

Endometrioosiga seotud viljatus – lõplikke vastuseid veel ei ole

Kadri Matt – TÜ naistekliinik

Võtmesõnad: endometrioos, viljatus, diagnostika, medikamentoosne ravi, kirurgiline ravi

Endometrioosiga patsientide sagedasemad kaebused – vaagna valu ja viljatus – on mittespetsiifilised. Gynecoloogilisel läbivaatusel on leitav väikevaagna elundite/uterosakraalligamentide valulikkus ja pinge, piiratud liikuvusega emakas või suurenenud munasari(-sarjad). Korrektsed mitteinvasiivsed testid haiguse diagnoosimiseks puuduvad, lõpliku diagnoosi annab visuaalne leid operatsioonil koos histoloogilise uuringuga. Kirurgiline ja medikamentoosne ravi on enamasti mõjusad endometrioosist põhjustatud valusündroomi leevendamiseks. Peroraalsed kontratseptikumid, NSAIDid, medroksüprogesteroonatsetaat ja levonorgestreelisaldavemakasisene vahend koos kollete kirurgilise ablatsiooniga on eriti tõhusad kergemate haigusvormide korral. Samal ajal on endometrioosiga seotud viljatuse ravi sageli keeruline ja nõuab kompleksset käsitlust.

ENDOMETRIOOSIGA PATSIENTIDE VILJAKUS

Üldiselt on teada, et endometrioosiga naised rasestuvad halvemini kui naised üldrahvastikus. Uuringud näitavad ka, et just kergemate endometrioosivormide korral (I, II aste) võtab viljastumine kauem aega (1–3).

Tervetel paaridel on spontaanne kumulatiivne raseduskordaja 0,15 kuni 0,20 piires ja alaneb vanuse suurenedes (4). Ravimata naistel endometrioosi ja viljatuse korral on vastav näitaja 0,02 kuni 0,10 (5).

Varasemad uuringud on näidanud, et viljatutel naistel esineb endometrioosi 25–50%-l juhtudest ning 30–50% endometrioosiga patsientidest on infertiilsed (6). Operatsioonil leitakse viljatuse korral endometriosikoldeid 48%-l juhtudest võrreldes fertiilsete naistega, kellest vaid 5%-l esineb endometrioosi ja haigus on juhuleiuku laparoskoopilise sterilisatsiooni ajal (7). B. S. Verkaufi uuringud (1987) on näidanud, et viljatutel naistel on endometrioosi 6 kuni 8 korda sagedamini kui tervetel (8).

ENDOMETRIOOS JA VILJATUS: PÕHJUS JA TAGAJÄRG

Hüpotees, et endometrioos vähendab viljakust, tundub vastuoluline. On arvukalt tõendusi, et seos endometrioosi ja viljatuse kui põhjuse ja tagajärje vahel ei pruugi olla otsene. Prospektiivses uuringus terapeutilise doonor-inseminatsiooni korral ilma endometrioosita naistel oli spontaanne kumulatiivne raseduskordaja 0,12 ja kerge endometrioosiga patsientidel 0,036 (9). Neid uuringutulemusi kinnitasid kahe retrospektiivse uuringu tulemused 1980. aastatest (10, 11), milles näidati, et minimaalse (I aste) endometrioosi korral oli naiste viljakus sarnane teiste doonor-inseminatsiooni läbinud patsientidega. Kahes randomiseeritud uuringus, kus võrreldi laparoskoopilisele ablatsioonile järgnenud rasestumist, selgus,

et Kanadas korraldatud 341 naise uuringus I–II astme endometrioosi korral oli 36 nädalat pärast laparoskoopiat kumulatiivne raseduskordaja 0,047 võrreldes ravimata rühmaga, kus see oli 0,024 (12). Samal ajal Itaalias 1999. aastal tehtud uuringus ei leitud olulist erinevust 52 nädalat pärast laparoskoopiat ravirühmas (ablatsioon) ning ravita naistel, kus raseduskordaja oli vastavalt 0,016 ja 0,019 (13).

Puuduvad randomiseeritud kontroll-uuringud ja metaanalüüside andmed selle kohta, milline kirurgiline kollete eemaldamise meetod suurendab raseduste sagedust. Kolme uuringu (Adamson jt, 1993; Guzik jt, 1997; Osuga jt, 2002) põhjal tundub esinevat negatiivne korrelatsioon endometrioosi staadiumi ja spontaanse kumulatiivse raseduskordaja vahel, kuid statistiliselt oluline erinevus esines vaid Osuga ja kaasautorite töös (1, 2). Seega ei ole viljatus endometrioosi I–II astme korral seotud vaid peritoneaalsete kollete olamasoluga ning endometriaalse koe eemaldamine-ablatsioon ei suurenda otseselt rasestumise tõenäosust.

BIOLOGLISED MEHHAANISMID ENDOMETRIOOSIGA SEOTUD VILJATUSE KORRAL

Endometrioosiga seotud viljatuse kui põhjuse ja tagajärje vahelise seose selgitamiseks on esitatud mitmeid patogeneesi hüpoteese.

ANATOOMILISED MUUTUSED VÄIKEVAAGNAS

Endometrioosi tagajärjel tekkinud liiteline protsess ja anatoomilised iseärasused võivad häirida munaraku irdumist ja liikumist munajuhas (14) (vt foto 1 ja jn). Kerge astme endometrioosi korral parandab viljakust kollete ablatsioon koos liidete vabastamisega võrreldes vaid diagnostilise laparoskoopiaga (1).

PERITONEAALFUNKTSIOONI MUUTUSED

Uuringud on näidanud, et üheks endometrioosi tekke riskiteguriks võib olla immuunsüsteemi nõrgenenud reaktiivsus kõhuõõnde menstruaalverega kantud endomeetriumi rakkude suhtes (15). Väikevaagna õõnes

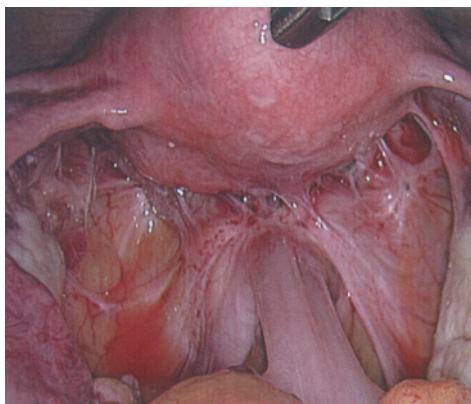


Foto 1 ja joonis. Endometrioosist põhjustatud liiteline protsess viljatuse põhjusena.

kujuneb põletikuline reaktsioon, mis peale peritoneaalvedeliku hulga suurenemist väljendub ka aktiveeritud makrofaagide, prostaglandiinide, interleukiinide, tuumori-nekroositeguri, NK-rakkude (loomulikud tappurrakud) arvu kasvus. Need muutused on tsütotoksilised, võivad kahjustada nii viljastamata kui ka juba viljastatud munarakku, spermatotsüüti, mõjutavad negatiivselt munajuha mootorikat ja takistavad sügoidi liikumist munajuhast emakasse (16, 17).

MUUTUSED HORMONAALSES JA RAKLISES IMMUUNSUSES

Suurenenud on IgG- ja IgA-tüüpi antikehade ning lümfotsüütide arv emaka limaskestas. Endometrioosi korral leitakse sagedamini endomeetriumi-vastaseid antikehi.

Need muutused võivad kahandada emaka limaskestast retseptiivsust ning takistada embrüo implantatsiooni (17). Samas puuduvad tõendus põhised uuringud selle kohta, et endometriosis põhjustaks korduvaid raseduse katkemisi ehk habituaalseid aborte (18) või et pärast endometriosisi ravi spontaanabortide arv väheneks (12, 13).

ENDOKRIINSED JA OVULATSIOONIHÄIRED

Endometriosisi korral täheldatakse sageli endokriinse/ovulatoorse funktsiooni häireid: ruptuureerumata folliikli sündroomi, luteaalfaasi düsfunktsiooni, abnormset folliikli kasvu, enneaegset LH (lutropiini) sekretsiooni suurenemist (14).

IMPLANTATSIOONI HÄIRED

On tõestatud, et endomeetriumi funktsioonihäired on üheks subfertiilsuse põhjuseks endometriosisi korral. Endometriaalsete integriinide (raku adhesioonimolekulid) ekspressioon on pärsitud, samuti on madal blastotsüsti implantatsiooniks vajalike ensüümide tase (19, 20). Need asjaolud kinnitavad hüpoteesi, et funktsionaalsed muutused endomeetriumis soodustavad endometriosisikollete kasvu ja arengut ning takistavad viljastatud munaraku pesastumist (20) (vt foto 2).

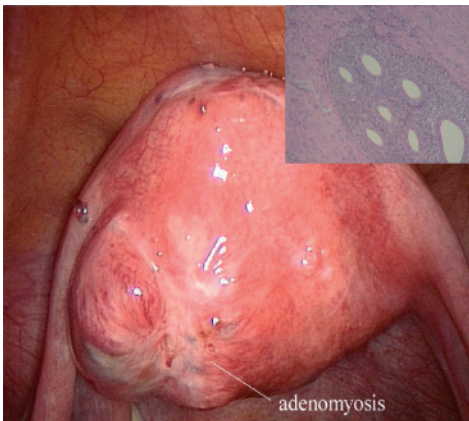


Foto 2. Emaka endometriosis ehk adenomüoos. Viljatus on seotud emaka lihase struktuuri/retseptorite muutustega ja õhukesest endomeetriumi tingitud munaraku implantatsiooni puudulikkusega.

DIAGNOSTIKA JA STADIUMID (1)

Kliinilised tunnused:

- bimanuaalsel palpatsioonil leitav väikese vaagna elundite/uterosakraal-ligamentide valulikkus ja pingeline retroversioon fikseeritud emakas, suurenenud munasari (-sarjad) viitavad endometriosisile;
- endometriosisi diagnoos on kindlam, kui leitakse sügavale infiltrereivaid sõlmi *ligg. sacro-uterinae* del, Douglase süvendis ja/või on näha endometriosisikolleteid tupes või emakakaelal;
- sügavad infiltrereivad sõlmed on kõige paremini avastatavad, kui kliiniline uuring tehakse menstruaatsiooni ajal;
- günekoloogilise läbivaatuse leid võib sageli olla ka normaalne.

Kliiniline kogemus on näidanud, et endometriosisi lõpliku diagnoosi kuldne standardmeetod on visuaalne kollete tuvastamine laparoskoopia/laparotoomia ajal. Positiivne histoloogiline uuring kinnitab diagnoosi, kuid negatiivne vastus ei välista seda. Arvestades asjaolu, et endometriosisi diagnoos hileneb aastaid ka sellistel juhtudel, mil patsientidel on peale valusündroomi ka subfertiilsuskaebus, tuleks ühe aasta jooksul esialgse diagnoosi püstitamisest suunata patsient uuringutele/laparoskoopiale.

Olenemata haiguse staadiumist, oleks ideaalne endometriosisi samal ajal nii diagnoosida kui ka ravida, muidugi eeldusel, et on saavutatud preoperatiivne adekvaatne konsensus nii arstide vahel kui ka patsiendiga. Viljatuse ja järgneva ravi aspektist on eriti oluline haiguse raskusastme (staadiumi) määramine, mis eeldab kirurgilt kõikide kollete ja liidete tüübi, lokaliseerimise ning ulatuse detailset dokumenteerimist. Ideaalne oleks leiu salvestamine videos või DVD-l.

Kõige enam kasutatakse maailmas ASRM (*American Society for Reproductive Medicine*) (1996) klassifikatsiooni (21). Laparoskoopiaga võrreldes ei ole transvaginaalsel ultrahelil (TVU) väärtust peritoneaalse endometriosisi diagnoosimisel, kuid oleks vaja teha mõlemad uuringud, et välistada

ovariaalne protsess. TVU võib olla vajalik põie või *rectum*'i haaratuse korral.

MRT-l on endometrioosi diagnoosimisel piiratud väärtus, protseduur võib olla vajalik ja informatiivne kollete sügavuse määramiseks raske/sügava infiltreriva endometrioosi korral.

Munasarja endometrioosi korral tuleb jälgida kohalikke juhendeid võimaliku pahaloomulisuse aspektist. Ovaariumivähi välis- ja sisemiseks on olulised ultraheliuuring ja seemuri kasvaja markeri Ca 125 määramine.

Operatiivse ravi ajal tuleb munasarja endometrioosi ($d > 3$ cm) või sügava infiltreriva protsessi korral võtta materjal histoloogiliseks uuringuks, et kinnitada endometrioosi diagnoosi ja harvadel juhtudel välistada pahaloomulisus.

ENDOMETRIOOSIST TINGITUD VILJATUSE RAVI (1, 2)

Kuigi medikamentoosne ravi on tõhus endometrioosiga seotud valusümptomite leevendamisel, ei ole tõendus põhiseid uuringuid, et medikamentoosne ravi parandaks viljakust.

Hormonaalne ravi (ovariaalne supressioon): I ja II astme endometrioosi (minimaalne/kerge) korral ei ole viljakuse aspektist ovariaalse funktsiooni pärssimine efektiivne ja seda ei peaks ordineerima vaid infertiilsuse näidustusel. Tõendus põhised andmed supressioon-/hormonaalse ravi tõhususest viljakusele raskete haigusvormide korral puuduvad.

Kirurgiline ravi: kerge astme endometrioosi korral parandab viljakust kollete ablatsioon koos liidete vabastamisega võrreldes vaid diagnostilise laparoskoopiaga. Üle 4 cm diameetriga endometriooside eemaldamine parandab viljakust, võrreldes drenaazi või koagulatsiooniga. Endometriooside koagulatsioon või laservaporisatsioon ilma pseudokapsli eemaldamiseta suurendab tsüsti retsidiivi tõenäosust.

I–II astme endometrioosi korral suurendab viljakust IUI (intrauteriinne inseminatsioon) koos ovulatsiooni stimulatsiooniga.

IVF on eriti kohane tubaarse viljatuse korral, samuti siis, kui ka mees on viljatu või kui teised ravivõimalused puuduvad. IVF-raseduste sagedus on endometrioosiga patsientidel väiksem kui tubaarse viljatuse korral. Pikaajalise ravi ordineerimiseks GnRH agonistidega mõõduka ja raske endometrioosi (III, IV aste) puhul tuleb enne IVF-protseduuri otsus patsiendiga läbi arutada, sest on täheldatud viljakuse paranemist.

Laparoskoopiline tsüstektomia on näidustatud > 4 cm diameetriga endometriooside korral histoloogilise diagnoosi täpsustamiseks, infektsiooniriski vähendamiseks ja võimaliku ovariaalse vastuse parandamiseks. Patsienti tuleb informeerida operatsiooniga seotud võimalikust ovariaalse reservi vähenemisest ja/või munasarja kaotusest.

KOKKUVÕTE

On vähe randomiseeritud uuringuid endometrioosiga seotud viljatuse ravitulemuste kohta. Raviplaan koostamisel tuleb arvestada naise vanust, viljatuse kestust, perekonna anamneesi, vaagna valu ja endometrioosi raskusastet. Kirurgiline kollete ablatsioon peaks olema korrektne, eemaldada tuleb kõik nähtavad lesioonid. Noortel naistel endometrioosi I–II astme ja kaasneva viljatuse korral tuleb pärast laparoskoopiat rakendada adekvaatset ravi või superovulatsiooni (SO) koos intrauteriinne inseminatsiooniga (IUI). Naised vanuses > 35 aasta tuleks suunata SO/IUI protseduurile või IVF-ET (*embryo transfeer*) protseduurile. Naistel III–IV astme endometrioosiga seotud viljatusega on näidustatud konservatiivne kirurgiline ravi koos laparoskoopiaga või laparotomia. Juhul kui pärast operatiivset ravi rasestumine ei õnnestu või on käes hiline reproduktiivne iga (35–37 aastat), on alternatiivseks ravimeetodiks IVF-ET.

Kadri.Matt@kliinikum.ee

KIRJANDUS

1. Matt K. ESHRE juhend endometrioosi diagnoosimiseks ja raviks. Teataja. Eesti Naisteeristide Selts. Tartu: Tartu Ülikooli Kirjastus; 2006. Lk.12–7.
2. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility. *Fertil Steril* 2004;81:1441–6.
3. Chandra A, Mosher WD. The demography of infertility and the use of the medical care for infertility. *Infertil Reprod Med Clin North Am* 1994;5:283–96.
4. Schwartz D, Mayaux MJ. Female fecundity as a function of age: results of artificial insemination in 2193 nulliparous women with azoospermic husbands. *Federation CECOS. N Engl J Med* 1982;306:404–6.
5. Hughes EG, Fedorkow DM, Collins JA. A quantitative overview of controlled trials in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril* 1993;59:963–70.
6. Counsellor VS. Endometriosis. A clinical and surgical review. *Am J Obstet Gynecol* 1938;36:877.
7. Strathy JH, Molgaard CA, Coulam CB, et al. Endometriosis and infertility: a laparoscopic study of endometriosis among fertile and infertile women. *Fertil Steril* 1982;38:667–72.
8. Verkauf BS. The incidence, symptoms, and signs of endometriosis in fertile and infertile women. *J Med Assoc* 1987;74:671–5.
9. Jansen RP. Minimal endometriosis and reduced fecundity: prospective evidence from an artificial insemination by donor program. *Fertil Steril* 1986;46:141–3.
10. Portuondo JA, Echanoauregui AD, Herran C, et al. Early conception in patients with untreated mild endometriosis. *Fertil Steril* 1983;39:22–5.
11. Rodriguez-Escudero FJ, Neyro JL, Corcostegui B, et al. Does minimal endometriosis reduce fecundity? *Fertil Steril* 1988;50:522–4.
12. Marcoux S, Maheux R, Berube S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. *Canadian Collaborative Group on Endometriosis. N Engl J Med* 1997;337:217–22.
13. Parazzini F. Ablation of lesions or no treatment in minimal-mild endometriosis in infertile women: a echnology trial. *Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi. Hum Reprod* 1999;14:1332–4.
14. Schenken RS. Treatment of human infertility: the special case of endometriosis. In: Adashi EY, Rock JA, Rosenwaks Z, eds. *Reproductive endocrinology, surgery and echnology*. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 1996. p.2122–39.
15. Matarese G, De Placido G, Nikas Y, et al. Pathogenesis of endometriosis: natural immunity dysfunction or autoimmune disease? *Trends Mol Med* 2003;9:223–8.
16. Lebovic DI, Mueller MD, Taylor RN. Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril* 2001;75:1–10.
17. Mahutte NG, Arici A. New advances in the understanding of endometriosis related infertility. *J Reprod Immunol* 2002;55:73–83.
18. Vercammen EE, D'Hooghe TM. Endometriosis and recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2000;18:363–8.
19. Lessey BA, Castelbaum AJ, Sawin SW, et al. Aberrant integrin expression in the endometrium of women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:643–9.
20. Genbacev OD, Pracobphol A, Foulk RA, et al. Trophoblast L-selectin-mediated adhesion at the maternal-fetal interface. *Science* 2003;299:405–8.
21. American Society for Reproductive Medicine. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril* 1997;67:817–21.

SUMMARY

Infertility due to endometriosis: there are yet no final answers

The signs and symptoms of endometriosis are non-specific, and an accurately accurate noninvasive diagnostic test has not yet been reported. Women with endometriosis typically present with pelvic pain, infertility or/and adnexal mass. Signs may be absent or may include tender nodules in the posterior vaginal fornix, tenderness of uterine motion, a fixed and retroverted uterus, or tender adnexal masses from endometriomas. The preferred method for the diagnosis is direct visualization of ectopic endometrial lesions (usually via laparoscopy) accompanied by histologic confirmation.

Surgery for persistent adnexal masses may be indicated to remove an endometrioma or other pelvic pathology. Surgical or medical therapy is efficacious for pelvic pain due to endometriosis.

The association between endometriosis and infertility is complex. It involves impaired folliculogenesis, decreased fertilization, inflammatory factors in follicular, peritoneal and reproductive tract fluid, and implantation defects.

Treatment of endometriosis in the female partner of an infertile couple raises a number of complex clinical questions that do not have simple answers.