Naisen infertiliteetin tutkimukset

Dos. Mervi Halttunen
Kliininen opettaja/HY
Erikoislääkäri/HYKS

Luennon sisältö

- Lisääntymiskyvyn arviointi
- Sairauksien/lääkityksen vaikutus

- Spontaanikierron kartoitus

Sidonnaisuudet

- Dosentti, Naistentautien ja Synnytysopin sekä Gynekologisen endokrinologian erikoislääkäri, lääkärikouluttajan erityispätevyys
- **Päätoimi**
  - Helsingin Yliopisto, kliininen opettaja
- **Sivutoimet**
  - erikoislääkäri, HYKS Naistenklinikka
  - yksityislääkäri, Syöpäjärjestöjen PKL ja Adenova
- **Toiminta terveydenhuollon ohjaukseen pyrkivissä hankkeissa**
  - HUS Evotoimikunnan jäsen
- **Muut sidonnaisuudet**
  - satunnaisia luentoja eri lääkeyritysten järjestämissä koulutuksissa

Tahaton lapsettomuus

- ~15% pariskunnista kärsii jossain vaiheessa
- Steriliteetti=täydellinen kyvyttömyys lisääntyä
  - harvinaista
- Subfertiliteetti=heikentynyt hedelmällisyys
  - raskauden alkamiseen menee >>1v
- <35v pareista raskaus onnistuu 80%:lla vuoden kuluessa, 90%:lla 2 vuodessa

Milloin syytä huoleen?

- Jos raskausyritykset tuloksettomia >>1v
  - paitsi jos naisella
    - kierto epäsäännöllinen / ei vuotoja
      - kierto lyhenee 40v tienoilla
    - pahoja lantion alueen tulehduksia
    - voimakkaita kipuja
  - paitsi jos miehellä
    - sairauksia, joiden tiedetään heikentävän siemennesteen laatua
  - jos nainen >35v
    - selvitykset voidaan aloittaa 6kk jälkeen

- Pariskunnan tutkimukset aloitetaan samanaikaisesti
  - julkisella puolella ei hoideta ns. itsellisiä naisia lapsettomuusmielessä

Esitiedot, molemmilta

- Kaiken tutkimuksen perusta
- Yleinen terveydentila
  - mahdolliset lääkkeet, tupakointi, alkoholi, huumeet, anaboliset aineet
  - liikuntaharrastukset + määrä
- Sukutausta
  - kuinka paljon sisaruksia, heillä lapsia?
- Puberteetin kehitys
  - mm. menarche
- Naisella:
  - kuukautiskierron pituus, säännöllisyys
  - vuotojen ’laatu’
  - mahdolliset kiertoon liittyvät kivut

Esitiedot

- Milloin ehkäisy jätetty pois?
  - miehen mielipide
- Kauanko raskautta on yritetty??
  - miehenkin mielipide
- Yhdyntätiheys?
  - asuvatko yhdessä, työn luonne?
- Sukupuolielämän ongelmia?
  - ’riittävä’ yhdyntätiheys?
- Aiemmat raskaudet, lapsettomuusongelma aiemmassa parisuhteessa?
- Psykososiaalinen tila?

Lisääntymiskyvyn arviointi ?

- Potilaiden neuvonta
  - onko kiertoa? kannattaako se kartoittaa?
  - perustutkimukset voidaan tehdä lähes aina
  - hoidon onnistumisen mahdollisuus
- Hyödyllistä varsinkin
  - vanhemmiten fertiliteetin laskun arviointi
    - vältetään turhia tutkimuksia ja hoitoja
  - jos aiemmin onkologinen hoito
  - jos taustalla munasarjan leikkaus
    - esim. hankala endometrioosi

Yleissairaudet

- Sairauden vaikutus hedelmällisyyteen
- Lääkityksen vaikutus hedelmällisyyteen
  - esim. tulehduskipulääkkeet
  - luontaistuotteet
- Kuukautiskierron häiriöt tai vuotohäiriöt
  - voivat olla ensimmäinen merkki yleissairaudesta
  - tai lääkkeiden haittavaikutuksesta
- Kroonisten sairauksien hoidon optimointi
- Syömishäiriöt

Ennen erikoissairaanhoitoa:

- Yleistila: BMI
- Lääkitys, kaikki turhat pois

- Gynekologinen tutkimus
- Papa & klamydianäyte
- Naisen PVK, TSH ja prolaktiini
  - HiHe
    - molemmilta
- Ravitsemukselliset seikat
  - mm. foolihapon saanti?
    - 0,4mg 2kk ennen raskausyrityksiä

Erikoissairaanhoidossa

- Alkukierron FSH
  - ei aina tarvita, mieti: ikä? miten kierto toimii?
- Inhibiini B
  - kehittyvän follikkelin granuloosasolujen tuote
- AMH
  - ’trendikäs’ markkeri
  - anti-müllerian-hormone
  - kasvavien pre-antraalisten ja pienten antraalisten follikkelien granuloosasolujen tuote
    - kertoo jäljellä olevista primordiaalifollikkeleista
    - vain vähäinen inter/intrasyklinen vaihtelu, epillerit ei muuta
  - taso laskee naisen ikääntyessä
  - suhteutuu follikkelivasteeseen, ei ennusta raskauden alkamista
  - testimielessä nyt NKL:lla niiltä naisilta jotka ovat tulossa IVF:ään

Anemia

- Raudanpuute
  - ravitsemukselliset tekijät
  - imeytymishäiriö (keliakia)?
- Runsaat kuukautisvuodot

Hypotyreoosi

- Yleinen, vähäoireinen
  - väsymys, palelu
- Oligomenorrea, polymenorrea
- Joskus sekundaarisesti hyperprolaktinemia
  - sillä TRH lisää TSH:n ohella prolaktiinin tuotantoa
  - tällöin voi olla amenorrea

- Kun hoito kohdallaan, ovulaatiohäiriö korjaantuu
- Subkliininen hypotyreoosi vaikuttaa hedelmällisyyteen
  - tavoite TSH ~2
- Korkea TSH – enemmän keskenmenoja
- TPO-vasta-aineiden merkitys
  - Uusin meta-analyysi BMJ 2011: keskenmenoriski 3x

Hyperprolaktinemia

- Onko biologisesti vaikuttava osuus koholla?
  - korkea taso jarruttaa munasarjojen toimintaa
  - estää GnRH geenin ilmentymistä
- Anamneesi
  - lääkkeet, raskaus, imetys, hypotyreoosi, munuaisinsuffisienssi, maksakirroosi…
  - estrogeeni kohottaa tasoa
- Jos biol. vaikuttava >1000 IU/l, tee magneetti
  - psyykenlääkityksellä >2000 IU/l
- Lääkitys onnistuu hyvin
  - kabergoliini
    - ei näyttöä teratogeenisuudesta
  - kun prol normaalistuu -> kkierto käynnistyy

Yleissairaudet: diabetes

- I-tyypin diabeteksen hyvä tasapaino
- I-tyypin DM hyvin hoidettuna ei aiheuta infertiliteettiä
  - miehillä jkv heikompi siemennesteen laatu
  - ejakulaatiovaikeudet
- Mietittävä hoidon ja mahdollisen raskauden riskit
- Ylipaino-metabolinen oireyhtymä-hyperinsulinemia+DM2
  - laihdutus ensisijaista
  - insuliiniherkistäjät (esim. metformiini)

Yleissairaudet: keliakia

- Esiintyvyys väestötasolla ~1%
  - infertiliteettipotilailla kuvattu jopa 4-8%
- Infertiliteetti voi olla sen oireena
  - anemia, osteoporoosi, autoimmuunitauteja
- IgA-luokan kudostransglutaminaasivasta-aineen määritys
- Hoito: gluteiiniton dieetti

Yleissairaudet: epilepsia

- Epilepsia ei aiheuta steriliteettiä, mutta
  - temperolimbinen dysfunktio häiritsee neuroendokriinista säätelyä
    - PCO, hypotalaaminen amenorrea, toiminnallinen hyperprolaktinemia, POF
  - kuukautiskierron häiriöt tavallisempia
    - varsinkin jos paljon kohtauksia
- Sex-dysfunktio

- Epilepsian lääkehoito voi vaikuttaa munasarjatoimintaan
    - valproaatti (PCO, hyperandrogenismi) tai polyterapia
- Lääkitys kohdalleen + foolihapposubstituutio
  - foolihappo 1mg (Folvite) – 4mg (jos ollut meningomyelocele)

Ylipaino

- Metabolinen oireyhtymä
  - vyötärölihavuus (WHR) ongelmallista
- Insuliini/sokeriaineenvaihdunnan häiriö
  - tarkista gluk ja insuliinitasot
- Nuoren naisen lihavuus ennustaa myöhemmän lapsettomuusongelman mahdollisuutta riippumatta liittyykö se elintapoihin vai PCO-oireyhtymään
  - lapsettomuuden riski on lähes 3x, jos BMI>30 18v iässä

Lihavuus ja naisen lisääntymisterveys

- Ylipainoisten tyttöjen menarche on yleensä normaali, kiertohäiriöt yleisiä
  - anovulaatio-epäsäännölliset kierrot/amenorrea-tiputteluvuodot-pitkittyneet vuodot
- Ylipainoisten naisten hedelmällisyys voi olla heikentynyt
- Suurin osa lihavista naisista on hedelmällisiä, vaikka lihavuus voi aiheuttaa kiertohäiriöitä
  - luotettavasta ehkäisystä huolehtiminen
- Puutu ylipainoon
  - paasto-Bgluk + insu
  - hirvittävän ylipainoisten on laihdutettava

Lihavuuden vaikutus hedelmällisyyteen

- Jo 5% painonpudotus korjaa insuliiniresistenssiä
  - SHBG maksasta lisääntyy
  - vapaat estrogeeni ja androgeenipitoisuudet pienenevät
  - gonadotropiinien eritys normaalistuu
  - ovulatorinen kierto saattaa käynnistyä (90%/5kk)
- Liikunta tehostaa vaikutusta

- Mikä olisi BMI-raja hoidoille? 30-32?
  - punnitse potilas!
- Ylipaino, vyötärölihavuus, lisää mm. lapsettomuushoidossa tarvittavien hormonien määrää+pidentää stimulaation kestoa
  - <u>hormonihoidot eivät aiheuta painonnousua</u>

Ylipaino+infertiliteettihoidot

- Mm. ovulaatioinduktio voi olla hankalaa
  - metformiini, klomifeeni (monitoroi!)
- IVF-stimulaatio tai toimenpiteet hankalia
- Hedelmällisyyshoitojen tulokset huonompia
- Ylipainoisen raskausriskit merkittäviä
  - keskenmenot, toksemia, makrosomia
- Lihavuus on lisääntymässä

Alipaino

- Syömishäiriöitä 17-30%:lla lapsettomuudesta kärsivillä naisilla
- Hypogonadotrooppinen hypogonadismi
- Gonadotropiinit matalat
  - GnRH-pulsaatio häiriintynyt
    - anorexia, himoliikkuja
    - 10% nopea painonpudotus voi aiheuttaa
    - 50% normaalipainoisista teini-ikäisistä laihduttaa
    - bulimia ja nopeat painonvaihtelut
- Gonadotropiinit normaalit
  - FSH ja LH immunologisesti tunnistettavissa, mutta biologisesti inaktiivisia
  - osa NUD infertiliteetistä kuitenkin syömishäiriöistä tai ankarasta painonhallinnasta johtuvaa!

Alipaino

- Kun epäilet, punnitse potilas
- Klomifeeni ei tehoa -> ovulaatioinduktio gonadotropiineilla (tarkka monitorointi)
  - ensin ruokavalion/liikunnan korjaus ->paino nousee (?)
  - syklinen HRT esim. 3kk
  - FSH:n ohella usein tarvitaan eksogeeninen LH-vaikutus!
- Raskaudenaikainen syömishäiriö heikentää raskauden ennustetta

Tupakointi

- Heikentää hedelmällisyyttä
- On suora munasarjamyrkky
- Naisen tupakointi heikentää IVF-tuloksia, tupakoinnin lopettamisen jälkeen tulokset paranevat
- Tupakoivien menopaussi-ikä 2-5v varhaisempi
- Tietoisuus tupakan vaikutuksesta hedelmällisyyteen heikkoa
- Tupakoivin naisten lasten ÄO matalampi
- Puutu tupakointiin!

Alkoholi

- Päivittäinen runsas käyttö
  - ovulaatiohäirintä?
  - enemmän keskenmenoja
- Suuri riski raskaudelle
- Puhu päihteiden haitoista
- Ota kantaa sos. ympäristöön

Ammatti

- Mm. altistusten merkitystä vaikea arvioida
- Epäsäännöllinen työ?
- Biologinen kello?
  - korkeasti koulutetut lisääntyvät iäkkäämpinä
- Vaarallisia ammatteja?
  - lentämiseen liittyvä ammatti??
  - anestesiakaasujen kanssa työskentelevät?
  - muut ammattialtistukset?

Naisen tutkimus / ESH

- Vaginaalinen UÄ
  - kohdun rakenne
    - myomat?
    - limakalvon paksuus – polyyppi?
    - tarvittaessa keittosuolatehosteisena = HSG
  - munasarjojen rakenne ja tilavuus
    - tavallinen - MFO – PCO?
    - antraalifollikkelien määrä
      - määrä ei kerro laadusta
    - kystia?

Naisen tutkimus / ESH

- Kierron kartoitus
  - tällöin viimeistään HiHe
  - KP 3-5 gonadotropiinitasot
    - ainakin jos kiertohäiriöitä
    - FSH aina jos >35v
      - periaatteessa <10 nmol/l
  - follikkeliultra KP ~10
    - jos kiertoa on
  - loppukierron progesteronitaso

Voidaanko kierto kartoittaa? Tapahtuuko ovulaatio?

- Anamneesi
  - kierron säännöllisyys, pituus
  - vuodon laatu, välivuodot
  - subj. oireet: liman eritys, kivut
  - ns. PMS-oireet
  - **elintavat, terveys, lääkitys?**
    - mm. tulehduskipulääkkeet, serotoniinin takaisinoton estäjät, valproaatti voivat häiritä ovulaatiota
    - luontaistuotteet???
- Hormonimääritykset
  - virtsan LH-seuranta keskikierrossa
  - loppukierron progesteroni = U-LH +7pv

Ovulaation toteaminen

- säännöllinen kierto
- kaikututkimus
  - munarakkula kasvaa 2-3mm/vrk
  - kypsä munarakkula 16-27mm
  - keltarauhasen ilmaantuminen
  - kohdun limakalvon paksuneminen ja desquamaatio

PCO

- Infertiliteettipotilaista ~5%:lla
- Amenorreassa ~30%:lla löytyy PCO-kuva
  - ilman muita klassisia oireita
- Uä:ssä monirakkulaiset munasarjat
  - MFO eri asia!
- Anovulaatio, oligomenorrea
  - klomifeeni ensilinjan hoitona, monitoroi!!!

PCO

- Lihavuus
  - kaikki PCO-potilaat eivät ole ylipainoisia
  - tarkista B-gluk, insu
    - Hyperinsulinemia, matala IGFBP-1
- LH/FSH poikkeava
  - =/>2 diagnostinen, ei ole kriteeri
- Androgeenit koholla: acne, hirsutismi
  - testo 0,4-2 nmol/l
  - testoVL 9-30 pmol/l
  - adioni, DHEAS
- SHBG matala

Muut hormonimääritykset

- Lisämunuaistutkimukset
  - jos androgeenit koholla, eikä ole PCO
  - 1,5mg dexametasonikoe, hyperkortisolismin dg
    - lopetetaan tuloksen arviointia mahd. häiritsevä lääkitys
      - glukokortikoidit, CNS-vaikuttavat, maksan mikros.ents.vaik
    - illalla klo 23 otetaan 1,5 mg dexatabl
    - verikoe aamulla klo 8
    - dexam. jarruttaa ACTH:n ja sen kautta kortisolin eritystä
    - vaikuttaa sekä hypotalamukseen että hypofyysiin
    - S-korsol norm < 100 nmol/l
    - Cushingin taudissa jarruvaikuts heikentynyt

Lapsettomuuden kohtuperäiset syyt

HSG /hysteroskopia

- myomat, polyypit
- kiinnikkeet
- synnynnäiset epämuodostumat

Tubavaurion taustalla

- Sairastetut sisäsynnytintulehdukset
  - klamydia suurin syyllinen
    - tuban värekarvaepiteelin vauriot, kiinnikkeet
    - PID vähenemässä
- Endometrioosi
  - tubavaurio
  - kiinnikkeet
  - immunologiset mekanismit

Onko treffitie vapaa?

- Varmistetaan, jos suunnitellaan esim. ovulaatioinduktio/inseminaatiohoitoja
  - jos sperma ~ ok
- Munanjohtimien aukiolo
  - keittosuola/ilmatehosteisena = HSSG
  - jos ei infektio/kipu taustaa
  - laparoskopia
    - jos HSSG ei informatiivinen
    - jos epäillään esim. endometrioosia
    - jos taustalla (toistuvia, oireisia) tulehduksia

Iän merkitys

- Julkisella puolelle voidaan perustutkimukset tehdä ’lähes’ iästä riippumatta
- Kun nainen on täyttänyt 39v, ei pariskunta pääse NKL:lle IVF-jonoon
- Hoidon odotusaika 6kk (hoitotakuu)
  - eli hoidamme 40v
  - omat alkiot voi käyttää
    - ’iästä riippumatta’
- Munarakkuloiden määrä vähenee pysyvästi

Ikääntyminen

- Miten se tapahtuu, huomaamatta
  - *Olen jo kauan odottanut että aikuistun, mutta ei se onnistu. Minä vain vanhenen…*
- Hedelmällisyyden merkittävä heikkeneminen 30-35 ikävuoden jälkeen
  - 20-25v ~10%, 30-35v ~15%, 40-45v ~40% kärsii lapsettomuudesta
- Hedelmällisyyshoitojen tulokset >40v huonommat vrt. nuoret

FSH:n merkitys

- Viitealue ad 10
- Jos merkittävästi koholla ennustaa huonoa hoitotulosta
  - jos >20, ei hoito enää tehoa
  - jos ’fluktuoi’, ennuste huono
    - munarakkuloiden kypsyttämisessä tarvittavan FSH-lääkkeen määrä korkea, vaste niukka
- Arvo nousee jo perimenopaussissa
  - P lyhenee
  - D runsastuu

Infertiliteetin ehkäisy?

- Infektioiden torjunta
- Normaalipainon säilyttäminen
- Iän tiedostaminen
- Tupakoimattomuus, päihteettömyys
- Koulu- ja opiskelijaterveydenhuollon merkitys tärkeä
  - terveelliset elintavat
  - seksuaaliterveyttä ja hedelmällisyyttä edistävä valistustoiminta