# Spontaanikierron ja ovulaatioinduktion seuranta

Dosentti Mervi Halttunen

HY, HYKS-NKL

- Munarakkuloiden määrä vähenee pysyvästi
- Primordiaalifollikkelien määrä ei kerro laadusta

# Lisääntymiskyvyn arviointi ?

- Potilaiden neuvonta
  - perustutkimukset voidaan tehdä lähes aina
  - hoidon onnistumisen mahdollisuus
  - stimulaation räätälöinti
    - high- ja low-responders
- Hyödyllistä varsinkin jos
  - vanhemmiten fertiliteetin laskun arviointi
    - vältetään turhia tutkimuksia ja hoitoja
  - aiemmin onkologinen hoito
  - taustalla munasarjan leikkaus
    - esim.  hankala endometrioosi

# Laboratoriotutkimukset

- Alkukierron FSH
  - samalla TSH, prolaktiini, PVK
- 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

# Tarvitaanko hoitoa? Voidaanko hoitaa? Tehoaako hoito?

- Ikä
  - munasolujen laatu heikkenee iän myötä
- Laboratoriotulokset
  - FSH
    - kertoo mahdollisesta ovariovasteesta
    - ei ennusta raskauden alkamisen mahdollisuutta
- Munasarjojen tilavuus
- Antraalifollikkelien määrä (AFC)
  - kooltaan 2-8mm
  - 2D-uä hyvä
  - suhteutuu follikkelivasteeseen, ei ennusta raskauden alkamista

# Tapahtuuko ovulaatio? Voidaanko kierto kartoittaa?

- 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
- Hormonimääritykset
  - virtsan LH-seuranta keskikierrossa
  - loppukierron progesteroni = U-LH +7pv

# Kierron kartoitus

- Uä-tutkimus
  - follikkelikartoitus
  - endometriumin uä
- LAB: alkukierron FSH, keskiluteaalinen progesteroni

# Ovulaatioinduktiohoidon tarve

- kun ovulaatiota ei tapahdu
- jos munarakkulan kypsyminen ’huonoa’
- NUD

# Anovulaation WHO-luokitus

- WHO 1
  - hypogonadotrooppinen hypogonadismi
- WHO 2
  - valtaosa PCOS
- WHO 3
  - hypergonadotrooppinen hypogonadismi
    - ovulaatioinduktio ei tehoa

# Anovulaatio muulloinkin

- kilpirauhasen toiminnan häiriöt
  - spesifi hoito
- hyperprolaktinemia
  - spesifi hoito

Ovulaatio palautuu häiriön korjaantuessa

# Ovulaatioinduktion periaate

- Saada (hormoni)lääkityksen avulla munasarjoja tuottamaan 1 munasolu
  - vrt. hypo-hypo, PCO ( ¼ >< ¾)
- Käytetään myös ns. NUD-infertiliteetissä ja lievässä endometrioosissa
- Kierron monitorointi tärkeä follikkelivasteen ja endometriumin seurannassa

# Ennen hoitoa

- Ovatko munanjohtimet avoimet?
- Onko syytä epäillä???
  - HSSG
  - laparoskopia
- Siemennesteen laatu?
  - TI >< IUI

# Ennen hoitoa

- Painonhallinta, syömishäiriöiden diagnostiikka
  - ylipainoisilla (BMI >27) 5-10% pudotus vähentää insuliiniresistenssiä ja korjaa ovulaatiohäiriöitä
    - >50%:lle ovulaatio
  - alipainoisilla (BMI <20) riittävä kalorinsaanti
    - 3,7kg painoa lisää, 90%:lle ovulaatio Hum Reprod -04

# WHO 1

- FSH- ja LH-tasot matalat
  - alipainoisuus, aivolisäkekasvainten hoidon jälkeen
  - usein tarvitaan myös LH-vaikutusta
- Mikä on kohdun kunto pitkän hypoestrogeenisen vaiheen johdosta?
  - harkitaan syklistä hormonihoitoa muutamaksi kuukaudeksi
- Follikkeliuä ’tarpeeton’

# WHO 1

- Antiestrogeenihoito ei tehoa
- Gonadotropiinihoito
  - FSH tai FSH-LH valmisteilla
    - virtsaperäinen valmiste >< rekombinantit
    - maltillinen aloitusannos
- Luteaalituki
  - (hCG)
  - progesteroni

# WHO2: PCO

- Indusoi vuoto progestiinilla
- Kontrolloi alkukierron näytteet FSH, LH
  - androgeenit tarvittaessa
  - myös TSH ja prol
  - paastoglukoosi, -insuliini, lipidit herkästi
- KP 10-12 UÄ ei informatiivinen, jos kiertoa ei ole
- KP 10-13 UÄ klomifeenikierrossa

# Insuliiniherkistäjät?

- Metformiini
  - biguanidi
  - PCOS – täsmälääke, herkistää insuliinin vaikutusta kudostasolla
  - ei kovin tehokas ovulaatioinduktiossa
  - merkittävä ylipaino huonontaa vastetta!
  - ei enää suositella ensivaiheen ovulaatioinduktiohoitoon
  - tehostaa klomifeenin vaikutusta...

# PCO, Lääkkeellinen ovulaatioinduktio

- Antiestrogeenihoito
  - suora vaikutus hypotalamuksen E-reseptoreihin – GnRH-pulssi ↑
  - hypofyysin tuottamaan enemmän FSH-ta
    - vaikuttaa myös suoraan hypofyysiin
  - Klomifeenisitraattitabletit alkukiertoon
    - esim 50mgx1 KP 3-7 (25mg)
  - vaatii vähintään yhden uä-tutkimuksen, noin KP 10-13
    - follikkelivaste, endometrium
  - ovulaatiotestin käyttö yhdynnän ajoittamiseksi
    - tai inseminaation ajoittamiseksi
  - jos testi ei toimi ja hyvä follikkeli, voidaan lisätä hCG-pistos ovulaation aikaansaamiseksi
  - loppukierron progesteronitaso
    - follikkelivaihe pidempi
  - annoksen nosto ad 150mg/vrk

# Klomifeeni><endometrium

- Jos anovulaatio johtuu kohonneista insuliini ja androgeenitasoista, niin nämä tekijät huonontavat kohdun limakalvoa, ei klomifeeni
- Androgeeni sitoutuu kohdun limakalvon progesteronireseptoriin ja estää estrogeenin paksuuntavaa vaikutusta ⇨ tiivis endometrium

- FSH-taso korkeampi
- Follikkeli on kookkaampi
- Estradiolitaso korkeampi kuin luonnollisessa kierrossa

# Klomifeenikierron monitorointi

- Follikkeliuä 5pv viimeisestä pilleristä
  - follikkeleiden lukumäärä
    - 1/3 useampi kuin yksi follikkeli
  - endometriumin rakenne ja paksuus
- U-LH-testaus
- 80-85% saadaan ovulaatio
  - myöhemmin näistä 15% tarvitsee suuremman annoksen
- Raskaus alkaa, jos alkaa ens. 6kk
  - 75% raskauksista alkaa ens. 3 ovulatoorisen kierron aikana
  - jos ovulaatio ok, kannattaa toistaa 4-6x
  - ~5-10% kaksosuusriski

# PCO, Lääkkeellinen ovulaatioinduktio

- Aromitaasiestäjät
  - esim. letrotsoli (Femar)
  - estävät estrogeenisynteesin kudostasolla, jolloin hypofyysin FSH-eritys kiihtyy
    - yleensä 1 follikkelin vaste
    - annos 2,5-5mg/vrk KP 3-7
  - parempi endometrium kuin klomifeenilla?
  - ’luonnonmukainen ovulaatio’ ⇨ klomifeenia pienempi monisikiöisyysriski?

# PCO, rec-FSH

- Käytetään, jos klomifeeni ei tehoa
  - aloitus ~KP 5, matala annos: 25-50 IU
  - ens. seurantakäynti ~KP 10: UÄ + estradioli
    - follikkelien koko ja määrä, endometrium
    - dominantti follikkeli kasvaa 2-3mm/vrk
    - Step-up eli annoksen nosto 2x ~7pv kuluttua, jos ei vastetta
  - kun johtofollikkeli ~18mm, ja <3 kookasta! annostellaan hCG, jolla saadaan LH-vaikutus
  - PCO-potilailla vaste on kääntäen suhteessa insuliiniresistenssiin, joten insuliiniherkistäjien (=metformiini) käyttöä voi harkita

# Gonadotropiinihoito/PCO

- Hoito toistetaan ad 3-4x, välikuukausi
- Luteaalituesta ei haittaa
  - muttei ehkä hyötyäkään
  - NKL:lla ei yleensä käytetä ensimmäisessä hoitokierrossa, kontrolloidaan oma prog!
    - käytä, jos luteaalivaihe jää lyhyeksi, tai tiputtelee
  - vaginaalinen luonnollinen progesteroni
- Keskenmenoriski ad 30%?
- Monisikiöisyys merkittävä ~5-6-8%
  - Päivystys-IVF-mahdollisuus!

# Munasarjojen sähköporaus

- Monopolaaripoltolla 4-10 reikää kuorikerroksen läpi
  - vrt. aiemmin kiilaresektio
- Kiinnikemuodostus? POF-riski?

- Harkitse, jos hoikka PCOS-nainen
  - jolla LH merkittävän koholla
  - ei vastetta klomifeenille
  - ei vastetta klomifeeni+metformiinille
  - multifollikulaarinen FSH-vaste