

PROSJEKTOPPGAVE - MEDISIN

P-piller og infertilitet

DILANEE THEEPAN
Kull H06



Litteraturstudie ved Det medisinske fakultet
Veileder: Professor dr. med Babil Stray-Pedersen

UNIVERSITETET I OSLO

21.09.2011

© Dilanee Theepan

2011

P-piller og infertilitet

Dilanee Theepan

<http://www.duo.uio.no/>

Trykk: Reprosentralen, Universitetet i Oslo

Abstract

The birth control pills are medications that prevent pregnancy, they contain a combination of the hormones estrogen and progestin and are also named the combined oral contraceptives (COC). When the birth control pills are taken correctly, the efficiency is up to 99, 9 %. The pills are today used by more than 100 million women over the world but the usage varies from country to country, dependent on age, education and marital status. COC has some risks and side effects which are common for all contraceptives which contains estrogen-progestin. The most feared side effect is the cardiovascular risk of bloodclot, stroke and heart infarction even if these conditions are extremely rare in young females. Infertility appearing after using the birth control pill for a long period of time is not proven.

The aim of this study is to review the physiology of the normal menstrual cycle including the function of the reproductive hormones. The mechanisms of the birth control pills and the risks and side effects associated with estrogen-progestin contraceptives will be investigated and especially if the pill can influence fertility. An additional goal is to review the definition of infertility, its prevalence and etiology and to focus upon the treatments which are available for infertile couples.

It is until now acknowledged that the birth control pill will not have any impact on fertility in an unhealthy way, but still more research is need to clarify every aspects of the hormonal influence on the body

INNHALDSFORTEGNELSE

1. Introduksjon	1
1.1 Problemstilling	1
2. Metode	1
2.1 Bøker	1
2.2 Databaser på Internet	1
2.3 Google	2
3. Menstruasjonsyklus	3
3.1 Reproduksjonshormoner	4
3.2 Fysiologi av normal menstruasjonssyklus	6
4. P- piller	8
4.1 Virkningsmekanismer	9
4.2 Risiko for cancer og bivirkninger assosiert med ”østrogen-progesteron preparater”	10
5. Infertilitet	12
5.1 Definisjon av infertilitet	12
5.2 Prevalens av infertilitet	12
5.3 Etiologi av infertilitet	13
5.4 Behandling av infertilitet	13
6. Diskusjon og konklusjon	15
7. Litteraturhenvisning	19

1. INTRODUKSJON

Flere hormonelle prevensjonsmidler er tilgjengelige på markedet som først og fremst hindrer ovulasjon eller eggløsning, dernest reduserer eller eliminerer månedlig livmorblødning. P-piller er et slikt prevensjonsmiddel. Sikkerhet og effekt av disse metodene gjør dem attraktive for kvinner som har medisinske intensjoner for å undertrykke menstruasjonen, for de som ikke ønsker å ha en månedlig blødning. Det er generelt akseptert at slike prevensjonsmidler har en rekke positive effekter og flere negative bivirkninger. Det er fortsatt uklart om langvarig bruk av p-piller kan forårsake infertilitet og det er utført lite forskning på dette. Målet med denne litteraturstudien er å gå gjennom litteratur som omhandler p- piller og infertilitet, og vurdere om det finnes noen sammenheng mellom disse pillene og infertilitet.

1.1 Problemstilling

P-piller og infertilitet.

2. METODE

Det ble foretatt systematiske søk i de store medisinske databasene som Up To Date, PubMed/Medline og Cochrane Library, samt søkemotoren Google. Dessuten ble det brukt medisinske bøker fra Bibliotek for Helsefag- og medisin ved UiO og egne fagbøker i studiet for å finne kunnskap om p-piller, infertilitet samt for beskrivelse av fysiologien i forbindelse med menstruasjonssyklus.

2.1 Bøker

Måten det er blitt utført på for å finne relevant informasjon om dette tema, er at det har blitt funnet egnede bøker og deretter har stikkordlistene i disse blitt gjennomgått etter konkrete søkeord. Følgende søkeord ble benyttet i forskjellige fysiologi- og gynekologibøker: ”infertilitet”, ”barnløshet”, ”p-piller”, ”prevensjon”, ”østrogen- progesteron preparater”, ”menstruasjon”, ”ovulasjon” og ”menstruasjonssyklus”.

2.2 Databaser på Internet

Følgende medisinske databaser ble benyttet: PubMed, Up To Date samt Cochrane Library og søkeordene var følgende:

- #1: Contraception OR Birth Control Pill OR Estrogen-Progesterone-Contraception
- #2: Contraception AND Birth Control Pill AND Estrogen-Progesterone-Contraception
- #3: Infertility AND Contraception
- #4: Infertility AND Birth Control Pill
- #5: Contraception AND Risks
- #6: Birth Control Pill AND Risks
- #7: Estrogen-Progesterone-Contraception AND Risks
- #8: Estrogen-Progesterone-Contraception AND Pharmacology
- #9: Infertility AND Etiology
- #10: Infertility AND treatment

Disse søkeordene ga mange treff i alle databaser som ble brukt, men flest relevante treff ble gjort i de medisinske databasene Up To Date og PubMed. For søkeordet "menstruation cycle" ble det kun ett relevant treff og dette var i databasen Up To Date. Men for søkeordene "infertility" og "contraception/birth control pill" ble det en god del treff både i Up To Date (150 treff for "infertility" og 150 treff for "contraception/birth control pill") og PubMed (62 064 treff for "infertility" og 14 487 treff for "contraception/birth control pill") samt Cochrane Library (76 treff for "infertility", 1 treff for "contraception/birth control pill", 50 treff for "contraception" samt 22 treff for "birth control pill").

2.3 Google

Det ble foretatt søk på søkemotoren Google også for å se om det kunne gi relevant kunnskap og litteratur om p-piller og infertilitet. Etersom søkemotoren Google ikke er like avansert som de andre store medisinske databasene som Up To Date, PubMed og Cochrane Library som har blitt benyttet, ble det foretatt forenklete søk på Google. Det ble foretatt følgende søk på søkemotoren Google:

"Contraception" AND "Infertility"	(3 560 000 treff)
"Contraception" AND "Menstruation cycle"	(4 680 000 treff)
"Estrogen-Progesterone-Contraception" AND "Risks"	(2 090 000 treff)
"Estrogen-Progesterone-Contraception" AND "Pharmacology"	(557 000 treff)

“Infertility” AND “Etiology”	(658 000 treff)
“Infertility” AND “Prevalence”	(2 010 000 treff)

Som det vises av listen ovenfor, ga søkene millionvis av treff på mange av søkeordene og mange av treffene var de samme for flere av søkeordene. Veldig mange av treffene hadde ingen relevans til oppgaven og dermed var de til liten hjelp.

Det var en krevende oppgave å vurdere hvilke treff som kunne anses som seriøse nok til å bli inkludert i denne studien ettersom det var så mange treff på hvert søkeord. Men til slutt ble det plukket ut enkelte nettsteder som kunne ansees som pålitelige nok til å kunne brukes i en litteraturstudie og som var nyttig litteratur for problemstillingen.

3. MENSTRUASJONSSYKLUS

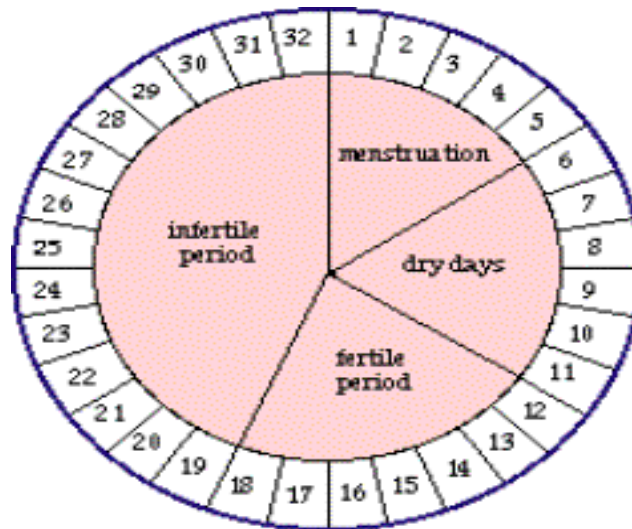
Menstruasjonen er kvinnens månedlige blødninger. Når en kvinne menstruerer, avstøtes slimhinnen i uterus/livmoren. Menstruasjonsblod strømmer fra livmoren gjennom livmorhalsen og passerer ut av kroppen gjennom skjeden. Blødningen kommer fra østrogen-progesteron-påvirket endometrium. Vanligvis varer en menstruasjonen fra 3 til 5 dager (1).

De fleste kvinner får vaginal blødning uten annet ubehag. Men rundt en fjerdedel av kvinnene får ubehag rundt menstruasjonen. Disse plagene vil vanligvis ikke forstyrre daglig aktivitet. Noen av kvinnene utvikler dysmenoré (smerter under menstruasjonen). Noen har også andre symptomer slik som (1):

- Følelse av tyngde og ubehag i bekkenet, nedre del av abdomen og i columna.
- Følelse av parestesier og fylde i mammae.
- Hyppig vannlating og obstipasjon.
- Følelse av tretthet, irritabilitet og hodepine.

Menstruasjonszyklusen varer gjennomsnittlig 28 dager. Et avvik på 2-3 dager kan ofte oppstå. Intervallet varierer fra den enkelte kvinne. Noen kvinner har 21 og 35 dagers intervall (1).

Vanlig varighet av menstruasjonsblødningen er 3-5 dager, men hos noen varer den i 2 dager, hos andre i 7 dager, noe som er helt normalt (1). Det totale blodtapet under menstruasjonen er beregnet til 30- 80 ml (2, 3).



Figur 1: Menstruasjonsyklusens ulike faser (4).

3.1 Reproduksjonshormoner

- Gonadotropin-frigjørende hormon (GnRH) (5, 6, 7):
 - Stimulerer frigjøring av FSH og LH.
 - Initierer puberteten og opprettholder menstruasjonssyklusen.
- Follikkelstimulerende hormon (FSH) (5, 6, 7):
 - Skilles ut av fremre del av hypofysen i løpet av første halvdel av menstruasjonssyklusen.
 - Stimulerer til vekst og modning av Graafian-follikkelen før ovulasjonen.
- Luteniserende hormon (LH) (5, 6, 7):
 - Stimulerer til endelig modning av Graafian-follikkelen.
 - Bølge av LH ca 14 dager før neste menstruasjon forårsaker ovulasjon.
 - Stimulerer til omdanning av Graafian-follikkelen til corpus luteum.

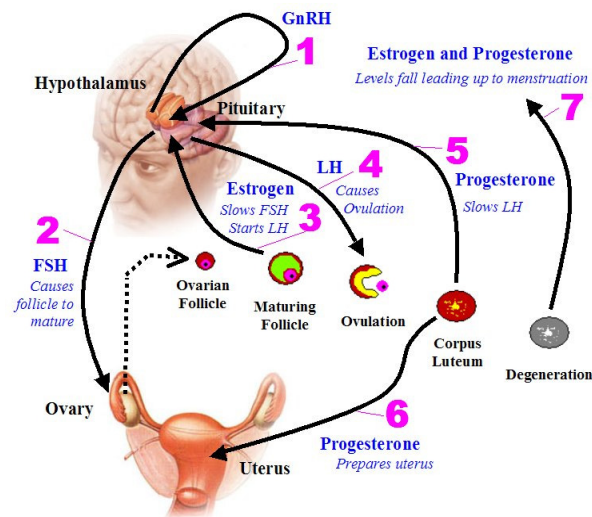
- Østrogen (5, 6, 7):
 - Utskilles primært fra ovariene, corpus luteum, cortex glandulae adrenalis og placenta i svangerskapet.
 - Omtales som ”det kvinnelige hormonet”.
 - Stimulerer til vekst av endometriet, forårsaker suppresjon av FSH-sekresjon.
 - Ansvarlig for utviklingen av sekundære kjønnskarakteristika.
 - Høy østrogenkonsentrasjon hemmer utskillelsen av FSH og prolaktin, men stimulerer utskillelsen av LH.
 - Lav østrogenkonsentrasjon etter svangerskapet stimulerer utskillelsen av prolaktin.

- Progesteron (5, 6, 7):
 - Skilles ut av ovariene, corpus luteum og placenta under svangerskapet.
 - Hemmer sekresjon av LH.
 - Har termisk effekt som øker kroppstemperaturen.
 - Relakserer glatt muskulatur og dermed avtar sammentrekninger i uterus.
 - Forårsaker cervical sekresjon med tykt slim.
 - Opprettholder tykkelsen av endometriet.
 - Gjør det mulig at graviditet kan opprettholdes = ”Svangerskapshormon”.
 - Forbereder brystene for amming.

- Prolaktin (5, 6, 7):
 - Skilles ut av fremre del av hypofysen.
 - Stimulerer til utskillelse av melk.

- Oxytocin (5, 6, 7):
 - Skilles ut av bakre del av hypofysen.
 - Stimulerer til uterine kontraksjoner under fødselen, komprimerer blodårene til uterus og kontrollerer blødningen.
 - Stimulerer til melkeejeksjonsrefleks under amming.

- Prostaglandiner (5, 6, 7):
 - Produseres av mange organer i kroppen inkludert endometriet.
 - Påvirker menstruasjonssyklusen.
 - Påvirker igangsettelsen av en fødsel og styrer selve fødselsprosessen.



Figur 2: Samspillet mellom reproduksjonshormonene (8).

3.2 Fysiologi av normal menstruasjonssyklus

Follikkelfasen

Den follikulære fasen av menstruasjonssyklusen spenner seg over fra første dag av menstruasjonen til ovulasjonen. Hovedmålet under follikkelfasen er å utvikle en levedyktig follikkel som er i stand til å gjennomgå ovulasjon. De tidlige endringene i follikkelfasen er generert av en økning i FSH-nivået den første dagen av syklusen. Økningen i FSH-nivået kan tilskrives en reduksjon i progesteron og østrogen på slutten av forrige syklus. FSH stimulerer til utvikling av 15-20 follikler hver måned og stimulerer til follikulær sekresjon av østradiol ved sekresjon av androgener fra theca externa samt ved å framkalle aromataseenzymreseptoren på granuloceller. Når østradiol-nivået øker under påvirkning av FSH, hemmer østradiol utskillelsen av FSH og dermed reduseres FSH-nivået (5, 6, 7).

Når FSH-nivået reduseres mot slutten av follikkelfasen, må folliklene som utvikles konkurrere om relativt små mengder av FSH. Den dominerende follikkelen med sin høye konsentrasjon av FSH-reseptorer fortsetter å ta til seg mer FSH selv om FSH-nivået reduseres.

Den dominerende follikkelen kan dermed fortsette å syntetisere østradiol som er avgjørende for dens fullstendige modning. De resterende folliklene kan ikke produsere den nødvendige mengden av østradiol og disse slutter å utvikle seg, og gjennomgår til slutt atresi. Den dominerende follikkelen modnes og utskiller økende mengder østrogen. Østrogennivået toppes mot slutten av den follikulære fasen av menstruasjonssyklusen. (5, 6,7).

Ovulasjon

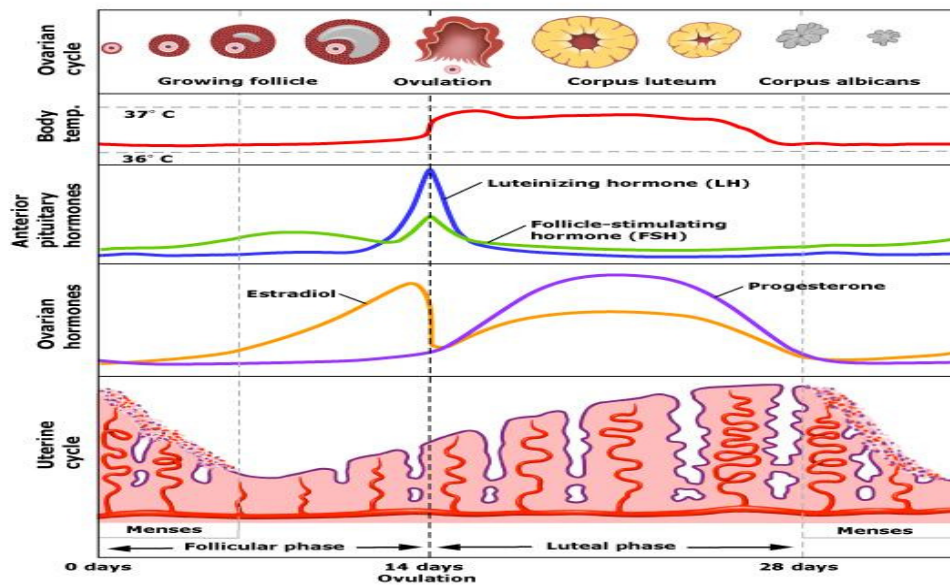
LH-stigning er nødvendig for ovulasjonen. Under påvirkning av LH, kommer den primære oocytten til den siste fasen av det første meiotiske stadiet og deler seg til en sekundær oocytt. LH-bølgen induserer frigjøring av proteolytiske enzymer som forringer cellene på overflaten av follikkelen og stimulerer til angiogenese i follikkelveggen og til prostaglandinsekresjon. Disse effektene av LH fører til at follikkelen sveller opp og til slutt sprekker. Ved ovulasjonen blir oocytten og corona radiata utvist inn til bukhulen. Denne oocytten fester seg til ovariene og muskulære sammentreknings av tuba uterina får oocytten i kontakt med tubalt epitel for å initiere migrasjon gjennom oviducten. (5, 6, 7).

Lutealfasen

Lutealfasen er definert som lutenisering av komponentene i follikkelen som ikke ble ovulert og er initiert av LH-stigningen. Granulosaceller, theca celler og noe omliggende bindevev er omdannet til corpus luteum som til slutt gjennomgår atresi. De viktigste effektene av LH-stigningen er omdanning av granulosaceller fra hovedsakelig androgenomdannende celler til overveiende progesteronsyntetiserende celler, uttrykk av nye LH-reseptorer som fremmer til økt progesteronsyntese og redusert affinitet av granulosaceller for østrogen og FSH.

Kombinasjonen av disse endringene bidrar til økt sekresjon av progesteron med litt østrogensekresjon. Progesteronsekresjonen fra corpus luteum toppes mellom 5-7 dager etter ovulasjonen. Høye nivåer av progesteron gir negativ feedback på GnRH og GnRH avtar. Når GnRH reduseres, synker også sekresjonen av FSH og LH. Dermed mister corpus luteum sine FSH- og LH-reseptorer. Etter 14 dager gjennomgår corpus luteum atresi og begynner å utvikle seg til corpus albicans. Med nedgang i nivået av både østrogen og progesteron, er en viktig negativ feedback-kontroll på FSH fjernet og FSH stiger igjen for å starte neste menstruasjonssyklus. (5, 6, 7).

Samspillet mellom hormonene i hypofysen og ovariene gir opphav til et stereotypt mønster av hormonnivået i løpet av en menstruasjonssyklus. Figur 3 viser hormonnivåene i en gjennomsnittlig 28-dagers syklus.



Figur 3: Menstruasjonssyklus i ovariene og uterus, samt hormonnivået (9).

4. P- PILLER

P-piller er tabletter som tas hver dag. De fleste piller inneholder to typer syntetiske kvinnelige hormoner, østrogen og progesteron (som normalt produseres av ovariene). Disse pillene kalles ofte kombinasjonspiller og det er mange forskjellige typer tilgjengelig på markedet.

Hormonene i pillene hindrer graviditet ved å undertrykke hypofysen som stopper utviklingen og løsningen av oocytter fra ovariene (ovulasjonen). Progesteron fører til endringer av livmorslimhinnen og livmorhalssekretet og bidrar dermed til å hindre sædcellene fra å nå egget.

P-piller bør tas til samme tid hver dag. Hvis én eller flere tabletter forblir glemt i mer enn 12 timer, vil tablettenes beskyttelse være redusert. De fleste merker av kombinasjonspillene er pakket i en av to forskjellige pakkestørrelser med dager merket av for en 28-dagers syklus. For 21-pillepakningen, skal en pille tas daglig i tre uker etterfulgt av en uke uten piller (10, 11, 12). For 28-pillepakningen skal 21 piller tas fulgt av en ukes placebo (10, 11, 12). Kvinnen vil ha en bortfallsblødning i løpet av placebo-uken og vil fortsatt være beskyttet mot graviditet den gjeldende uken da hun normalt ikke har hatt eggløsning denne syklusen.

P-piller brukes i dag av mer enn 100 millioner kvinner verden over (13, 14). Bruket varierer fra land til land, og er avhengig av alder, utdanning og sivilstand.

KOMBINASJONSPILLER	INNHold
Loette	Kombinasjonspille (etinyløstradiol og levonorgestrel)
Marvelon	Kombinasjonspille (etinyløstradiol og desogestrel)
Mercilon (Organon)	Kombinasjonspille (etinyløstradiol og desogestrel)
Microgynon	Kombinasjonspille (etinyløstradiol og levonorgestrel)
Synfase	Kombinasjonspille (etinyløstradiol og noretisteron)
Yasmin	Kombinasjonspille (etinyløstradiol og drospirenon)
Yasminelle	Kombinasjonspille (etinyløstradiol og drospirenon)
Yaz	Kombinasjonspille (etinyløstradiol og drospirenon)
Qlaira	Kombinasjonspille (etinyløstradiol og dienogest)

Figur 4: Tabellen viser en oversikt over forskjellige typer kombinasjons-p-piller tilgjengelig i Norge (15).

4.1 Virkningsmekanismer

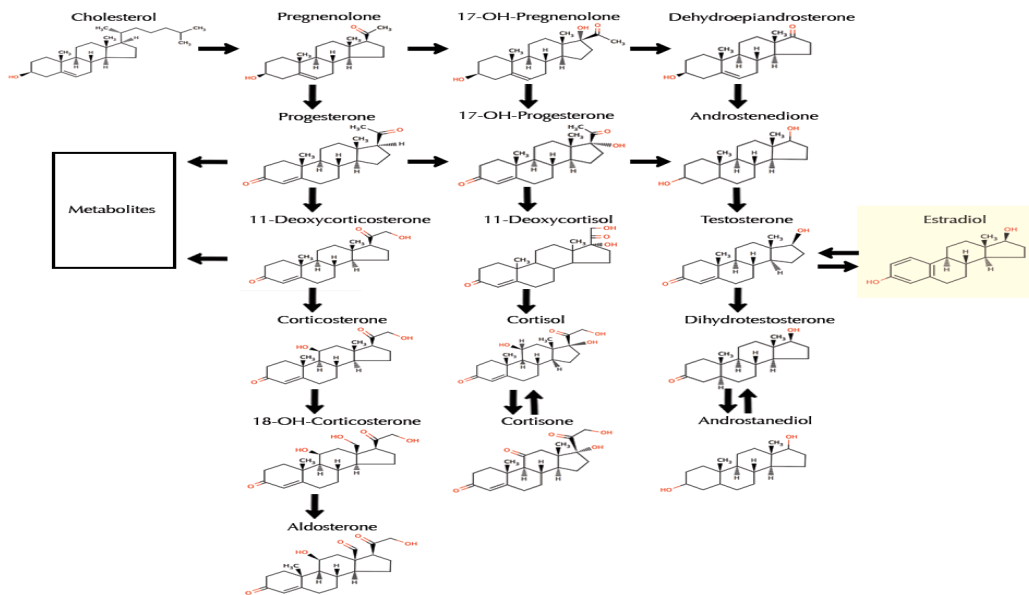
P-piller har mange virkningsmekanismer og den viktigste mekanismen er østrogenindusert inhibering av midtsyklusbølgen av gonadotropinsekresjon slik at ovulasjon hemmes.

Kombinasjonspiller er potente på denne måten, mens piller med bare progesteroninnhold ikke har denne egenskapen.

En annen potensiell virkningsmekanisme av p-piller er suppresjon av gonadotropinsekresjon under follikkelfasen og dermed forhindring av follikkelmodning. Imidlertid er det flere kvinner som utvikler follikler mens de tar p-piller som inneholder kun 20-35 mcg av etinyløstradiol (12).

Klinikere anbefaler ofte at "back-up-prevensjon" brukes i den første p-pillesyklus siden tidlig follikulær utvikling kan føre til gjennombrudd av ovulasjon (de fleste pakningsvedleggene anbefaler at man starter med p-piller første søndag etter menstruasjon som kan være så sent som dag 7) (12).

I en studie ble 140 kvinner randomisert til å starte sitt p-pillebruk (som inneholdt 30 mcg etinyl-østradiol per dag) på dag 1, 4 og 7. Follikulær utvikling (diameter > 13 mm) var mer vanlig hos de med sene startdager (10,3 %, 17,2 % og 44,4 % for dag 1, 4 og 7). Imidlertid var hyppigheten av ovulasjon lik i de tre gruppene (7 %, 3 % og 0 %). Dermed er ”back-up-prevensjon” kanskje ikke nødvendig den første måneden ved p-pillebruk, men mer forskning er påkrevd før klinisk praksis kan endres (12).



Figur 5: Syntesen av østrogen og progesteron i ovariene (16).

4.2 Risiko for cancer og bivirkninger assosiert med ”østrogen-progesteron preparater”

Bekymring for bivirkninger/komplikasjoner som tromboembolisme og kardiovaskulær sykdom begrenset tidligere til langvarig bruk av p-piller. Men den markerte nedgangen i både østrogen og progesteroninnhold siden introduksjonen av p-piller i 1960, har ført til en reduksjon i både bivirkninger og kardiovaskulære komplikasjoner (17). Som et resultat av dette er p-piller i dag et rimelig prevensjonsmiddel og det beste alternativet for mange kvinner.

Bivirkninger

Bivirkninger av p-piller i tidlig fase inkluderer oppblåsthet, kvalme og ømme bryster. Selv om disse plagene kan være nok til å slutte med pillene, avtar ofte disse bivirkningene etter noen måneder. Unormalt blødningsmønster er et vanlig problem som ofte løser seg. Vektøkning er ikke noen gjennomgående bivirkning ved bruk av p-piller i lav dose (17).

Den største bekymringen rundt bruk av p-piller har vært økning i kardiovaskulær morbiditet og dødelighet som oppstod med de tidlige høydose-p-pillene (50 mikrogram) (17). En rekke epidemiologiske studier har rapportert en økning i myokardial infarkt som anses å være relatert til en trombotisk mekanisme heller enn til utvikling av atersklerotiske plakk, og til kardiovaskulær dødelighet hos p-pillebrukere over 35 år som røyker. En metaanalyse av 10 studier beregnet en samlet dobling av kardiovaskulær dødelighet hos kvinner som bruker p-piller med mindre enn 50 mcg etinyl-østradiol (17). Men fordi myokardial infarkt er en ekstremt sjelden bivirkning hos ellers friske kvinner i reproduktiv alder, vil selv en dobling av risikoen resultere i en ekstrem lav tilskrevet risiko (17).

P-piller forårsaker ofte en mild økning av blodtrykket innenfor normalt område. Tidligere statistikk antyder en insidens av hypertensjon på 5 % som involverer preparater som inneholder minst 50 mcg av østrogen og 1-4 mg progesteron (17). P-piller har vært forbundet med en liten, men signifikant økning i risiko for iskemisk slag i mange, men ikke alle studier (17). Dette var en vanlig bekymring ved bruk av de tidligere p-pillene som inneholdt høye doser av østrogen. En økning i risiko for venøs tromboembolisme er observert både ved høye og lave doser med østrogen (17).

Risiko for cancer

P-pillebruk har vært assosiert med økt risiko for visse typer av kreft, og nedgang for andre typer kreft. Det fremkommer imidlertid at p-piller **ikke** er tilknyttet en samlet økt risiko for kreft. Dette ble illustrert i ”Royal College of General Practitioners” sin kohortstudie som inkluderte nærmest 50 000 kvinner som ble fulgt i gjennomsnittlig 24 år (17). Ved sammenligning av p-pillebrukere med ikke-p-pillebrukere, var risikoen betydelig lavere for kolorektal-, livmor- og ovariekreft. Forekomsten av brystkreft var lik hos p-pillebrukere og ikke-p-pillebrukere, men det var signifikante trender med økende risiko for livmorhalskreft og kreft i sentralnervesystemet hos p-pillebrukere.

Avhengig av datasettet som ble brukt, var det enten en ikke-signifikant eller signifikant reduksjon i totalt kreftrisiko blant p-pillebrukere sammenlignet med ikke-p-pillebrukere med en estimert absolutt risikoreduksjon på mellom 10-45 per 100 000 kvinneår (17).

5. INFERTILITET

Infertilitet er en vanlig tilstand med viktige psykologiske, økonomiske, demografiske og medisinske implikasjoner. Etterspørselen etter behandling for infertilitet har vokst i betydelig grad selv om forekomsten av infertilitet er stabil (18).

5.1 Definisjon av infertilitet

Infertilitet er en unik medisinsk tilstand fordi det involverer et par i motsetning til et enkelt individ som ved andre medisinske tilstander. Det er definert som svikt til å bli gravid etter 12 måneder eller lengre med regelmessig samleie uten bruk av prevensjon (19). Noen klinikere bruker begrepet "subfertilitet" for å beskrive denne svikten til å bli gravid med mindre paret har blitt påvist for å være sterile (18).

En studie undersøkte antall måneder til å bli gravid hos 5 547 normale kvinner som hadde ubeskyttet samleie og som ble gravid i perioden 1946-1956 (18). 85 % av kvinnene ble gravide innen 12 måneder. Fruktbarheten var 0,25 de første tre månedene av observasjonen og avtok til 0,15 i løpet av de neste ni månedene av observasjonen. En annen studie utført i China rapporterte at 518 nygifte tekstilarbeidere i alderen 20-34 år som ønsket å bli gravid, ble gravid med en grad på 50 % innen to sykluser og 88 % innen 6 måneder (18). Månedlig fruktbarhet varierte fra 0,30-0,35.

5.2 Prevalens av infertilitet

På verdensbasis er det anslått at 1 av 7 par har problemer med å bli gravid (20). Problemer med fertilitet påvirker 1 av 7 par i Storbritannia, og 84 av hver 100 som har regelmessig samleie (det vil si hver 2. til 3. dag) og som ikke bruker prevensjon vil bli gravid innen 12 måneder (20). I omtrent en tredjedel av disse tilfellene er det en mannlig årsaksfaktor, en tredjedel av tilfellene kvinnelig årsaksfaktor og den siste tredjedelen av infertilitet utgjøres av en årsaksfaktor hos begge kjønn (20).

5.3 Etiologi av infertilitet

Verdens Helseorganisasjon utførte en studie av 8 500 infertile par, kvinnelig årsaksfaktor til infertilitet var rapportert hos 37 % av de infertile parene i godt utviklede land, mannlig årsaksfaktor til infertilitet var på 8 % og både mannlig og kvinnelig årsaksfaktor til infertilitet på 35 % (18, 21, 22). De resterende parene hadde ukjent årsak til infertilitet. De mest vanlige kvinnelige årsaksfaktorene til infertilitet som utgjorde 81 % av kvinnelig infertilitet var som følgende:

- Ovulasjonsforstyrrelser
- Endometriose
- Bekkenadheranser
- Tubeblokkering
- Andre tubale misdannelser
- Hyperprolaktinemi
- Epidemiologiske studier viser at sigarettøyking, unormal Body Mass Index og overdrevent forbruk av koffein og alkohol kan redusere fruktbarheten hos kvinner og muligens også hos menn (21).

5.4 Behandling av infertilitet

Det finnes mange behandlingsalternativ avhengig av kostnader:

Lavressursbehandlinger: Intrauterin inseminasjon (IUI) foregår ved at en ejakulert sædprøve vaskes for å fjerne prostaglandiner, så konsentreres spermien i et lite volum i et medium og videre injiseres spermiesuspensjonen direkte inn i øvre livmorhule ved hjelp av et lite kateter som tres gjennom livmorhalsen. Effekten av IUI for par med uforklarlig infertilitet ble vist i en stor klinisk studie utarbeidet av "National Institutes of Health" (21). Over 900 infertile par med uforklarlig infertilitet var randomisert og tildelt til én av fire behandlingsgrupper: Intracervical inseminasjon av spermie (ICI), intrauterin inseminasjon av spermie, FSH-injeksjoner pluss ICI og FSH-injeksjoner pluss IUI.

Formålet med ICI var å fungere som en kontrollbehandling som skulle "etterligne" naturlig samleie. Hensikten med IUI var å plassere en stor mengde med spermie høyt i skjeden og formålet med FSH-injeksjonene var å stimulere mer follikulær utvikling og ovulasjon, og dermed øke antall oocytter tilgjengelig for befruktning i en enkel syklus.

De fleste kvinnene i denne studien hadde enten uforklarlig infertilitet eller endometriose. Forskerne observerte graviditet på 2 % per syklus i gruppen som mottok kontroll-ICI-behandling (21). IUI-behandling var assosiert med graviditet på 5 % per syklus (21). Graviditetsratene i FSH-ICI- og FSH-IUI-gruppene var høyere (21).

Klomifen har vist seg å være effektiv i behandlingen av infertilitet på grunn av oligoanovulasjon eller anovulasjon. Statistikk om bruk av klomifen i behandling av infertilitet er mindre klare. En metaanalyse av to randomiserte studier med klomifenbehandling for kvinner med uforklarlig infertilitet fant intet bevis for at klomifen alene var mer effektiv enn ingen behandling eller placebo (21).

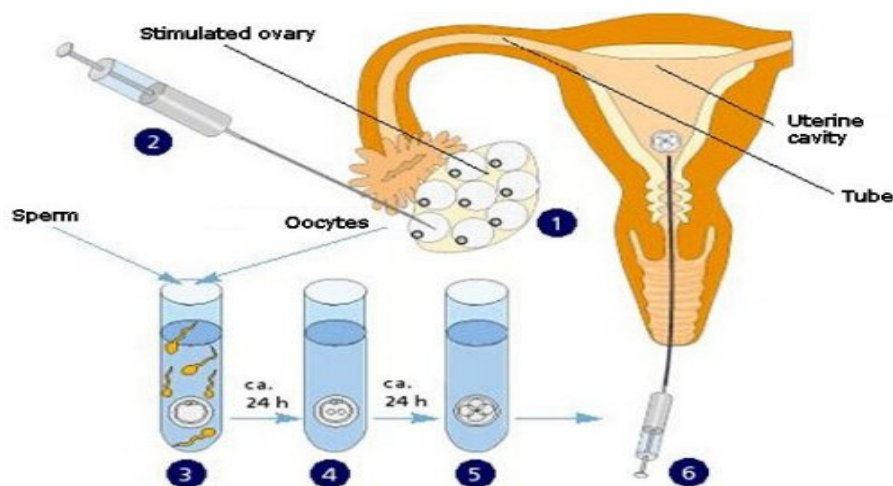
Kombinasjonen av klomifen pluss IUI kan samtidig behandle milde abnormiteter av ovulasjon, oocytffunksjon og spermiefunksjon. I en randomisert studie ble 67 par fordelt til behandling med observasjon alene eller med klomifen pluss IUI (21). Graviditetsraten per syklus var 9,5 % for klomifen pluss IUI versus 3,3 % for observasjon alene.

Høyressursbehandlinger: Gonadotropininjeksjoner kan være effektive hos pasienter som ikke blir gravid med klomifenbasert behandling. En systematisk oversikt konkluderte med en kombinert tilnærming at bruk av både gonadotropininjeksjon og IUI var mer effektiv enn én behandling alene. Følgende to studier beskriver disse funnene:

- En stor klinisk randomisert studie utarbeidet av "National Institutes of Health" inkluderte 932 infertile par med uforklarlig infertilitet eller tidlig stadium av endometriose til en av fire behandlingsgrupper: ICI, IUI, FSH-injeksjoner pluss ICI eller FSH-injeksjoner pluss IUI. Graviditetsraten i kontroll-ICI-gruppen var på 2 % per syklus, mens det i gruppen med FSH-injeksjoner pluss ICI og FSH-injeksjoner pluss IUI hadde en graviditetsrate på 4 % og 9 % per syklus. Dermed ble det vist at FSH-injeksjoner pluss ICI og FSH-injeksjoner pluss IUI klart var effektive behandlingsalternativer ved uforklarlig infertilitet (21).
- I en randomisert studie av gonadotropininjeksjoner med eller uten IUI, ble 62 par med uforklarlig infertilitet fordelt til å motta IUI alene, gonadotropininjeksjoner alene eller gonadotropininjeksjoner pluss IUI. Graviditetsraten per syklus var 2,2 % for IUI alene, 6,1 % for gonadotropininjeksjoner alene og 26 % for gonadotropininjeksjoner pluss IUI (21).

In vitro fertilisering er behandlingen som gir den høyeste graviditetsraten på kortest tidsintervall. Det er også den mest kostbare behandlingen og har en høy forekomst av flerlingsvangerskap. En kohortstudie av par med uforklarlig infertilitet, behandlet i utgangspunktet kvinnen med gonadotropininjeksjoner pluss IUI i opp til tre sykluser og brukte så IVF for å behandle de som ikke ble gravid (21). Graviditetsraten per syklus var mer enn dobbelt så høy hos par behandlet med IVF sammenlignet med de som ble behandlet med gonadotropininjeksjoner pluss IUI. Kliniske studier på behandling av uforklarlig infertilitet har vist at behandling med enten bromokriptin eller danazol ikke er effektive (21).

In vitro fertilisering er kombinasjonen av oocytter og spermier i et prøverør som tillater spontan befruktning og utvikling av et embryo. Figuren viser hvordan denne prosedyren foregår.



Figur 6: In vitro fertilisering (23).

DISKUSJON OG KONKLUSJON

Om p-piller kan forårsake infertilitet er fortsatt usikkert og den vitenskapelige forskning er hittil i dag utilstrekkelig på dette området. Årsaker til infertilitet både hos kvinner og menn er imidlertid kjent, ved at det hovedsakelig er ovulasjonsforstyrrelser, endometriose, bekkenadheranser samt tubemisdannelser som er hovedårsaker til kvinnelig infertilitet, mens den mannlige infertilitet vanligvis skyldes varicocele og blokkering av sædlederen.

En forutsetning for at normal befruktingen skal opptre er følgende:

- Normal ovulasjon med normal tubefunksjon.
- Det finnes et egg hos kvinnen som lar seg befrukte.
- Spermie fra mannen som har evne til å bevege seg.
- Normalt fungerende endometrium med normal funksjon av reproduksjonshormonene.
- Et egnet miljø for oocytten å møte spermene på og for å utvikle seg videre.

I oktoberutgaven 2002 i "Human Reproduction" blir det uttrykt at kvinner som tar p-piller over lengre tid kan finne det enklere å bli gravid når de først slutter med p-pillene sammenlignet med kvinner som ikke går på p-piller (24). I en studie observerte forskerne nærmest 8 500 planlagte graviditeter hos par i England i løpet av 1990-tallet (24). Både mannen og kvinnen svarte på et spørreskjema om ulike faktorer kan ha påvirket deres evne til fruktbarhet slik som bruk av p-piller, alder, om de røykte eller konsumerte alkohol, deres utdanning, høyde og vekt (24)

75,4 % av kvinnene som hadde gått på p-piller i mer enn 5 år ble gravide innen 6 måneder sammenlignet med 70,5 % av kvinnene som aldri hadde brukt p-piller (24). Tilsvarende ble funnet hos kvinner som hadde brukt p-piller i lang tid som ble gravide i løpet av ett år sammenlignet med de kvinnene som aldri hadde brukt p-piller med graviditetsrater på 89,5 % versus 85,4 % (24).

En forsker ved navn Alexandra Farrow, fra Helse- og sosialdepartementet ved Universitetet i Islewoth i Storbritannia og hennes kollegaer mener at bruk av p-piller kanskje kan ha en beskyttende effekt på fertiliteten ved å redusere de skadende effektene av endometriose og at det bedrer jernlagrene hos kvinnene (24).

Dr. M.T. Williams som driver nettlegetjenesten Epigee Women's Health hevder at selv om man ikke lenger tar hormonell prevensjon kan hormonene fortsatt ha en effekt på kroppen og menstruasjonssyklusen (25). Hun forteller at mange kvinner går igjennom en midlertidig periode med infertilitet etter å ha gått av med p-piller (25).

Videre sies det her at i gjennomsnitt vil kvinner som har brukt kombinasjonspiller ha en tendens til å være infertile i 2-3 måneder etter avsluttet p-pillebruk sammenlignet med kvinner som har brukt Depo- Provera som vanligvis viser infertilitet i 6-12 måneder etter avsluttet bruk (25).

En studie publisert i tidsskriftet "Gynecological Endocrinology" i 2002 av Gnoth og hans kollegaer sammenlignet menstruasjonssyklusen som kjennetegnet kvinner som nylig hadde sluttet å ta p-piller sammenlignet med de kvinner som aldri hadde brukt p-piller (26).

Syklusens egenskaper ble bestemt i utgangspunkt i den basale kroppstemperaturen (26).

57,9 % av alle de første syklusene etter seponering av p-piller var ovulasjon med tilstrekkelige lutealfaser (mer enn 10 dager), mens 10,24 % av alle de første syklusene etter seponering av p-piller var uten ovulasjon (sammenlignet med 3,44 % hos kontrollgruppen) (26). Betydelige forskjeller dukket også opp i den andre og tredje syklusen etter avsluttet bruk av p-piller (26). Forstyrrelsene i menstruasjonssyklusen etter seponering av p-piller var reversible, men reguleringen tilbake til det normale tok opptil ni måneder eller lengre (26).

I 1986 ble det i "The British Journal of Family Planning" publisert en studie av Vessey, Smith og Yeates som hadde målt påvirkningen av alder og tidligere fødsler på tiden det tar for å bli gravid etter seponering av p-piller (27). De sammenlignet kvinner i alderen 25-29 år med kvinner i alderen 30-35 år, og de som tidligere hadde født versus de som aldri hadde født (27). Studien viste at for kvinner som allerede hadde født tidligere, ble reduksjon i fertilitet etter avsluttet bruk av p-piller veldig liten og av meget kort varighet, dette for kvinner i begge aldersgrupper (27). Kvinner i alderen 25-29 år som aldri hadde født hadde noe nedsatt fertilitet etter seponering av p-piller, men effekten var relativt kortvarig (27). Kvinner i alderen 30-35 år som aldri hadde født tidligere, brukte lengst tid på å bli gravid etter seponering av p-piller, men det var ingen bevis for at pillen forårsaket varig sterilitet (27).

Dermed sitter man igjen med spørsmålet: Kan bruk av p-piller føre til infertilitet? Noen tror det er en sammenheng mellom visse typer av prevensjon og infertilitet, spesielt til hormonene har passert ut av kroppen for godt. Andre hevder at p-piller fører til infertilitet siden ovulasjonen kan bli forsinket i måneder etter å ha stoppet med pillebruket. Fortsatt har nylige studier vist at dette nærmest ikke hender (26, 27).

Konklusjonen blir dermed at p-piller og infertilitet ikke har noen sammenheng med hverandre, og at langvarig bruk av p-piller ikke kan forårsake infertilitet selv om enkelte studier tyder på at det kan forekomme en kortvarig infertilitet etter seponering av p-piller. Tvert imot er det enkelte forskningsstudier som tyder på at p-piller kan ha en positiv effekt på fertiliteten og at kvinner som har brukt p-piller som prevensjon har noe større sjanse for å bli gravid sammenlignet med kvinner som aldri har brukt p-piller. Videre er det også påpekt at p-piller muligens kan redusere de skadelige virkningene av endometriose, og at p-piller kan øke jernlagrene hos fertile kvinner.

LITTERATURHENVISNING

1. Lawrence M. Nelson. Menstruation and the menstrual cycle. The National Women's Health Information Center. U.S. Department of Health and Human Services. Sist oppdatert 21. oktober.
2. Lobo RA. Abnormal uterine bleeding: ovulatory and anovulatory dysfunctional uterine bleeding, management of acute and chronic excessive bleeding. In: Katz VL, Lentz GM, Lobo RA, Gershenson DM, eds. Comprehensive Gynecology. 5th ed. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier; 2007:chap. 37.
3. Casablanca Y. Management of dysfunctional uterine bleeding. Obstet Gynecol Clin North Am. 2008;35(2):219-234.
4. Fertility Awareness Methods: Natural Family Planning. Childbirth Solutions. 2000. Tilgjengelig fra: <http://childbirthsolutions.com/articles/fertility-awareness-methods-natural-family-planning/>. BILDE!
5. Sherwood L. The Reproductive System. I: Sherwood L. Principles of Endocrinology. Human Physiology. 6. utgave. Thomson Brooks/Cole. s. 731-750.
6. Åbyholm T, Molne K. Det infertile par. I: Bergsjø P, Maltau JM, Molne K, Nesheim BI. Obstetikk og gynekologi. 2. utgave. Gyldendal Norsk Forlag AS; 2010. s. 353-362.
7. Sand O, Sjaastad ØV, Haug E. Forplantningen og seksuallfysiologien. I: Sand O, Sjaastad ØV, Haug E. Menneskets fysiologi. 1. utgave. Gyldendal Norsk Forlag AS; 2005. s. 523-562.
8. An Introduction to Reproductive Hormones. Fertility Instructor. 2008. Tilgjengelig fra: <http://www.fertilityinstructor.com/hormones.html>. BILDE!
9. Womack L. Birth Control and the Female Athlete. Sportsmd. 21. juli 2011. Tilgjengelig fra: http://www.sportsmd.com/SportsMD_Articles/id/309.aspx. BILDE!
10. Harvey Simon, David Zieve. Birth control options for women - Oral Contraception and Combination Hormonal Methods. University of Maryland Medical Center (UMMC). sist oppdatert 11. november 2008.
11. Martin KA, Barbieri RL. Overview of the use of estrogen-progestin contraceptives. UpToDate. Sist oppdatert 26. mai 2011.
12. Ziemann M. Overview of contraception. UpToDate. Sist oppdatert 3. juni 2011.

13. Trussell, James. Contraceptive Efficacy. In Hatcher, Robert A., et al.. Contraceptive Technology (19th rev. ed.). New York: Ardent Media.
14. Mosher WD, Martinez GM, Chandra A, Abma JC, Willson SJ . Use of contraception and use of family planning services in the United States: 1982–2002. Adv Data (350): 1–36.
15. Hormonell prevensjonsguide. Statens legemiddelverk/Norwegian Medicines Agency. Sist oppdatert 12. april 2011. Tilgjengelig fra:
http://www.slv.no/templates/InterPage____82408.aspx.
16. Andrew R. All About Estrogens. PrecisionNutrition. 8. juni 2009. Tilgjengelig fra:
<http://www.precisionnutrition.com/all-about-estrogens>. BILDE!
17. Martin KA, Douglas PS. Risks and side effects associated with estrogen-progestin contraceptives. UpToDate. Sist oppdatert 15. juni 2011.
18. Kuohung W, Hornstein MD. Overview of infertility. UpToDate. 14. desember 2010.
19. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. Fertil Steril 2008; 90:560.
20. Infertilitet Prevalens. News Medical. Tilgjengelig fra: [http://www.news-medical.net/health/Infertility-Prevalence-\(Norwegian\).aspx](http://www.news-medical.net/health/Infertility-Prevalence-(Norwegian).aspx).
21. Hornstein MD, Gibbons WE. Treatment of unexplained infertility. UpToDate. Sist oppdatert 8. mars 2011.
22. Kuohung W, Hornstein MD. Causes of female infertility. UpToDate. Sist oppdatert 16. august 2011.
23. Naumann N. Infertility. Dr Nico Naumann Website. Tilgjengelig fra:
http://www.doctornaumann.info/en/infertility_800x600.html. BILDE!
24. Farrow A, Hull MGR, Northstone K et al. Prolonged use of oral contraception before a planned pregnancy is associated with a decreased risk of delayed conception. Human Reproduction. 2002. 17(10): 2754-61.
25. FAQs About Hormonal Birth Control. Epigee Women's Health. Tilgjengelig fra:
<http://www.epigee.org/guide/medfaq.html>.
26. Gnoth C, Frank-Hermann P, Schmoll A et al. Cycle characteristics after discontinuation of oral contraceptives. Gynecological Endocrinology. 2002. 16(4):307-17.
27. Vessey M, Smith MA, Yeates D. Return of Fertility after discontinuation of oral contraceptives: influence of age and parity. The British Journal of Family Planning. 1986. Vol. 11: 120-124.