

# **ENDOMETRIOOSIPOTILAIDEN KEINOHEDELMÖITYSHOITO**

LK Heidi Koskinen  
Syventävien opintojen kirjallinen työ  
Tampereen yliopisto  
Lääketieteen yksikkö  
Syyskuu 2012

---

Tampereen yliopisto  
Lääketieteen yksikkö

## KOSKINEN HEIDI: ENDOMETRIOOSIPOTILAIDEN KEINOHEDELMÖITYSHOITO

Kirjallinen työ, 19s.  
Ohjaaja: LT Helena Tinkanen

Syyskuu 2012

Avainsanat: hedelmättömyys, endometrioosi, IVF-hoito, ICSI-hoito, GnRH-suppressio, GnRH-antagonisti

---

Endometrioosi on gynekologinen sairaus, jonka yksi pääoire on hedelmättömyys. Lapsettomuuspotilailla endometrioosin esiintyvyys on 20–50 %. Endometrioosipotilaiden keinohedelmöityshoitoa tutkittiin aineistosta (n = 6 121), jota on kerätty vuosina 1996–2008 TAYS:n naistenklinikan hormoni- ja lapsettomuuspoliklinikalla. Tavoitteena oli selvittää endometrioosipotilaiden määrän kehitystä ja keski-ikässä tapahtuneita muutoksia. Lisäksi tutkittiin valitun keinohedelmöityshoitomuodon ja hormonihoidon vaikutusta toivottuun lopputulokseen, joka tässä tutkimuksessa oli synnytykseen päättynyt raskaus.

Endometrioosin esiintyvyydeksi saatiin 16,6 % ja potilasmäärän todettiin olevan kasvusuunnassa. Endometrioosipotilaiden keski-ikä (31,1 vuotta) on pysynyt samalla tasolla tarkasteltuina vuosina. IVF- ja ICSI-hoidon onnistumista verrattiin endometrioosipotilaiden ja muiden hedelmättömyydestä kärsivien välillä. Endometrioosipotilaista IVF-hoidolla 16,9 % ja ICSI-hoidolla 10,3 % saavutti toivotun lopputuloksen. Vertailuryhmässä vastaavat luvut olivat 17,6 % ja 20,0 %. Hormonihoitoina vertailtiin GnRH-suppressio- ja GnRH-antagonistiprotokollia. Endometrioosipotilailla GnRH-suppressoiduista 17,4 % ja GnRH-antagonisteja saaneista 11,9 % saavutti toivotun lopputuloksen. Vertailuryhmässä tulokset olivat 19,2 % ja 15,2 %.

Tutkimuksessa todettiin endometrioosipotilaiden määrän olevan kasvussa. Taudin esiintyvyys tässä aineistossa on pienempi kuin aiemmissa tutkimuksissa. Hoitomuodoista IVF ja hormonistimulaatioista GnRH-suppressioprotokolla olivat käytetyimpiä menetelmiä endometrioosipotilailla ja tämä tutkimus osoitti, että näillä hoitomuodoilla myös päästään todennäköisemmin toivottuun lopputulokseen.

# SISÄLLYS

<b>1 JOHDANTO</b>	1
<b>2 TUTKIMUSMETODI</b>	
2.1 Aineisto	3
2.2 Menetelmät	3
<b>3 TULOKSET</b>	
3.1 Endometrioosipotilaiden osuus lapsettomuuspoliklinikan asiakkaista	4
3.2 Keinohedelmöityshoitoa saaneiden keski-ikä	5
3.3 Keinohedelmöityshoidon tulokset	6
3.4 IVF- ja ICSI-hoitojen lopputulosten vertailu	7
3.5 Keinohedelmöityshoidon yhteydessä annetun hormonistimulaation vaikutus lopputulokseen	9
<b>4 POHDINTA</b>	
4.1 Endometrioosipotilaiden määrän kehitys	11
4.2 Keinohedelmöityshoitoa saaneiden keski-ikä ja siinä tapahtuneet muutokset	12
4.3 Keinohedelmöityshoidon onnistuminen	13
4.4 IVF- vai ICSI-hoito?	14
4.5 Hormonistimulaation vaikutus lopputulokseen	15
4.6 Virhelähteet ja aineiston arviointi	16
4.7 Yhteenveto	17
<b>LÄHDELUETTELO</b>	19

# 1 JOHDANTO

Endometrioosi on gynekologinen sairaus, jossa kohdun ulkopuolella esiintyy kohdun limakalvon eli endometriumien kaltaista kudosta. Näitä endometriumien pesäkkeitä esiintyy tavallisesti pikkulantiossa vatsakalvon pinnalla ja munasarjoissa. Endometrioosia voi esiintyä vatsaontelon alueella, mutta myös sen ulkopuolella. Taudin perussy on edelleen epäselvä. Endometrioosin tiedetään olevan riippuvainen nais hormonista eli estrogeenistä, joten pääasiassa tautia esiintyy naisilla ennen vaihdevuotia. Vaihdevuosien jälkeen tauti on hyvin harvinainen. Myös geneettisellä perimällä ja ympäristötekijöillä on merkitystä taudin kehittymisessä. Endometrioosi on melko yleinen sairaus. Erään arvion mukaan sitä esiintyy jopa 10 %:lla naisista (1,2). Se voidaan luotettavasti todeta ainoastaan laparoskopialla eli vatsaontelon tähystyksellä, joten todellista esiintyvyyttä väestössä ei tiedetä. Taudin esiintyvyyden hedelmättömyydestä kärsivien naisten keskuudessa on suurempi kuin koko väestössä. Kirjallisuudessa mainitaan, että 20–50 %:lla lapsettomuuspotilaista esiintyy endometrioosia (1,3,4).

Endometrioosin kolme pääoiretta ovat kipu, vuotohäiriöt ja hedelmättömyys. Yhdellä neljäsosalla potilaista ei kuitenkaan esiinny mitään oireita (5). Tutkimuksissa on osoitettu, että endometrioosin vaikeassa taudinkuvassa yhteys hedelmättömyyteen on selvä, sillä laajalle levinnyt tauti aiheuttaa anatomisia muutoksia. Muodostuneet endometrioosipesäkkeet, endometrioomat, voivat esimerkiksi häiritä munasarjojen normaalia toimintaa tai muodostaa mekaanisen esteen munanjohtimiin, jolloin hedelmöittyminen ei ole mahdollista. Vatsakalvon endometriooma häiritsee vatsaontelon nesteen immunologista tasapainoa lisäten elimistöjen syöjäsolujen, makrofagien, aktiivisuutta ja vaikuttamalla sytokiinitasoihin. Näiden immunologisten muutosten on arveltu osaltaan altistavan hedelmättömyydelle. Kun taudinkuva on lievempi, yhteys hedelmättömyyteen ei ole enää niin suora. Endometrioosipotilailla on usein todettu myös muita gynekologisia sairauksia, kuten adenomyomia, myomia tai munanjohdinten toimintahäiriöitä. Tällöin taudinkuva on monimuotoisempi ja hedelmättömyyden ilmaantuessa on vaikea arvioida selvää syytä siihen, jolloin hoito monimutkaistuu. Hedelmättömyyden taustalla saattaa olla myös gynekologisten sairauksien lisäksi huonossa hoitotasapainossa oleva yleissairaus esimerkiksi diabetes tai tulehdukselliset suolistosairaudet. Lisäksi elämäntapoihin liittyvät tekijät, kuten runsas tupakointi, liiallinen alkoholinkäyttö, yli- ja alipaino

voivat aiheuttaa hedelmättömyyttä. Miehillä esiintyy myös hedelmättömyyttä ja sperman laadun heikentymistä. Nämä saattavat johtua esimerkiksi laskeutumattomista kiveksistä, kivistulehduksen jälkitilasta tai geneettisistä syistä. Lapsettomuustutkimusten yhteydessä myös miehen sperma tutkitaan. Sen laatu on heikentynyt 30–50 %:lla pariskunnista (6).

Endometrioosiin liittyvää hedelmättömyyttä hoidetaan usein keinoavusteisten hedelmöittämismenetelmien avulla. Koeputkihedelmöitys eli IVF-hoito (in vitro fertilisaatio) on yleinen vaihtoehto, sillä siihen eivät vaikuta anatomiset muutokset, jotka endometrioosi on aiheuttanut esimerkiksi munanjohtimiin. Hoidossa käytetään pääsääntöisesti omia munasoluja, jotka hedelmöitetään maljoilla laboratorio-olosuhteissa. Syntyneet alkiot siirretään naisen kohtuun. ICSI-hoitoa (intracytoplasmic sperm injection) käytetään silloin, kun maljahedelmöitys ei onnistu. Syynä maljahedelmöityksen epäonnistumiseen on siemennesteen huono laatu tai alentunut munasolun hedelmöittyminen maljahedelmöityksessä. ICSI-hoidossa siittiö viedään ohuen neulan avulla munasolun sisään. Muutoin hoito toteutetaan samalla tavalla kuin IVF-hoito.

Keinohedelmöityshoitojen yhteydessä käytetään hormonilääkitystä, joka stimuloi munasarjoja tuottamaan useita munasoluja kerrallaan. Gonadotropiinit ovat aivolisäkkeestä erittyviä hormoneja, jotka vaikuttavat sukupuolirauhasten toimintaan. Munarakkuloiden kasvua stimuloidaan gonadotropiinipistoksilla (follitropiini eli FSH ja lutropiini eli LH). GnRH-analogit estävät spontaanin gonadotropiinituotannon hoidon aikana ja estävät ennenaikaisen munarakkulan ovuloimisen. GnRH-antagonistilla on vastaava vaikutus, joka saadaan aikaan nopeammin. Munasolut kerätään naisen munasarjoista ultraääniohjatusti.

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää endometrioosipotilaiden määrä lapsettomuushoitoja saaneiden keskuudessa ja havainnoida, miten potilaiden määrä on kehittynyt viime vuosina. Tutkimuksessa selvitettiin myös niiden potilaiden määrä, joilla endometrioosin lisäksi on todettu yksi tai useampi muu syy hedelmättömyyteen ja arvioitiin, miten tämän potilasryhmän määrä on vuosien aikana muuttunut. Keinohedelmöityshoitoa saaneiden endometrioosipotilaiden keski-ikä ja siinä tapahtuneet muutokset olivat myös tutkimuksen kohteena. Tutkimuksessa havainnoitiin lisäksi IVF- ja ICSI-hoidon onnistumista sekä eri hormonistimulaatioiden vaikutusta lopputulokseen, joka tässä

tutkimuksessa oli synnytykseen päättynyt raskaus. Hoidon onnistumistuloksia verrattiin endometrioosia sairastavien ja muusta syystä hedelmättömien välillä.

## **2 TUTKIMUSMETODI**

### **2.1 Aineisto**

Tutkimus tehtiin retrospektiivisesti potilasmateriaalista, jota on kerätty Tampereen yliopistollisen sairaalan naistenklinikan hormoni- ja lapsettomuuspoliklinikalla vuodesta 1996 lähtien. Jokaisesta hedelmättömyyshoidon saaneesta on taulukoitu ikä, mahdollinen gynekologinen sairaus, käytetty hoitomuoto, hoidon lopputulos sekä muita hoidon ja seurannan kannalta oleellisia lisätietoja. Kaiken kaikkiaan aineistossa on 6 121 potilaan tiedot. Tutkimukseen otettiin mukaan ne potilaat, joilla hedelmättömyyshoitona oli IVF- tai ICSI-hoito. Muuta hoitoa saaneet ja sekä IVF- että ICSI-hoidon saaneet jätettiin tarkasteluista pois. Tutkimuksessa käytettävät potilastapaukset ovat kerätty vuoden 2008 kesäkuuhun asti. Edellä mainittujen rajauksien jälkeen aineistossa on 5 948 tapausta. Tästä aineistosta määritettiin endometrioosipotilaiden osuus koko potilasmäärästä ja potilaiden ikä tutkimusvuosina. Synnytystulokset ovat olleet käytettävissä vuoden 2007 loppuun asti, joten niitä koskevissa analyyseissä vuosi 2008 on jätetty pois.

### **2.2 Menetelmät**

Aineiston käsittelyssä käytettiin Microsoft Excel-ohjelmaa. Endometrioosipotilaiden osuus määritettiin koko aineistosta ja tästä ryhmästä eriteltiin ne potilaat, joilla endometrioosin lisäksi on yksi tai useampi muu syy hedelmättömyyteen. Vuosina 1996 ja 1997 sekä 2000–2004 alkuperäisen aineiston taulukkoon ei oltu eritelty lapsettomuuden syitä silloin, kun niitä oli useita. Näiltä vuosilta ei ole tietoa

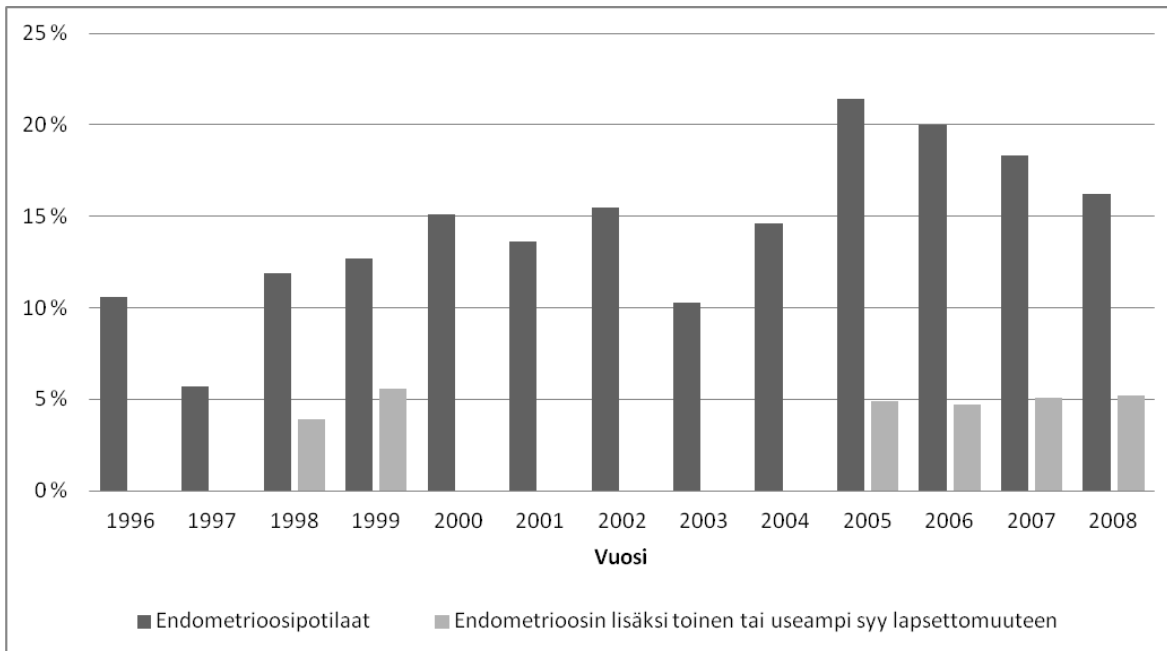
siitä ryhmästä, jossa endometrioosin lisäksi on muita syitä hedelmättömyyteen ja tätä ryhmää ei tämän takia ole kaikkina vuosina vertailussa mukana. IVF- tai ICSI-hoitoa saaneista määritettiin keski-ikä ja selvitettiin raskaaksi tulleiden lukumäärä, jota verrattiin endometrioosia sairastavien joukosta raskaaksi tulleiden määrään. Alkuperäisessä aineistossa hedelmöityshoidon tulosta arvioitiin tilastoimalla seurasiko hoitoa raskaus, oliko kyseessä monisikiöraskaus, seurasiko keskenmeno ja millä viikolla vaikestikö raskaus yli 22 viikkoa ja päättyi synnytykseen. Tässä tutkimuksessa lopputuloksena on huomioitu ainoastaan raskaudet, jotka ovat kestäneet yli 22 viikkoa ja päättyneet synnytykseen, tulosten tulkittavuuden yksinkertaistamisen takia. Synnytykseen johtaneet raskaudet laskettiin kaikista hoitokerroista eikä ainoastaan niistä, joissa päästiin alkion siirtoon.

Tässä aineistossa hedelmättömyyshoidossa käytettiin hormonistimulaationa lyhyttä GnRH-agonistia, GnRH-suppressiota tai GnRH-antagonistia. Näiden eri hormonistimulaatioiden vaikutusta hoidon lopputulokseen vertailtiin ja etsittiin tilastollista merkitsevyyttä. GnRH-antagonisti otettiin käyttöön hormonistimulaationa vuonna 2001, joten tätä aiemmin vertailua ei voitu tehdä. Kaikki tulokset esitetään vuosittain, jolloin voidaan arvioida vuosien aikana tapahtuneita muutoksia potilasmäärissä ja hoitotuloksissa.

## **3 TULOKSET**

### **3.1 Endometrioosipotilaiden osuus lapsettomuuspoliklinikan asiakkaista**

Tutkittavasta aineistosta määritettiin vuosittaiset potilasmäärät ja kuinka suuri osuus heistä on endometrioosipotilaita. Endometrioosia sairastavien ryhmästä eroteltiin vielä niiden osuus, joilla endometrioosin lisäksi on yksi tai useampi muu hedelmättömyyden syy. Endometrioosia sairastavia oli yhteensä 854 tapausta, joista 134 tapauksella oli endometrioosin lisäksi yksi tai useampi muu hedelmättömyyden syy. Kaaviossa 1 nämä osuudet ovat ilmoitettu graafisesti vuosittain.



Kaavio 1. Endometriosisipotilaiden osuus lapsettomuuspoliklinikan asiakkaista.

Niitä, joilla hedelmättömyyden syynä oli ainoastaan endometriosisi, oli aineistossa keskimäärin 14,3 %. Suurin osuus 21,4 % oli vuonna 2005 ja matalin 5,7 % vuonna 1997. Vuoden 2005 jälkeen endometriosisia sairastavia on ollut joka vuosi yli 15 %, joten tämän perusteella näyttäisi siltä, että näiden potilaiden määrä on kasvamassa. Niiden osuus, joilla lapsettomuuden syynä on endometriosisin lisäksi toinen tai useampi syy, on vuosien aikana pysynyt pienempänä verrattuna ainoastaan endometriosisia sairastaviin. Tämän joukon osuus on keskimäärin 4,9 % vuosien 1998 ja 1999 sekä 2005–2007 aikana keinohedelmöityshoidon saaneista. Kasvua tässä potilasryhmässä ei ole havaittavissa. Laskettaessa yhteen kaikki tapaukset, joilla endometriosisi oli ainoana tai yhtenä hedelmättömyyden syistä, saadaan osuudeksi koko aineistosta 16,6 % vaihteluvälin ollessa 5,7–26,3 %.

### 3.2 Keinohedelmöityshoitoa saaneiden keski-ikä

Keski-ikä määritettiin vuosittain kaikista IVF- tai ICSI-hoitoa saaneista potilaista. Tästä ryhmästä erikseen laskettiin myös endometriosisipotilaiden keski-ikä. Nämä ovat kerätty taulukkoon 1.



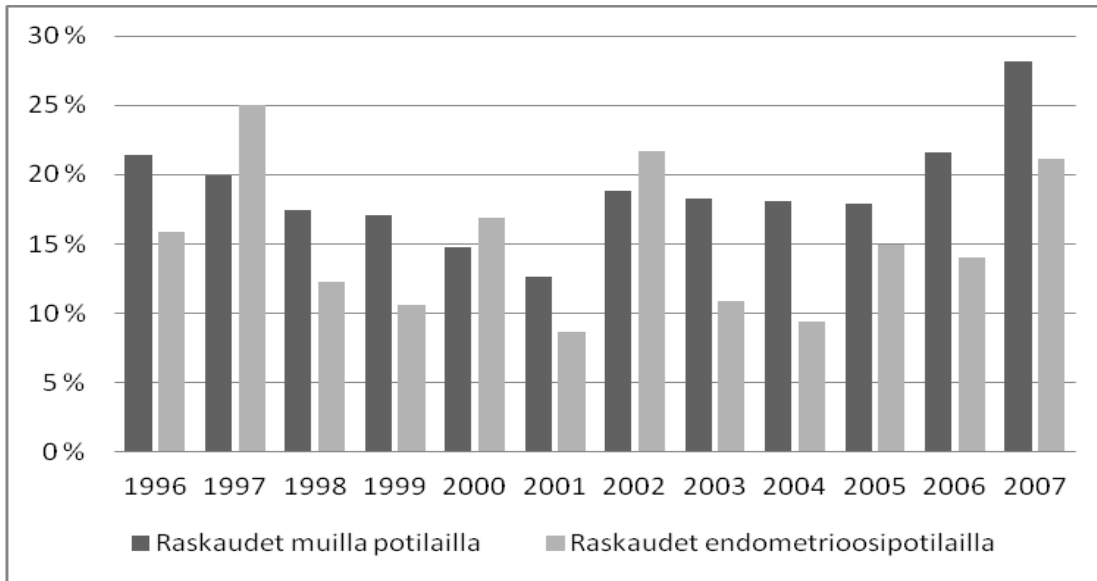
Taulukko 1. Keinohedelmöityshoitoa saaneiden keski-ikä.

Vuosi	Kaikki	Endometrioosi- potilaat
1996	32,4	31,2
1997	32,2	31,1
1998	31,7	30,9
1999	31,7	31,5
2000	31,4	30,5
2001	31,5	30,8
2002	31,4	31
2003	31,4	30,9
2004	31,5	30,5
2005	32	31,3
2006	31,5	31,3
2007	31,5	31,3
2008	31,8	31,8

Vuosina 1996–2008 kaikkien hedelmöityshoitoa saaneiden keski-ikä vaihteluväli on 31,4–32,4 vuotta ja keskiarvo 31,7 vuotta. Endometrioosipotilaiden keski-ikä vaihteluväli on 30,5–31,8 vuotta ja keskiarvo 31,1 vuotta. Keski-ikä koko aineistossa ja erikseen endometrioosia sairastavien keskuudessa on pysynyt samalla tasolla tarkasteltuina vuosina.

### 3.3 Keinohedelmöityshoidon tulokset

Tutkimuksessa hedelmöityshoidon toivotuksi lopputulokseksi katsottiin raskaus, joka kesti yli 22 viikkoa ja sitä seurasi synnytys. Aineistosta tutkittiin toivotun lopputuloksen saavuttaneiden osuus erikseen endometrioosipotilaiden ja muiden potilaiden joukossa. Koko aineistosta laskettuna endometrioosipotilaista 15,0 % (vaihteluväli 8,5–25,0 %) saavutti toivotun lopputuloksen. Niillä, joilla endometrioosin lisäksi oli yksi tai useampi muu hedelmättömyyden syy, vastaava luku oli 14,3 % (0–24,0 %). Muista aineiston potilaista 18,7 % (12,6–28,2 %) saavutti toivotun lopputuloksen. Kaaviossa 2 on esitetty toivotun lopputuloksen saavuttaneiden osuudet vuosittain. Kaaviossa ne, joilla endometrioosin lisäksi on yksi tai useampi muu hedelmättömyyden syy, ovat yhdistetty ainoastaan endometrioosia sairastavien ryhmän kanssa.



Kaavio 2. Toivotun lopputuloksen saavuttaneiden osuus endometrioosia sairastavista ja muista hedelmättömyydestä kärsivistä.

Endometrioosipotilailla toivotun lopputuloksen saavuttaneiden osuus näyttäisi olevan hieman noususuunnassa, sillä vuosien 2005–2007 osuudet ovat keskimääräistä suurempia. Muiden potilaiden ryhmässä hoitotulokset ovat pysyneet samalla tasolla lukuun ottamatta vuotta 2007.

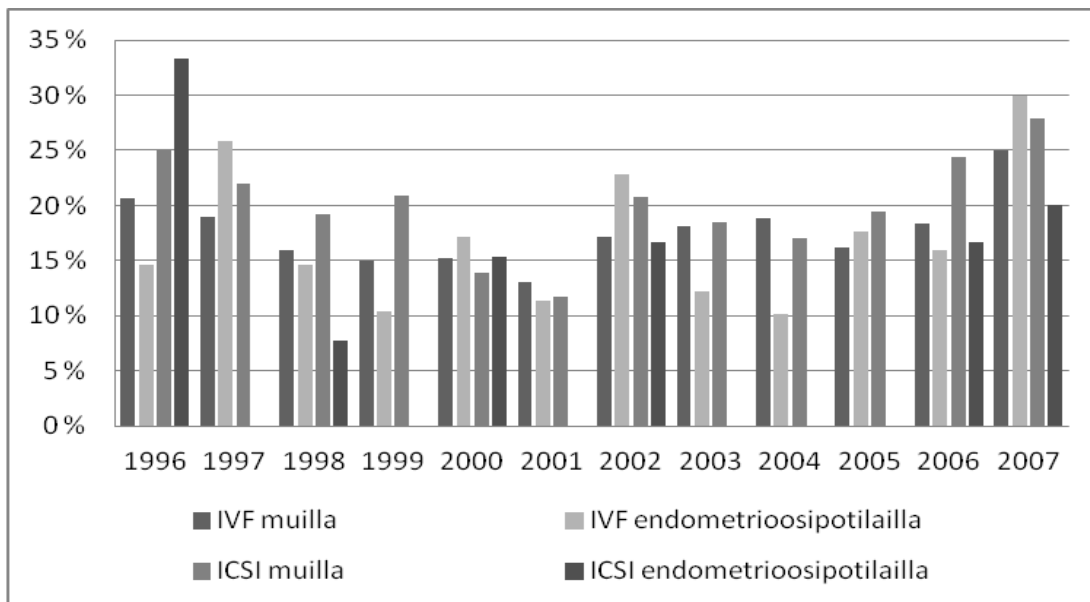
### 3.4 IVF- ja ICSI-hoitojen lopputulosten vertailu

Tutkimuksessa haluttiin selvittää, onko IVF- ja ICSI-hoitojen välillä eroa, kun tarkastellaan hoitojen lopputulosta. Vuosina 1996–2007 IVF-hoitoa sai yhteensä 3 723 (65,8 %) potilasta ja ICSI-hoitoa 1 935 (34,2 %). Endometrioosia sairastavilla 668 (84,1 %) sai IVF-hoidon ja 126 (15,9 %) ICSI-hoidon, joten tässä ryhmässä IVF-hoito oli huomattavasti käytetympi. Taulukossa 2 on hoitoa saaneiden lukumäärät sekä keskimääräiset onnistumisprosentit.

Taulukko 2. Hoidon saaneiden potilaiden lukumäärät ja keskimääräiset onnistumisprosentit.

		Endometrioosi- potilaat	Muut potilaat
IVF	Hoidon saaneet	668	3055
	Toivottu lopputulos	113 (16,9 %)	539 (17,6 %)
ICSI	Hoidon saaneet	126	1809
	Toivottu lopputulos	13 (10,3 %)	361 (20,0 %)

IVF- ja ICSI-hoidon saaneista toivottuun lopputulokseen päätyneiden osuutta verrattiin endometrioosia sairastavien ja muiden hedelmättömyyshoitoa saaneiden kesken. Nämä tulokset ovat esitetty kaaviossa 3.



Kaavio 3. Toivotun lopputuloksen saavuttaneiden osuuksien erot IVF- ja ICSI-hoidoilla endometrioosia sairastavien ja muiden potilaiden välillä.

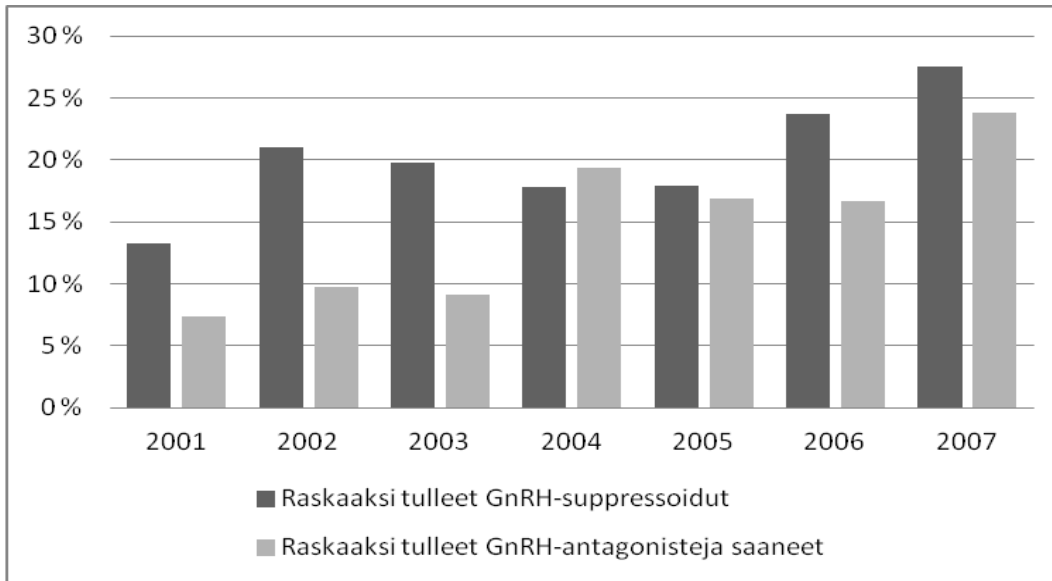
Kun tarkastellaan ryhmää, missä ovat IVF-hoidon saaneet muuta kuin endometrioosia sairastavat potilaat, heistä keskimäärin 17,6 % (13,1–25,0 %) tuli raskaaksi. Endometrioosia sairastavista IVF-hoidetuista keskimäärin 16,9 % (10,2–29,9 %) saavutti toivotun lopputuloksen. Näin ollen IVF-hoidolla saadaan lähes yhtä suuri onnistumisprosentti kummassakin ryhmässä. Vuodesta 2002 eteenpäin muiden kuin endometrioosia sairastavien onnistumisprosentti IVF-hoidolla on kasvusuunnassa. Myös endometrioosipotilaiden kohdalla onnistumisprosentti on keskimääräistä parempi vuosina 2005–2007. Niistä, jotka saivat ICSI-hoidon ja joilla oli muu hedelmättömyyden syy kuin endometrioosi, keskimäärin 20,0 % (11,7–27,9 %) saavutti toivotun lopputuloksen. Tässä

ryhmässä ei ole havaittavissa selkeää trendiä hoitotuloksissa. Endometriosisipotilailla toivotun lopputuloksen saavuttaneiden osuus oli 10,3 % vaihteluvälin ollessa suuri 0–33,3 %. Hajonta onnistumisprosentissa on suuri, mutta keskimäärin ICSI-hoidon onnistuminen endometriosisipotilailla on huonompaa kuin muilla hedelmättömyydestä kärsivillä.

### **3.5 Keinohedelmöityshoidon yhteydessä annetun hormonistimulaation vaikutus lopputulokseen**

Vuosina 1996–2000 hormonistimulaatiovaihtoehtoina olivat lyhyt GnRH-agonistiprotokolla tai GnRH-suppressioprotokolla. Lyhyen GnRH-agonistien käyttö oli hyvin vähäistä (n=98) ja väheni voimakkaasti viimeisinä tarkasteltuina vuosina. Lyhyellä GnRH-agonistilla hoidetuista 11 (11,2 %) tuli raskaaksi ja heistä yksi oli endometriosisia sairastava. Lyhyellä GnRH-agonistilla hoidetut jätettiin tulosten tarkasteluissa pois, koska pienien vuosittaisten tapausmäärien takia yksittäiset halutun lopputuloksen saavuttaneet nostivat raskaaksi tulleiden osuudet suuriksi aiheuttaen tilastollisen harhan.

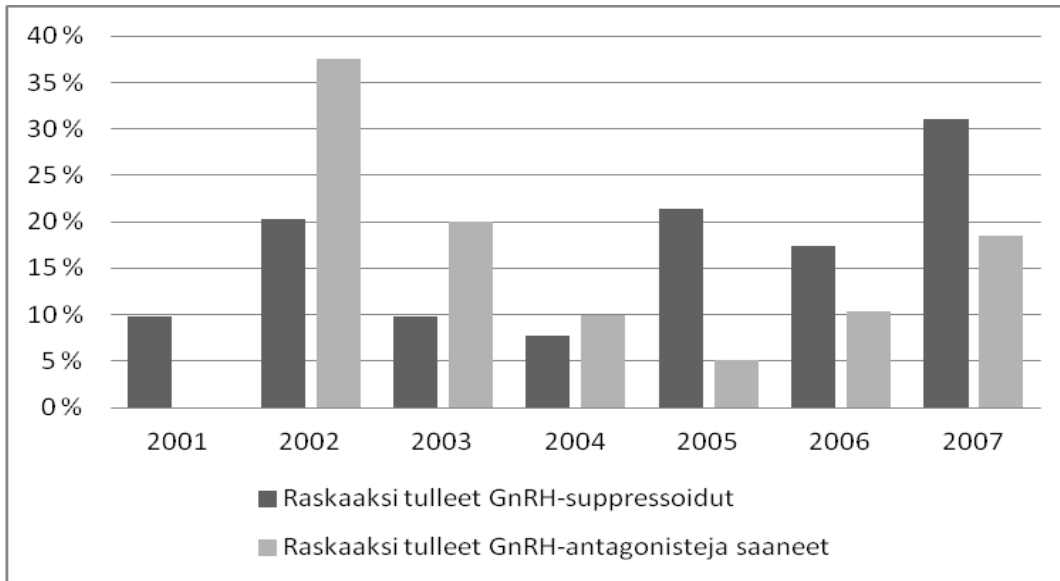
GnRH-suppressio- ja GnRH-antagonistiprotokollien vertailu oli mahdollista vuosien 2001–2007 osalta, sillä GnRH-antagonisti otettiin käyttöön vuonna 2001. Näiden vuosien aikana 2 476 (75,7 %) potilasta sai hormonistimulaationa GnRH-suppression ja 795 (24,3 %) GnRH-antagonistihoidon. Myös tämänkin tutkimuskysymyksen kohdalla vuoden 2008 potilastapaukset ovat jätetty pois puuttuvien tietojen takia. Kaaviossa 4 on esitetty raskaaksi tulleiden osuus samaa hormonistimulaatiota saaneiden kesken niillä, joilla hedelmättömyyden syy on muu kuin endometriosisi.



Kaavio 4. Raskaaksi tulleiden osuudet niillä, joilla hedelmättömyyden syy on muu kuin endometrioosi.

GnRH-suppressioprotokeollan saaneista keskimäärin 19,6 % (13,3–27,5 %) saavutti toivotun lopputuloksen. GnRH-antagonisteja saaneilla vastaava luku on 16,6 % (7,4–23,8 %). Näin ollen näyttäisi siltä, että GnRH-suppressoiduilla suurempi osa potilaista päätyy toivottuun lopputulokseen. GnRH-suppressoiduilla hoitotulokset ovat parantuneet kolmen viimeisen tarkastellun vuoden aikana. GnRH-antagonisteja saaneilla puolestaan tulokset ovat olleet noususuunnassa jo vuodesta 2004 lähtien.

Erikseen tarkasteltiin endometrioosia sairastavien ryhmää. Kaaviossa 5 on esitetty, kuinka suuri osuus kaikista samaa stimulaatiohoitoa saaneista tuli raskaaksi. Tässä on jälleen yhdistetty yhdeksi ryhmäksi ainoastaan endometrioosia sairastavat ja ne, joilla endometrioosin lisäksi on yksi tai useampi hedelmättömyyden syy.



Kaavio 5. Raskaaksi tulleiden osuus samaa hormonistimulaatiota saaneista endometrioosipotilaista.

GnRH-suppressoiduista endometrioosipotilaista keskimäärin 17,4 % (7,7–31,1 %) saavutti halutun lopputuloksen. GnRH-antagonisteja saaneilla tämä osuus on pienempi 11,9 % (0–37,5 %). Yksittäinen piikki sattui vuodelle 2002, jolloin GnRH-antagonistin saaneita endometrioosipotilaita oli 8 ja heistä 3 saavutti halutun lopputuloksen. GnRH-antagonisteja hormonistimulaationa saaneita endometrioosipotilaita oli 126, kun taas GnRH-suppression sai 413 tapausta. Trendiä GnRH-antagonistien saaneiden hoitotuloksissa on vaikea arvioida luotettavasti, sillä pienien potilasmäärien takia prosentiosuudet vaihtelevat melkoisesti. GnRH-suppressoiduilla puolestaan näyttäisi hoitotulosten parantuneen vuosina 2005–2007.

## 4 POHDINTA

### 4.1 Endometrioosipotilaiden määrän kehitys

Ennen tutkimuksen alkua ennakko-oletuksena oli, että endometriosipotilaiden määrä on vuosi vuodelta kasvanut ja että niitä potilaita, joilla on endometriosin lisäksi jokin toinen hedelmättömyyden syy, olisi enemmän kuin ainoastaan endometriosia sairastavia. Belgialaisen tutkimuksen aineistossa endometriosia sairastavien osuus selvitettiin hedelmättömyydestä kärsivien joukosta. Sairaus diagnosoitiin laparoskopialla, joka on kultainen standardi endometriosin diagnostiikassa. Esiintyvyydeksi saatiin 47 %. (3) Italialaistutkimuksessa 33 %:lla IVF-hoidon saaneista todettiin endometrioosi (7). Tämän tutkimuksen aineistossa keskimäärin 16,6 %:lla on endometrioosi ainoana tai yhtenä useammasta hedelmättömyyden syystä. Esiintyvyys on kirjallisuudessa arvioituja ja aiemmin tutkimuksissa saatuja lukuja merkittävästi pienempi. Endometriosin esiintyvyydestä suomalaisessa aineistossa ei ole tietoa entuudestaan. Se, onko endometriosin esiintyvyys Suomessa todella pienempi kuin muualla maailmassa vai onko sairaus alidiagnostisoitu Suomessa, vaatii lisätutkimuksia.

Endometriosipotilaiden määrä näyttää olevan kasvusuunnassa tämän aineiston perusteella, sillä vuoden 2005 jälkeen endometriosia esiintyi joka vuosi keskimääräistä enemmän. Tarkasteltaessa erikseen potilasryhmää, jossa hedelmättömyyden syynä on endometriosin lisäksi yksi tai useampi syy, vastaavaa kasvua potilasmäärässä ei ole havaittavissa. Näiden tapausten osuus on pysynyt lähes samassa, keskimäärin tasolla 4,9 %. Diagnostiikan kehittyminen ei tämän sairauden kohdalla selitä esiintyvyyden kasvua, vaan sairauden lisääntyminen on todellista. Esiintyvyyden kasvun syyt olisivat mielenkiintoisia tutkimuskysymyksiä. Endometriosin syntyyn vaikuttaa osaltaan geneettinen perimä, mutta myös ympäristön tekijöillä on vaikutusta asiaan. Olisiko siis mahdollista, että muuttuneet elinympäristömme tekijät vaikuttaisivat esiintyvyyden kasvuun?

#### **4.2 Keinohedelmöityshoitoa saaneiden keski-ikä ja siinä tapahtuneet muutokset**

Kaikkien keinohedelmöityshoitoa saaneiden keski-ikä vuosina 1996–2008 on 31,7 vuotta ja endometriosipotilailla 31,1 vuotta. Tarkastellut keski-ikäet ovat pysyneet samalla tasolla vuosina 1996–2008. Turkkilaisessa tutkimuksessa heidän hedelmättömyysklinikoiden endometriosipotilaiden keski-ikäksi saatiin 30,9 vuotta (8). Italialaistutkimuksessa puolestaan IVF-hoitoa saaneiden endometriosipotilaiden keski-ikä oli 31,8 vuotta (7). Tämän aineiston potilaiden keski-ikä on siis

samaa tasoa kuin aiemmissa tutkimuksissa. Yleisesti endometrioosipotilaat ovat pääasiassa alle 35-vuotiaita sairauden luonteesta ja estrogeeniriippuvuudesta johtuen (5).

Aineiston pohjalta saatuja tuloksia verrattiin Pohjoismaiden synnytystilastoihin, joiden mukaan vuosien 1996–2008 välillä suomalaisten synnyttäjien keski-ikä on noussut 29,7 vuodesta 30,1 vuoteen (9). Suomalaisten synnyttäjien keski-ikässä tapahtunutta noin puolen vuoden suuruista kasvua ei ole havaittavissa tässä aineistossa, sillä hedelmöityshoitoa saaneiden keski-ikä on pysynyt samalla tasolla. Synnyttäjien keski-ikä on lähenemässä hedelmöityshoitoa saaneiden keski-ikää. Todellisuudessa hedelmöityshoitoa saavien ikä synnytyshetkellä on korkeampi kuin muilla synnyttäjillä, sillä ikä on tilastoitu tässä tutkimuksessa hoidon aloitushetkellä eikä synnytyshetkellä. On kuitenkin mielenkiintoista, että tämän tutkimuksen perusteella vastaavanlaista ikäkehitystä ei ole havaittavissa. Näiden trendien seuraaminen olisi mielenkiintoista jatkossakin, kun yleisesti tiedetään äidin korkean iän olevan riskitekijä hedelmättömyydelle.

### **4.3 Keinohedelmöityshoidon onnistuminen**

Aiempien tutkimusten perusteella tiedetään, että endometrioosia sairastavilla IVF-hoidon onnistuminen on heikompaa kuin niillä, jotka eivät sairasta endometrioosia (2). Tässä tutkimuksessa keskimäärin 15,0 % endometrioosipotilaista saavutti toivotun lopputuloksen. Vastaava osuus muiden hedelmöityshoitoa saaneiden ryhmässä on 18,7 %. Tämän tutkimuksen perusteella onnistumistulokset endometrioosia sairastavien keskuudessa eivät ole merkittävästi huonompia verrattaessa kaikkiin hedelmöityshoitoa saaneisiin. Italialaistutkimuksessa keinohedelmöityshoitoa saaneista endometrioosipotilaista synnytykseen päätyi 4,4 % tapauksista ja vertailuryhmässä, joilla hedelmättömyyden syy oli muu kuin endometrioosi, vastaava luku oli 16,9 %. Näihin tuloksiin oli päädytty laskemalla synnytykseen päätyneiden raskauksien osuudet kaikista aloitetuista hoidoista. Kyseisessä tutkimuksessa siis endometrioosipotilaiden hedelmöityshoidot päättyivät neljä kertaa epätodennäköisemmin synnytykseen verrattuna muihin klinikan asiakkaisiin. (10)

Kanadalaistutkimuksessa, jossa selvitettiin endometrioosin vaikeusasteen vaikutusta IVF-hoidon tuloksiin, kaikista endometrioosia sairastavista ja IVF-hoidetuista 32,5 % päätyi synnytykseen ja



vertailuryhmässä vastaava luku oli 31,8 % (11). Nämä tulokset olivat merkittävästi parempia kuin tässä tai aiemmin mainitussa italialaisten tutkimuksessa, mutta tulokset olivat laskettu vain niistä hoidoista, joissa päästiin alkioden siirtoon, eikä kaikista hoidoista. Siksi tulokset eivät ole täysin vertailukelpoisia, mutta antavat samanlaista näyttöä kuin tässä tutkimuksessa siitä, että endometrioosia sairastavien ja muiden hedelmättömyyshoitajien saaneiden välillä ei onnistumistuloksissa ole suurta eroa.

Yleisesti tiedetään, että lievimmissä endometrioositapauksissa hoito todennäköisemmin onnistuu. Tässä tutkimuksessa ei eritelty endometrioosia sairastavia sairauden vaikeusasteen mukaan eli myös vaikeimmat tautimuodot ovat mukana laskelmissa. Lisäksi mukana on tapaukset, joilla endometriosisin lisäksi on muitakin hedelmättömyyden syitä. Nämä asiat huomioiden on yllättävää, että endometriosisipotilaiden hoitotulokset ovat niinkin lähellä muiden hedelmöityshoitoa saaneiden tuloksia. Ei siis voida sanoa, että endometrioosi merkittävästi huonontaa hoidon onnistumisen todennäköisyyttä verrattuna muihin hedelmättömyydestä kärsiviin.

#### **4.4 IVF- vai ICSI-hoito?**

Niistä, joilla hedelmättömyyden syy ei ole endometrioosi, 65,8 % sai IVF-hoidon ja loput ICSI-hoidon. IVF-hoidon saaneista raskaaksi tuli 17,6 % ja ICSI-hoidolla puolestaan 20,0 %. Hoitojen välinen ero toivottua lopputulosta tarkastellessa on pieni, mutta tämän tutkimuksen perusteella on todennäköisempää saavuttaa haluttu lopputulos ICSI-hoidolla niiden kohdalla, jotka eivät sairasta endometrioosia. Kun taas tarkastellaan endometrioosia sairastavia, heistä suurin osa 84,1 % sai IVF-hoidon. Hoitotuloksissa onkin jo suurempi ero, sillä IVF-hoidon saaneista 16,9 % saavutti toivotun lopputuloksen, kun taas ICSI-hoidon saaneilla tämä luku on 10,3 %. Italialaistutkimuksessa kaikista aloitetuista IVF-hoidoista endometriosisipotilailla 20 %:lla raskaus päättyi synnytykseen (7). Tulos on samaa tasoa, mitä tässä tutkimuksessa havaittiin. Kun verrataan endometriosisipotilaiden tuloksia muihin hedelmättömyydestä kärsivien tuloksiin, ei ero onnistumisprosentissa ole suuri IVF-hoidon saaneilla tämän tutkimuksen perusteella. Aiemmin on yhdessä tutkimuksessa osoitettu, että verrattaessa endometrioosia sairastavia niihin, joilla ei ole endometrioosia, IVF- ja ICSI-hoidolla on kolme kertaa

epätodennäköisempää tulla raskaaksi ja neljä kertaa epätodennäköisempää, että raskaus johtaisi synnytykseen (10). Tässä tutkimuksessa näin suuria eroja hoitojen onnistumisessa eri potilasryhmien välille ei saatu.

Tämän tutkimuksen perusteella niillä, joilla hedelmättömyyden syy on muu kuin endometrioosi, näyttäisi ICSI-hoidolla todennäköisemmin saavutettavan toivottu lopputulos. Endometrioosipotilailla tilanne on päinvastainen, sillä heillä IVF-hoidolla saavutettaisiin todennäköisemmin toivottu lopputulos. Tosin niillä endometrioosipotilailla, joilla hoitomuodoksi tässä aineistossa on valittu ICSI, hedelmättömyyteen oli myös muita syitä, pääasiassa miehestä johtuva lapsettomuus. Näiden hoitojen huonommat tulokset heijastavat sitä, että moniongelmaisen potilaan raskausennuste on huonompi millä tahansa hoitomenetelmällä. Yleisesti ottaen endometrioosipotilaiden keinohedelmöityshoidossa ei ole suurta merkitystä sillä, valitaanko IVF- vai ICSI-hoito, sillä ongelmana tässä potilasryhmässä on huono alkioden laatu ja heikko alkion kiinnittyminen kohtuun. Näihin asioihin keinohedelmöityshoidolla ei pystytä vaikuttamaan. Täytyy myös huomioda, että täysin perusteellisesti ei tässä tutkimuksessa IVF- ja ICSI-hoidon onnistumista pystytä arvioimaan, koska tutkimus rajattiin niin, että lopputuloksena tarkastelimme ainoastaan raskauksia, jotka päättyivät synnytykseen. Onnistuneesti hedelmöityneet ja kiinnittyneet alkiot voidaan laskea myös onnistuneeksi hedelmöityshoidon tulokseksi. Mikäli tämän jälkeen raskaus on päättynyt keskenmenoon, tässä tutkimuksessa se on katsottu ei-toivotuksi lopputulokseksi, vaikka käytetty hedelmöityshoito ei vaikuta keskenmenoon tapahtumiseen. Keinohedelmöityshoitojen tuloksia pystytään vertailemaan kokonaisvaltaisesti, kun hoitotuloksina otetaan huomioon muitakin hedelmöitymisen vaiheita eikä seurata ainoastaan synnytykseen päätyneiden raskauksien lukumäärää.

#### **4.5 Hormonistimulaation vaikutus lopputulokseen**

Lyhyen GnRH-agonistin käyttö hormonistimulaationa tässä aineistossa oli hyvin vähäistä, joten se jätettiin tulosten tarkasteluissa kokonaan pois. Hormonihoitoina verrattiin GnRH-suppressio- ja GnRH-antagonistiprotokollaa. Kun tutkittiin toivotun lopputuloksen saavuttaneiden osuutta samaa hormonistimulaatiota saaneiden kesken niillä, joilla hedelmättömyyden syy oli muu kuin

endometrioosi, GnRH-suppressoiduista 19,6 % ja GnRH-antagonisteja saaneista 16,6 % tuli raskaaksi. Näin tarkastellen hormonistimulaatioiden välillä on pieni ero ja tässä ryhmässä GnRH-suppressoiduilla näyttäisi olevan suurempi todennäköisyys saavuttaa toivottu lopputulos.

Kun tutkittiin endometrioosia sairastavien joukkoa, heillä GnRH-suppressoiduista keskimäärin 17,4 % saavutti halutun lopputuloksen ja GnRH-antagonisteja saaneilla vastaava luku oli 11,9 %. Tässä potilasryhmässä hormonistimulaatioiden välillä on suurempi ero vertailla tuloksia toivotun lopputuloksen kannalta. Turkkilaisessa tutkimuksessa selviteltiin eri hormonistimulaation vaikutusta haluttuun lopputulokseen. Heidän tutkimuksessa GnRH-suppressoiduilla synnytykseen päätyneiden raskauksien osuus kaikista aloitetuista hoidoista endometrioosipotilailla oli 31,9 % ja GnRH-antagonisteja saaneilla vastaava luku oli 26,6 %. (8) Raskaaksi tulleiden osuudet olivat merkittävästi suurempia kuin tässä tutkimuksessa. Heidän tutkimuksessa GnRH-suppressoidut tulivat todennäköisemmin raskaaksi ja ero näiden hormonistimulaatioiden välillä lopputulosta tarkastellessa oli samaa luokkaa kuin tässä tutkimuksessa.

#### **4.6 Virhelähteet ja aineiston arviointi**

Alkuperäisestä aineistosta kerättiin tarpeelliset tiedot ja nämä analysoitiin melko yksinkertaisilla menetelmillä. Mahdolliset virheet ovat saattaneet tulla tietojen keräämisen ja tallettamisen yhteydessä. Eri tutkimuskysymyksen kohdalla aineisto käytiin läpi ja ne tapaukset, joissa oli puutteelliset tiedot, poistettiin. Aineiston käsittelyn yhteydessä on myös saattanut tapahtua inhimillisiä virheitä esimerkiksi siirrettäessä tietoja alkuperäisestä aineistosta uusiin taulukkoihin. Systemaattisia virheitä ei tutkimuksessa tapahtunut. Koska aineisto käsiteltiin yksinkertaisilla tilastollisilla menetelmillä, tulokset ovat myös helposti tarkastettavissa paikkansapitäviksi.

Alkuperäisessä aineistossa oli kaiken kaikkiaan paljon potilaita. Tutkimuskysymyksiä varten aineistoa rajattiin, jolloin yksittäisten kysymysten kohdalla potilasmäärät pienenevät ja tällöin tulokset eivät olleet enää tilastollisesti merkittäviä. Aineiston keräämistä jatketaan kuitenkin edelleen, joten vuosien

kuluessa saadaan hyvinkin kattava aineisto keinohedelmöityshoidoista. Taulukointia ovat tehneet eri henkilöt, koska aineistoa on kerätty jo vuodesta 1996 saakka. Tämän takia tietoja on taulukoitu eri tavoilla. Yhtenäiset käytännöt ja tarkat merkintäohjeet olisivat hyödyksi tulevissa tutkimuksissa, jotka koskevat tätä aineistoa.

Tarkasteltaessa tämän tutkimuksen tuloksia on huomioitava, että niiden tutkimuskysymysten kohdalla, joissa vertailtiin hoidon lopputulosta, vuoden 2007 tulokset ovat selvästi parempia kuin edeltävien vuosien. Tällöin on huomioitava, että vuoden 2007 loppuvuoden hoitotuloksista ei ollut tietoa siinä vaiheessa, kun aineiston keräys lopetettiin, joten sillä hetkellä meneillä olleet raskaudet laskettiin toivotuiksi lopputuloksiksi.

#### **4.7 Yhteenveto**

Tutkimuksessa onnistuttiin osoittamaan, että endometrioosipotilaiden määrä on todella vuosien aikana kasvanut. Kasvu on selkeintä viimeisten kolmen tarkastellun vuoden aikana. Tämän tutkimuksen perusteella herääkin lisäkysymys, joka vaatii lisätutkimuksia: minkä takia endometrioosi lisääntyy? Endometrioosin esiintyvyys tässä aineistossa yllätti, sillä se oli selkeästi pienempi, mitä aiemmissa tutkimuksissa on mainittu. Endometrioosin esiintyvyydestä suomalaisessa aineistossa ei tosin ole aiempia vertailuarvoja, joten jää epäselväksi, onko Suomessa endometrioosin esiintyvyys muita maita pienempi. Yllättävää oli myös se, että hedelmöityshoitoa saaneiden keski-ikässä ei ole tapahtunut nousua kuten verrattaessa suomalaisten synnyttäjien keski-ikään. Yleisesti tiedetään kuitenkin synnyttäjien keski-ään olleen jo pidempään noususuunnassa, mutta hedelmöityshoitoa saaneiden keskuudessa tätä ilmiötä ei ole havaittavissa.

Endometrioosi tiedetään heikentävän hedelmällisyyttä. Tässä tutkimuksessa ei eritelty endometrioosia sairastavia taudin vaikeusasteen mukaan, vaan hedelmöityshoitojen lopputuloksien vertailussa olivat mukana vaikeaaakin tautimuotoa sairastavat sekä ne, joilla endometrioosin lisäksi on yksi tai useampi muu syy hedelmättömyyteen. Tämän takia olisi voinut olettaa toivotun lopputuloksen saavuttaneiden

osuuden olevan tässä ryhmässä jopa merkittävästi pienempi kuin muilla hedelmättömyydestä kärsivillä tässä aineistossa. Näin ei kuitenkaan ollut, vaan endometrioosipotilaiden onnistumisprosentit olivat vain hieman pienempiä verrattaessa muihin. Jatkossa olisi mielenkiintoista vielä tarkemmin selvittää, miten endometrioosin eri vaikeusasteet vaikuttavat raskaaksi tulemisen todennäköisyyteen.

Tutkimuksessa haluttiin myös selvittää, miten lopputulokseen vaikuttaa se, mitä hedelmöityshoitoa ja hormonistimulaatiota potilas on saanut. Tämän tutkimuksen perusteella endometrioosipotilailla toivottuun lopputulokseen päästään todennäköisemmin IVF-hoidolla kuin ICSI-hoidolla johtuen jälkimmäisen hoidon saaneiden moniongelmaisesta hedelmättömyydestä. Hormonistimulaatioita verrattaessa GnRH-suppressiota saaneista suurempi osa saavutti toivotun lopputuloksen sekä endometrioosipotilailla että muilla hedelmättömyydestä kärsivillä. Aineistoa tarkastellessa suurin osa keinohedelmöityshoidoista oli IVF-hoitoja ja stimulaatioista vastaavasti GnRH-suppressiota saaneita. Tutkimuksessa todistettiin, että tähän mennessä eniten käytetyt menetelmät ovat myös olleet tehokkaimpia. Tämä havainto korostuu etenkin tarkasteltaessa endometrioosia sairastavia. Hedelmöityshoitomuoto ja stimulaatio harkitaan tapauskohtaisesti ja valintaan vaikuttaa hedelmöityshoitoa saavan pariskunnan kokonaistilanne. Tästä tutkimuksesta saadun tiedon valossa voidaan kuitenkin sanoa, että tilastollisesti etenkin endometrioosia sairastavien kohdalla toivotun lopputuloksen saavuttaa todennäköisemmin GnRH-suppressiota saaneet ja IVF-hoidon läpikäyneet.

## LÄHDELUETTELO

1. Härkki P.: ”Endometrioosi”. Lääkäriin käsikirja 10.8.2010
2. Dechaud H., Dechanet C., Brunet C., Reyftmann L., Hamamah S., Hedon B.: "Endometriosis and in vitro fertilisation: A review". *Gynecological Endocrinology*, November 2009;25(11)
3. Meuleman C., Vandenabeele B., Fieuws S., Spiessens C., Timmerman D., D’Hooghe T. : ”High prevalence of endometriosis in infertile women with normal ovulation and normospermic partners”. *Fertility and Sterility*. 2008 Aug 4.
4. . Zikopoulos K., Kolibianakis E., Devroey P. : "Ovarian stimulation for in vitro fertilization in patients with endometriosis" *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 2004:83
5. Ylikorkala O. ja Kauppila A. (toim.) *Duodecim* 2004: Naistentaudit ja synnytykset
6. Tiitinen A.: "Miehen lapsettomuus". Lääkärikirja *Duodecim* 19.10.2011
7. Somigliana E., Daguati R., Vercellini P., Barbara G., Benaglia L., Crosignani P. : "The use and effectiveness of in vitro fertilization in women with endometriosis: The surgeon’s perspective" *Fertility and Sterility*, 2008 April 2
8. Papuccu R., Onalan G., Kaya C.: "GnRH agonist and antagonist protocols for stage I-II endometriosis and endometrioma in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles". *Fertility and Sterility*. 2007 Oct 4
9. Pohjoismaiset synnytystilastot. Saatavissa  
[http://www.thl.fi/fi\\_FI/web/fi/tilastot/aiheittain/seliterveys/synnytykset/pohjoismaiset\\_perinataalitulastot](http://www.thl.fi/fi_FI/web/fi/tilastot/aiheittain/seliterveys/synnytykset/pohjoismaiset_perinataalitulastot)
10. Somigliana E., Arnoldi M., Benaglia L., Iemmello R., Nicolosi A., Ragni G. : "IVF-ICSI outcome in women operated on for bilateral endometriomas" *Human reproduction* Vol.23, No. 7
11. Al-Fadhli R., Kelly S., Tulandi T., Tan S.: "effects of different stages of endometriosis on the outcome of in vitro fertilization" *Journal of obstetrics and gynaecology Canada* October 2006; 28(10)
12. Tiitinen A.: ”Koeputkihedelmöitys”. Lääkärikirja *Duodecim* 25.8.2008
13. Hippeläinen M.: ”Endometrioosi”. *Duodecim* 2001;117(7):703-711