# Hedelmöityshoito

Lääkärikirja Duodecim 22.9.2022

Naistentautien ja synnytysten erikoislääkäri Aila Tiitinen



- Milloin koeputkihedelmöitystä käytetään?
- Hormonihoito
- Munarakkulapunktio
- Munasolujen ja alkioiden viljely
- Alkion siirto
- Alkion pakastus
- Hoidon tulokset
- Kirjallisuutta

#### Keskeistä

- Hedelmöityshoidot tarkoittavat hoitoja, joissa sukusoluja (munasoluja tai siittiöitä) käsitellään elimistön ulkopuolella laboratoriossa.
- Suomessa nais-miespareilla, naispareilla ja yksin lasta toivovillä naisilla on oikeus saada hedelmöityshoitoa.
- Koeputkihedelmöitystä (in vitro fertilisaatio, IVF) joko omilla tai luovutetuilla sukusoluilla voidaan käyttää lähes kaikista syistä johtuvassa lapsettomuudessa.
- Siittiön mikroinjektiosta munasoluun (intracytoplasmic sperm injection, ICSI) on viime vuosien aikana kehittynyt tärkein miehestä johtuvan lapsettomuuden hoito.
- Alkioiden pakastus on tärkeä osa koeputkihedelmöitystä.
- Hedelmöityshoitolaki ja kudoslaki säätelevät hedelmöityshoitojen toteutusta.

Hedelmöityshoito tarkoittaa sekä koeputkihedelmöitys- että inseminaatiohoitoja. Vuonna 2020 aloitettiin noin 12800 hedelmöityshoitoa; näistä koeputkihedelmöityshoitoja oli noin 9000. Koeputkihedelmöityshoidoista syntyi yhteensä 1 972 lasta. Koronaepidemia vähensi hoitojen määrää (hoidot keskeytettiin keväällä 2020 joksikin aikaa). .Vuoden 2021 ennakkotietojen mukaan määrä näyttää kuitenkin palanneen aikaisemmalle tasolle. Hedelmöityshoidoista noin puolet toteutetaan nykyisin julkisen terveydenhuollon puitteissa. Luovutettujen sukusolujen käyttö hedelmöityshoidoissa on käynnistynyt yliopistollisten sairaaloiden lapsettomuusklinikoissa vuoden 2020 alussa.

### Milloin koeputkihedelmöitystä käytetään?

Koeputkihedelmöitystä voidaan käyttää lähes kaikissa lapsettomuustilanteissa, vaikka alun perin hoito kehitettiin niitä pareja varten, joiden hedelmättömyyden syynä oli munanjohtimien tukos. Nykyisin IVF-hoidossa on yhtä paljon munanjohdinvauriosta, endometrioosista, miehestä johtuvasta ja selittämättömästä lapsettomuudesta kärsiviä. Koeputkihedelmöityksen yhteydessä voidaan käyttää luovutettuja munasoluja, luovutettuja siittiöitä tai luovutettuja alkioita. Sijaissynnytys ei ole nykyisen lain aikana mahdollista.

### Hormonihoito

Koeputkihedelmöityksen hormonihoito on monivaiheista, sillä siinä käytetään useaa eri hormonivalmistetta erityisten hoitokaavioiden mukaisesti. Hormonihoidolla pystytään stimuloimaan munasarjoja niin, että ne tuottavat useampia munasoluja kerrallaan. Tavoitteena on, että hedelmöitymisen jälkeen olisi käytettävissä useampia hyvänlaatuisia alkioita. Näistä paras voidaan siirtää kohtuun, ja tämän lisäksi mahdolliset muut alkiot voidaan pakastaa myöhempää käyttöä varten.

Varsinainen munarakkuloiden kypsytyshoito toteutetaan ihon alle päivittäin pistettävien aivolisäkehormonivalmisteiden (gonadotropiinien) avulla. Hormonihoidon tehoa seurataan ultraäänitutkimuksen avulla; joskus mitataan lisäksi veren estrogeenitasoja. Näiden tietojen avulla määritetään tarvittavat lääkeannokset. Vaihtoehtoisesti aloitetaan hoito viikon ajan vaikuttavalla pitkävaikutteisella pistoksella, ja jatketaan tarpeen mukaan päivittäisillä pistoksilla.

Gonadotropiinien lisäksi käytetään toista hormonivalmistetta, jota kutsutaan GnRH-analogiksi. Sen tärkein vaikutus on estää munarakkuloiden ennenaikainen puhkeaminen. Niin sanotussa lyhyessä lääkekaaviossa hoito alkaa suoraan munarakkuloiden kypsytyksellä. Noin viikon kuluttua lisätään rinnalle päivittäinen pistos toista hormonivalmistetta, GnRH-antagonistia. Tämän hoitovaihtoehdon etu on lääkehoidon lyhyempi kesto, mutta hoitokierrot eivät ole yhtä helposti ohjelmoitavissa kuin pitkässä hoitokaavassa. Lyhyttä hoitokaavaa käytetään nykyään eniten.

Niin sanotussa pitkässä lääkehoidossa gonadotropiinihoitoa edeltää kahden viikon pituinen GnRH-analogilääkitys, joka käytetään nenäsumutteena, pistoksena tai ihon alaisena kapselina. Agonistihoito aiheuttaa naiselle väliaikaisesti munasarjojen "lepotilan", joka oireiltaan muistuttaa vaihdevuosien kaltaista tilaa. Siihen saattaa liittyä haittavaikutuksena päänsärkyä, hikoilua ja kuumia aaltoja. Munasolujen keräyshetki voidaan ajoittaa tarkemmin tällä hoitokaavalla. GnRH-lääkitys jatkuu munarakkuloiden kypsytyshoidon ajan, jolloin se estää munasolujen ennenaikaisen kypsymisen ja munarakkuloiden puhkeamisen ennen munasolujen keräyshetkeä. Hoitotuloksissa pitkän ja lyhyen hoitokaavan välillä ei ole oleellista eroa, mutta lyhyellä hoitokaavalla on hyperstimulaatio-oireyhtymän riski pienempi.

Hormonihoito on hyvin yksilöllinen sekä annosten että hoidon pituuden suhteen, mutta yleensä lääkitystä jatketaan noin 9–12 päivän ajan. Kun suurimmat munarakkulat ovat läpimitaltaan yli 17 mm, annetaan munasolujen lopullisen kypsymisen laukaiseva hCG-pistos (ns. irrotuspiikki).

### Munarakkulapunktio

Munasolut kerätään noin 36 tuntia viimeisestä hormonipistoksesta (irrotuspiikistä). Toimenpiteen yhteydessä annetaan laskimonsisäinen rauhoittava lääke ja kipulääkitys. Toinen vaihtoehto on käyttää paikallispuudutusta. Munasolujen keräys tapahtuu käyttämällä ultraääniohjattua punktiota, jossa neula viedään emättimen seinämän läpi suoraan munarakkuloihin. Munarakkulat imetään tyhjiksi, jolloin munasolut saadaan talteen munarakkulanesteen mukana. Toimenpidettä seuraa parin tunnin seuranta poliklinikalla.

## Munasolujen ja alkioiden viljely

Punktion jälkeen etsitään mikroskoopin avulla kypsät munasolut, jotka siirretään edelleen viljelymaljalla olevan kudosviljelynesteeseen. Maljaa säilytetään kudosviljelykaapissa lämpötilaltaan ja happipitoisuudeltaan elimistöä vastaavissa olosuhteissa. Samanaikaisesti valmistellaan ja tutkitaan miehen siemenneste. Parhaiten liikkuvat siittiöt erotellaan laboratoriossa (ns. siemennesteen pesu). Hedelmöitystä varten viljelymaljalle lisätään keskimäärin 200 000 siittiötä munasolua kohti.

Punktiota seuraavana päivänä tarkistetaan, miten monta munasolua on hedelmöitynyt. Kaikki munasolut eivät kuitenkaan hedelmöity tai jatka kehittymistään alkiovaiheen alkua pidemmälle. 48 tuntia keräyksestä hedelmöityneet munasolut ovat jakautuneet kahdesti ja muodostavat neljäsoluisia alkioita. Alkionsiirto voi tapahtua jo tässä vaiheessa, tai alkioita voidaan vielä viljellä pidempään. Alkio on 5. tai 6. päivänä punktiosta niin sanotussa blastokystavaiheessa, ja viimeistään tässä vaiheessa alkio siirretään. Paras alkio valitaan siirtoon, muut pakastetaan.

Munasolun mikroinjektiota käytetään, jos siittiöitä on kovin vähän ja ne ovat huonosti liikkuvia. Mikroinjektiossa yksi ainoa siittiö ruiskutetaan suoraan munasolun sisään ohuella lasineulalla. Mikroinjektiota voidaan käyttää myös, jos aiemmassa koeputkihedelmöityksessä munasolut eivät ole maljalla hedelmöityneet lainkaan. Vaikka siemennesteestä ei löytyisi yhtään siittiötä esimerkiksi siemenjohtimien tukoksen vuoksi, on raskauksia aikaansaatu käyttämällä hedelmöityksessä suoraan kiveksestä tai lisäkiveksestä kerättyjä siittiöitä.

#### Alkion siirto

Alkioiden siirto on kivuton toimenpide eikä edellytä lääkitystä tai poliklinikkaseurantaa. Yksi tai poikkeuksellisesti kaksi alkiota siirretään kohtuun ohuen, pehmeän katetrin avulla. Toimenpidettä seurataan ultraäänianturin avulla vatsanpeitteiden päältä virtsarakon ollessa täysi. Alkion siirron jälkeen käytetään keltarauhashormonitukihoitoa tabletteina suun tai emättimen kautta annosteltuna.

### Alkion pakastus

Koeputkihedelmöityshoidon tuloksena saadaan noin 60–70 %:ssa kierroista useita alkioita, joista vain yksi siirretään kohtuun. Jäljelle jääneet hyvälaatuiset alkiot voidaan pakastaa tulevaa käyttöä varten. Alkioiden pakastus on tärkeä osa koeputkihedelmöitystä, sillä sen avulla hoito on saatu turvallisemmaksi ja tehokkaammaksi.

Alkioiden jäädyttäminen tapahtuu asteittain tarkoitusta varten suunnitellussa laitteessa, kunnes säilytyslämpötila on saavutettu. Uudempi menetelmä on nopea alkion pakastus, ns. vitrifikaatio, joka on korvannut vanhemman ns. hitaan pakastusmenetelmän. Vitrifikaatio soveltuu sekä munasolujen että alkion pakastukseen riippumatta alkion jakautumisvaiheesta. Alkioita säilytetään syväjäädytettynä nestetypessä –196 °C:n lämpötilassa. Nykymenetelmillä noin 90 % alkioista on siirtokelpoisia sulatuksen jälkeen. Alkioiden säilytysaika ei vaikuta niiden laatuun sulatuksen jälkeen. Alkion kannalta ratkaisevat vaiheet ovat itse pakastus ja sulatus.

Alkiot voidaan siirtää omassa normaalissa kuukautiskierrossa ilman hormonivalmisteita, jos kierto on säännöllinen. Tarvittaessa voidaan käyttää munarakkulakypsytyshoitoa, esim. letrotsolia. Oikea ajankohta määritetään virtsakokeen (LH-testi) avulla. Alkion sulatuksen ajankohta määräytyy alkion iän mukaan; tavallisesti siirto on noin 3–5 vrk ovulaation (munasolun irtoamisajankohta) jälkeen. Kierron jälkipuolella käytetään yleensä emättimen kautta annosteltavaa keltarauhashormonia kahden viikon ajan. Suun kautta käytettävää keltarauhashormonia (dydrogesteroni) voi harkita vaihtoehtona. Jos oma kierto ei ole säännöllinen eikä munarakkulan kypsytys lääkehoidolla onnistu, käytetään korvaavaa hormonihoitoa. Jos lääkityskierrossa alkaa raskaus, hormonihoito voidaan lopettaa vasta 8.–9. raskausviikon jälkeen.

#### Hoidon tulokset

Koeputkihedelmöityksen (IVF) ja mikroinjektiohoidon (ICSI) tuloksiin vaikuttavat naisen ikä, hoidon aihe, aiempi hedelmällisyys ja hoitokertojen määrä. Alle 38-vuotiaalla raskauden todennäköisyys on 25–40 % hoitokiertoa kohti, ja synnytykseen päästään 20–35 %:ssa hoitokierroista. Yhden alkion siirtoon siirtymisen ansiosta vuonna 2020koeputkihedelmöityshoidoista seuranneista raskauksista noin 2 % oli monisikiöisiä,

kun vielä vuonna 1993 vastaava osuus oli 27 %.

Kun yhdellä lääkehoitokierrolla saadaan useampia alkioita, voidaan pakastuksen avulla päästä useampiin alkionsiirtokertoihin ja näin raskauden todennäköisyys kasvaa. Kolmen alkionsiirron jälkeen jo yli puolet pareista on saanut ainakin yhden lapsen. Suomessa noin puolet koeputkihedelmöityksessä alkunsa saaneista lapsista syntyy pakastetun alkion siirron jälkeen.

Hedelmöityshoitojen avulla syntyvien lasten terveyttä seurataan monissa tutkimuksissa. Koeputkihedelmöityshoidot ovat tehokkain keino hoitaa lapsettomuutta, ja hoidot näyttävät yleensä olevan turvallisia niin tulevan äidin kuin syntyvän lapsenkin kannalta. Monisikiöraskauksien vähentyminen on johtanut koeputkihedelmöityksestä syntyneiden lasten parempaan terveyteen. Hoitoihin liittyy kuitenkin hieman suurentunut ennenaikaisen synnytyksen, sikiön pienipainoisuuden ja rakennepoikkeavuuksien riski. Tämä voisi liittyä käytettyihin hormonihoitoihin tai alkioiden viljelymenetelmiin. Monet tutkimukset viittaavat kuitenkin siihen, että merkittävimmät erot liittyvät niihin naisen tai miehen ominaisuuksiin, jotka ovat aiheuttaneet hedelmättömyyttä.

THL ylläpitää tilastoja Suomessa toteutettavista hoidoista ja niiden tuloksista.

Artikkelin tunnus: dlk00870 (021.074) © 2023 Kustannus Oy Duodecim