoa	7 (22,6%)
Hedelmöityneet munasolut, ka, kpl	2,87 (0-7) (N=31)
Jakautuneet munasolut, ka, kpl	2,42 (0-6) (N=31)
Siirretyt alkiot, ka, kpl	1,16 (0-2) (N=31)
Top-luokan alkiot, ka, kpl	1,67 (0-5) (N=30)
Pakastetut alkiot, ka, kpl	0,68 (0-4) (N=31)
Raskaus	
- kyllä	9 (29,0%)
- ei	21 (67,7%)
- ei tietoa	1 (3,2%)

Tutkimusainestoni 23 potilaalle tehtiin vain yksi hoito, joista 21 potilaalle valittiin pitkä hoitokaava ja 2 potilaalle lyhyt hoitokaava. Pitkän hoitokaavan saaneista 12 naista tuli ras-

kaaksi (52,2 %) ja 9 naista keskeytti hoidot (39,1 %). Lyhyen hoitokaavan saaneista toinen tuli raskaaksi ja toinen keskeytti hoidot.

5. POHDINTA

Lapsettomuuden taustalla voi olla useita syytekijöitä ja hedelmöityshoidot ovat tuoneet uusia raskausmahdollisuuksia monelle lapsettomuudesta kärsivälle pariskunnalle. Kuitenkaan hedelmöityshoidot eivät takaa raskautta, joten lapsettomuuden ehkäisyyn tulee kiinnittää erityistä huomiota; klamydiainfektioiden ehkäisy, normaalin painon säilyttäminen sekä se, että lapsen hankinta ei siirtyisi liian myöhään.

Opinnäytetyössäni käytin takautuvaa tutkimusmenetelmää eli keräsin potilaiden esi- ja hoitotietoja takautuvasti potilasasiakirjoista. Tämä tuotti ongelmia, koska tiedot olivat puutteellisia ja tämä lisäsi tulosten analysoinnin hankaluutta sekä luotettavuutta. Lisäksi tulosten tulkintaa hankaloitti se, että alkuperäinen suunnitelma (ensimmäinen hoito pitkän hoitokaavan ja toinen hoito lyhyen hoitokaavan mukaan) ei ollutkaan toteutunut kaikilla potilailla. Kevään 2010 aikana hoidetut potilaat olivat eri vaiheissa hoidoissaan, mikä osaltaan hankaloitti tulosten tulkintaa. Otos jäi tutkimuksessani pieneksi, joten tätä tutkielmaa voi pitää viitteellisenä.

Tutkimusaineistoni potilaiden keski-ikä oli 33,16 vuotta ja painoindeksi keskimäärin 25,18. Mahdollisesti korkea ikä ja lievä lihavuus ovat heikentäneet hedelmällisyyttä. Suurimmalla osalla naisista oli säännöllinen kuukautiskierto. Tutkimuksessani lapsettomuuden taustalla monessa tapauksessa oli useampi kuin yksi syytekijä. Yleisimmäksi lapsettomuuden syyksi naisilla ilmeni ovulaatiohäiriö ja toiseksi yleisemmäksi endometriooosi. Tämä tarkoittaa sitä, että näillä ovulaatiohäiriönaisilla on lisäksi jokin selittämätön tekijä, joka aiheuttaa lapsettomuutta, koska ovulaation korjaus ei tuota tulosta. Kirjallisuuden perusteella ovulaatiohäiriö on lapsettomuuden yleisin syy, mutta ovulaatiohäiriö pelkästään hoituu yleensä ovulaatioinduktiohoidoilla eikä IVF-hoitoja tarvitse välttämättä tehdä. Potilasasiakirjoista löytyi yllättävän vähän tietoa elintavoista, muun muassa tupakointi ja alkoholin käyttö, mitä voi pitää puutteena, koska esimerkiksi tupakoinnin tiedetään vaikuttavan tuloksiin (Anttila ym. 2001, Koskimies 2004).

Tutkimuksessani pyrin selvittämään myös miesten taustatietoja, mutta tiedot olivat puutteellisia hoitokertomuksissa. Kuitenkin 38 %:lla miehillä oli huono sperman laatu, joka osoittautui tutkimuksessani toiseksi yleiseksi lapsettomuuden syyksi. Kirjallisuuden mukaan noin 25 % lapsettomuudesta aiheutuu miespuolisista syistä (Koskimies 2004).

Aiemmassa meta-analyysissä (Al-Inany ym. 2011) verrattiin pitkän hoitokaavan ja lyhyen hoitokaavan tehokkuutta ja turvallisuutta. Tulosten mukaan verrattaessa lyhyen hoitokaavan saaneita naisia pitkän hoitokaavan saaneisiin naisiin ei raskaustuloksissa tai keskenmenotuloksissa ollut merkittävää eroa, mutta munasarjojen hyperstimulaatioyndrooman riski oli merkittävästi pienempi lyhyen hoitokaavan saaneilla potilailla. OHSS:n esiintyvyys oli 60 % pienempi lyhyen hoitokaavan saaneilla naisilla verrattuna pitkän hoitokaavan saaneisiin naisiin (OHSS:n esiintyvyys 66 per 1000 pitkän hoitokaavan saaneilla naisilla ja 29 per 1000 lyhyen hoitokaavan saaneilla naisilla). Hoitoja keskeytettiin puolet enemmän pitkän hoitokaavan saaneiden naisten keskuudessa OHSS-riskin vuoksi. Omassa aineistossani ei kuitenkaan merkittäviä ylistimulaatioita esiintynyt.

Lyhyen hoitokaavan mukainen hoito pitäisi kirjallisuuden mukaan olla lyhyempi ja kevyempi. Tutkimuksessani munasarjojen stimulaation kesto on molemmissa hoidoissa keskimäärin 10 päivää ja stimulaatioon käytetty annos pitkässä hoitokaavassa on keskimäärin noin 1800 IU, mutta lyhyessä hoitokaavassa kokonaisannos stimulaatiossa on suurempi ollen keskimäärin noin 2300 IU. Tämä johtuu siitä, että potilaat on esikäsitelty ehkäisy- tai keltarauhashormonipillereillä, jolloin lääkettä tarvitaan enemmän. Tämän vuoksi tavallisen lyhyen hoitokaavan edut (lyhempi kesto ja kevyempi hoito) vähenevät. Aiemmissa tutkimuksissa lyhyellä hoitokaavalla stimulaation kesto on keskimäärin 8,3 päivää ja stimulaatiossa käytetty annos noin 1300 IU. Kirjallisuuden mukaan stimulaation kesto vastaa pitkän protokollan mukaan omassa tutkimuksessani todettua eli kesto oli keskimäärin 11,5 päivää ja stimulaatiossa käytetty annos noin 1800 IU. (Hejnen ym. 2007).

Eräässä tutkimuksessa (Smulders ym. 2010) verrattiin potilaita, jotka saivat esikäsiteltyä ehkäisy- tai keltarauhaspillereillä, potilaisiin, joita ei esikäsitelty. Tulosten mukaan munasolujen lukumäärä kasvoi, mutta stimulaation kesto ja stimulaatiossa käytetty annos oli suurempi esikäsitellyillä potilailla verrattuna ei-esikäsiteltyihin potilaisiin. Aiemmin tehdyssä meta-analyysissä (Griesinger ym. 2010) verrattiin esikäsiteltyjen ja ei-esikäsiteltyjen lyhyen hoitokaavan läpikäyneiden naisten raskaustuloksia. Tulosten mukaan esikäsiteltyjen potilaiden raskausluvut pienenevät merkittävästi. Lisäksi huomattiin, että stimulaation kesto pidentyi merkittävästi (+1,33 päivää) sekä tarvittavan gonadotropiinin annos kasvoi merkittävästi (+360 IU). Syytä esikäsiteltyjen saaneiden raskaustulosten heikkenemiselle ei tiedetä; mahdollisesti kohdun vastaanottokyky voi heikentyä.

Tutkimustulosteni perusteella näyttää siltä, että pitkällä hoitokaavalla on saatu hieman paremmat hoitotulokset verrattuna lyhyeen hoitokaavaan: munasolujen määrä, hyvänlaatuisien alkoiden määrä ja raskauksien määrä on hieman suurempi. Samanlaisiin tuloksiin on päästy myös aiemmissa tutkimuksissa (Casano ym. 2012, Fauser ym. 2010, Heijnen ym. 2007, Polinder ym. 2008, Verberg ym. 2012). Heijnen ym. (2007) tutkivat lyhyen ja pitkän hoitokaavan kustannustehokkuutta ja monisikiöraskausriskiä, lyhyt hoitokaava osoittautui edullisemmaksi ja monisikiöraskauksien määrä oli pienempi kuin pitkässä hoitokaavassa. Kuitenkin kyseisessä tutkimuksessa naisille, jotka saivat pitkän hoitokaavan mukaisen hoidon, siirrettiin kohtuun kaksi alkiota kerrallaan. Tämä lisää monisikiöraskausriskiä ja kustannukset nousevat jo pelkästään seurantakäyntien vuoksi, joita joudutaan monisikiöraskauksissa tekemään useammin. (Heijnen ym. 2007).

Pakastettujen alkoiden määrä osoittautui myös suuremmaksi pitkässä hoitokaavassa kuin lyhyessä hoitokaavassa, mikä johtuneee siitä, että munasoluja ja edelleen hedelmöittyneitä munasoluja saatiin enemmän. Tämä lisää välillisesti pitkän hoitokaavan tehokkuutta, koska pakastettuja alkioita voidaan käyttää mahdollisissa myöhemmissä hedelmöityshoidoissa.

Vertailtaessa potilaita, joille tehtiin ensimmäinen hedelmöityshoito pitkän hoitokaavan mukaisesti ja toinen hedelmöityshoito lyhyen hoitokaavan mukaisesti, huomataan, että tulokset olivat parempia lyhyen hoitokaavan saaneilla naisilla kuin pitkän hoitokaavan saaneilla naisilla: munasolujen määrä, jakautuneiden munasolujen määrä, top-luokan alkoiden sekä pakastettujen alkoiden määrät olivat hieman suuremmat. Raskaustulokset olivat tällä kertaa lyhyemmässä hoitokerrassa paremmat (raskausprosentti 29 % lyhyessä ja 6,5 % pitkässä hoitokaavassa). Huomio kiinnittyy siihen, että toisella hoitokerralla siirrettyjen alkoiden määrä oli keskimäärin suurempi kuin ensimmäisellä hoitokerralla, joten tämän vaikutus raskaustuloksiin täytyy ottaa huomioon.

Kuopion yliopistollisessa sairaalassa esikäsitellään lyhyen hoitokaavan mukaisen hoidon saavat naiset, jolloin tulosten mukaan hoidosta tulee pidempi, kalliimpi ja hoitotulokset hieman huonontuvat, vaikka lyhyen hoitokaavan tulisi olla lyhyempi ja helpompi potilaalle. Esikäsitellyt tehdään sen vuoksi, että hoidot ajoittuisivat arkipäiviin ja vältettäisiin viikonlopputyöt. Jotta päästäisiin parempiin hoitotuloksiin, ei esikäsitelyä pitäisi tehdä. Johduttatko lyhyen hoitokaavan huonommat raskaustulokset siitä, että yleensä eniten raskausia tulee ensimmäisellä hoidolla, vai siitä, että potilaat ovat saaneet esikäsitelyn? Kuitenkin pienessä otoksessani, jossa ensimmäinen hoito oli pitkä ja toinen hoito lyhyt, näyttäisi

siltä, että lyhyellä hoitokaavalla on saatu paremmat tulokset kuin pitkällä hoitokaavalla. Tämä vaatisi lisätutkimusta ja –selvittelyä, voitaisiin verrata potilaita, jotka ovat saaneet ensimmäisenä lyhyen hoitokaavan mukaisen hoidon, potilaisiin, jotka ovat saaneet ensimmäisenä pitkän hoitokaavan mukaisen hoidon. Lisäksi voisi vertailla lyhyen hoitokaavan ja esikäsitteilyn läpikäyneitä potilaita potilaisiin, jotka ovat läpikäyneet lyhyen hoitokaavan ilman esikäsitteilyä.

Tutkimustulosteni perusteella näyttää siltä, että hoidot kannattaa aloittaa pitkän hoitokaavan mukaisesti ja mikäli siitä ei hyvää vastetta tule, kannattaa kokeilla lyhyen hoitokaavan mukaista hoitoa. Erityisesti lyhyt hoitokaava tulisi pyrkiä toteuttamaan ilman esikäsitteilyä. Mikäli kumpikaan hoitokaava ei ole tuottanut tulosta, kannattaisi kolmas hoito tehdä pitkän hoitokaavan mukaisesti, koska sillä näyttäisi tulevan hieman paremmat hoitotulokset. Toisaalta kolmannen hoitokerran voisi valita yksilöllisesti sen mukaan, mikä hoitotulos oli edellisissä hoidoissa ja miten potilas koki hoidon. Myös potilaiden mielipidettä olisi hyvä selvittää; olisiko pitkä hoitokaava, johon liittyy vaihdevuosisoireita, parempi kuin lyhyen hoitokaavan mukainen hoito omaan kuukautiskiertoon täsmätyinä. Tutkimuksessani ei otettu huomioon hoitojen keskinäistä turvallisuuseroa eli munasolujen hyperstimulaatioyndrooma-riskin suhdetta. Lähinnä tehokkuuden perusteella pitkä hoitokaava osoitautui paremmaksi kuin lyhyt hoitokaava.

LÄHDELUETTELO

Aitokallio-Tallberg A., Aittomäki K., Auranen A. ym. Naistentaudit ja synnytykset. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2011

Al-Inany H., Youssef M., Aboulghar M. ym. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. The Cochrane Library 2011 Issue 8

Anttila L. Lapsettomuuden ennaltaehkäisy. Duodecim 2002; 118(5): 527-530

Casano S., Guidetti D., Patriarca A. ym. MILD ovarion stimulation with GnRH-antagonist vs. long protocol with low dose FSH for non-PCO high responders undergoing IVF: a prospective, randomized study including thawing cycles. Journal of Assisted Reproduction and Genetics 2012 29:1343-1351

Edwards RG. IVF, IVM, natural cycle IVF, minimal stimulation IVF-time for a rethink. Reproduction BioMedicine online 2007 Jul; 15(1):106-19

Fauser B., Nargund G., Andersen A. ym. Mild ovarion stimulation for IVF: 10 years later. Human Reproduction 2010 Vol.25, No.11 pp. 2678-2684

Griesinger G., Kolibianakis E.M., Venetis C., Diedrich K., Tarlatzis B. Oral contraceptive pretreatment significantly reduces ongoing pregnancy likelihood in gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles: an updated meta-analysis. Fertility and Sterility 2010 94(6): 2382-2384

Groeneveld E., Kouijzer I., Timmermans A., Schats R., Hompes P. Effectiveness of highly purified human menopausal gonadotropin in intra-uterine insemination. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 2010 Nov 18

Hejnen EM, Eijkemans MJ, De Klerk C ym. A mild treatment strategy for in-vitro fertilization: a randomised non-inferiority trial. Lancet 2007 March 3; 369(9563): 743-9

Hippeläinen M. Milloin ja miten ovulaatioinduktiohoito? Suomen Lääkärilehti 2009; 64(5): 375-381

Hippeläinen M., Räsänen M. Lapsettomuuden perustutkimukset. Duodecim 2002; 118(5): 497-502

Hovatta O., Seppälä M. Robert G. Edwardsille Nobelin palkinto koeputkihedelmöityksestä. *Duodecim* 2010; 126(24):2888-9

Jokimaa V. Koeputkihedelmöityshoitojen välittömät komplikaatiot. *Duodecim* 2006; 122(4): 434-40

Kaukoranta S., Suikkari A-M. Miehestä johtuva tahaton lapsettomuus. *Suomen Lääkärilehti* 2012; 67(26-31): 2065-2071

Klemetti R., Hemminki E. Koeputkihedelmöityshoidot ja synnynnäiset epämuodostumat. *Duodecim* 2006; 122(18): 2173-5

Koskimies A. Hedelmällinen rakkaus- toiveena lapsi. Hämeenlinna: Kustannusosakeyhtiö Tammi 2004

Morin-Papunen L. Polykystiset munasarjat, metabolinen oireyhtymä ja metformiini. *Suomen Lääkärilehti* 2006; 61(5): 423-8

Morin-Papunen L., Koivunen R. Hedelmättömyyden hoidot-osa II. *Duodecim* 2012; 128(15):1568-75

Nahuis M., van der Veen F., Oosterhuis J., Ben Willem Mol, Hompes P., van Wely M. Review of the safety, efficacy, costs and patient acceptability of recombinant follicle-stimulating hormone for injection in assisting ovulation induction in infertile women. *Int J Women Health* 2009; 1: 205-11

Nuojua-Huttunen S., Anttila L. Lapsettomuuden ensivaiheen tutkimukset selvittävät pysyvää hedelmättömyyttä ja heikentynyttä lisääntymiskykyä. *Suomen Lääkärilehti* 2009; 64(5): 367-373

Palomba S., Falbo A., Zullo F. Management strategies for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome and known clomifene citrate resistance. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2009, 21: 465-73

Polinder S., Heijnen E.M.E.W., Macklon N.S., Habbema J.D.F., Fauser B.J.C.M., Eijkemans M.J.C. Cost-effectiveness of a mild compared with a standard strategy for IVF: a randomized comparison using cumulative term live birth as the primary endpoint. *Human Reproduction* 2008 February; 23(2): 316-23

Sazonova A., Källen K., Thurin-Kjellberg A., Wennerholm UB., Bergh C. Obstetric outcome after in vitro fertilization with single or double embryo transfer. *Human Reproduction* 2010 December 1

Smulders B., van Oirschot SM., Farquhar C., Rombauts L., Kremer JAM. Oral contraceptive pill, progestogen or estrogen pre-treatment for ovarion stimulation protocols for women undergoing assisted reproductive techniques. *The Cochrane Library* 2010 Issue 11

Tiitinen A. Lapsettomuuden hoidon valinta. *Duodecim* 2002; 118(5): 517-521

Tiitinen A. Lapsettomuus. Lääkärin käsikirja 17.4.2009

Tiitinen A., Suikkari A-M, Forsman-Behm K., Simberg N. Hedelmöityshoidot-opas. Helsinki: Oy Organon Ab, osa Schering-Plough yhtymää 2008

Tinkanen H. Kaikututkimus lapsettomuuden diagnostiikassa. *Duodecim* 2002; 118(5): 503-508

Veleva Z., Karinen P., Tomás C., Tapanainen JS., Martikainen H. Elective single embryo transfer with cryopreservation improves the outcome and diminishes the costs of IVF/ICSI. *Human Reproduction* 2009 Jul; 24(7): 1632-9

Verberg M.F.G., Macklon N.S., Nargund G. ym. Mild ovarion stimulation for IVF. *Human Reproduction* 2009, Vol. 15, No. 1 pp. 13-29

Verberg M.F.G., Eijkemans M.J.C, Macklon N.S. ym. The clinical significance of the retrieval of a lower number of oocytes following mild ovarion stimulation for IVF: a meta-analysis. *Human Reproduction* 2009, Vol. 15, No.1 pp. 5-12

Vilksa S., Martikainen H. Yhden alkion siirto vähentää raskausriskejä. *Duodecim* 2002; 118: 522-6

Zhu JL., Hvidtjorn D., Basso O. ym. Parental infertility and cerebral palsy in children. *Human Reproduction* 2010 December; 25 (12): 3142-5

LIITTEET

Liite 1. Esitietokeruulomake

TIEDONKERUULOMAKE

Naisen tiedot:

1. Potilasno:
2. Ikä:
3. Paino:
4. Pituus:
5. Kuukautisten alkamisikä:
6. Kuukautiskierto säännöllinen: a) kyllä b) ei
7. Kuukautisvuodon kesto (vrk):
8. Edeltänyt ehkäisy: a) ei b) yhdistelmäpilleri c) laastari d) rengas
e) minipillerit f) kapseli g) kondomi h) sterili-
saatio
9. Lapsettomuuden kesto (kk):
10. Aiemmat raskaudet: a) ei b) kyllä, _____kpl
11. Aiemmat lapsettomuushoidot: a) ei b) Clomifen c) Pistoshormonihoito
d) Inseminaatio e) Koe-
putkihedelmöitys
12. Aiempien lapsettomuushoidolla
syntyneiden lapsien määrä:
13. Suvun lapsettomuus: a) kyllä b) ei
14. Vatsanalueen leikkaukset: a) kyllä b) ei
15. Tulehdukset: a)ei b)klamydia c) tippuri d) muu sisäsynnytintu-
lehdus
16. Endometrioosi: a) kyllä b) ei
17. Perussairaudet: a) ei b) verenpaine c) diabetes d) reuma
e) kr. suolistosairaus f) epilepsia g) muu,
mikä: _____

18. Tupakointi: a) kyllä b) ei
19. Alkoholin käyttö: a) kyllä b) ei
20. Hoidon peruste: a) ovulaatiohäiriö b) munatorvivaurio
c) kohtuvika (myoma) d) endometrioosi: lievä/vaikea
e) ylipaino f) miespuolinen vika g) selittämätön

Miehen tiedot:

1. Ikä:
2. Paino:
3. Pituus:
4. Spermanäyte: a) normaali b) poikkeava
5. Tupakointi: a) kyllä b) ei
6. Perussairaudet: a) ei b) verenpaine C) diabe-
tes d) reuma e) kr. suolistosairaus f) epilep-
sia g) muu, mikä: _____

Liite 2. Hoitotietokeruulomake

TIEDONKERUULOMAKE HOITOTIEDOISTA

1. Potilasno:
2. Kuinka mones hoito menossa keväällä 2010:
3. 1. hoitokerta: a) pitkä b) lyhyt
 - esivalmistelu: a) oma kierto b) valmistelu keltarauhashormonilla c) pille-reillä d) stimulaatio: Menopur/menogon, puregon, Gonal f, Luveris, pergoveris
 - stimulaation kesto, päiviä:
 - käytetty annos yhteensä:
 - GnRh analogi (pitkä hoito): a) Synarela b) Zoladex c) Enanton depot d) Procren depot
 - o hoidon kesto päivinä:
 - GnRh antagonisti (lyhyt hoito): a) Orgalutran b) Cetrotide
 - o aloituspäivä:
 - o hoidon kesto päivinä:
 - Hoitovaste:
 - o ylistimulaatio: a) kyllä b) ei
 - o munasolujen määrä:
 - o IVF vai ICSI
 - o hedelmöityneet munasolut (kpl):
 - o jakautuneet munasolut (kpl):
 - o siirretyt alkiot (kpl):
 - o top-luokan alkiot (4-5s/1-2), kpl:
 - o pakastetut alkiot (kpl):
 - o raskaus: a) kyllä b) ei
 - o jatkuuko raskaus: a) kyllä b) ei
 - o keskenmeno: a) kyllä b) ei, keskenmenovii-
kot:_____

4. 2. hoitokerta: a)pitkä b) lyhyt
- esivalmistelu: a) oma kierto b) valmistelu keltarauhashormonilla c) pille-reillä
 - d) stimulaatio: Menopur/menogon, puregon, Gonal f, Luveris, pergoveris
 - stimulaation kesto, päiviä:
 - käytetty annos yhteensä:
 - GnRh analogi (pitkä hoito): a) Synarela b) Zoladex c) Enanton depot d)
 - o hoidon kesto päivinä:
 - GnRh antagonisti (lyhyt hoito): a)Orgalutran b)Cetrotide
 - o aloituspäivä:
 - o hoidon kesto päivinä:
 - Hoitovaste:
 - o ylistimulaatio: a) kyllä b) ei
 - o munasolujen määrä:
 - o IVF vai ICSI
 - o hedelmöityneet munasolut (kpl):
 - o jakautuneet munasolut (kpl):
 - o siirretyt alkiot (kpl):
 - o top-luokan alkiot (4-5s/1-2), kpl:
 - o pakastetut alkiot (kpl):
 - o raskaus: a) kyllä b) ei
5. Jatketiinko hoitoja: a) kyllä b) ei
6. Kuinka monta hoitoa vielä:
7. Raskaus: a) kyllä, millä stimulaatiolla: _____
b) ei