

MARIANNE HALLAMAA

LT, naistentautien ja
synnytysten erikoislääkäri,
lisääntymislääketieteen
lisäkoulutuksessa
TYKS, naistentautien klinikka

VARPU JOKIMAA

LT, naistentautien ja synnytysten
erikoislääkäri
TYKS, naistentautien klinikka,
lisääntymislääketiede

KIRJALLISUUTTA

- 1 Kolte AM, Oppenraaij RH, Quenby S ym. Non-Visualized pregnancy losses are prognostically important for unexplained recurrent miscarriage. Hum Reprod 2014;29:931–7.
- 2 Teklenburg G, Salker M, Heijnen C, Macklon NS, Brosens JJ. The molecular basis of recurrent pregnancy loss: impaired natural embryo selection. Mol Hum Reprod 2010;16:886–95.

Suurin osa toistuvistakin raskauden keskeytymisistä johtuu satunnaisista alkion kromosomipoikkeavuuksista.

- 3 The ESHRE Guideline Group on RPL; Atik R, Christiansen O, Elson J ym. ESHRE Guideline: Recurrent pregnancy loss. Hum Reprod Open Vol 2018;2 (Päivitetty 2/2019).
- 4 Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. Fertil Steril 2012;98:1103–11.
- 5 Egerup P, Kolte AM, Larsen EC, Krog M, Nielsen HS, Christiansen OB. Recurrent pregnancy loss: what is the impact of consecutive versus non-consecutive losses? Hum Reprod 2016;31:2428–2434.
- 6 Schreiber K, Hunt BJ. Managing antiphospholipid syndrome in pregnancy. Thromb Res 2019;181(Suppl 1):S41–S46.
- 7 Grimbizis G, Spiezio Sardo A, Saravelos S ym. The Thessaloniki ESHRE/ESGE consensus on diagnosis of female genital anomalies. Hum Reprod 2016;31:2–7.



Toistuvien keskenmenojen syiden selvittely

- Syiden selvittelyä suositellaan kolmen klinisen keskenmenon jälkeen.
- Tutkimukset voidaan aloittaa jo kahden keskenmenon jälkeen, jos raskauden alkaminen on viivästynyt tai raskaus on keskeytynyt toisen kolmanneksen aikana.
- Mitä nuorempi pariskunta, sitä todennäköisemmin tutkimuksissa löytyy selittävä syy.
- Useistakin keskenmenoista huolimatta mahdollisuus onnistuneeseen raskauteen on hyvä.

Keskenmenoksi määritellään raskauden päättyminen ennen 22. raskausviikon täyttymistä, si-
kiön painaessa alle 500 g. Raskauksista 13,5–
25 % keskeytyy spontaanisti, mutta vain 0,8–
1,4 %:lle naisista tapahtuu toistuvia, peräkkäisiä
klinisiä keskenmenoja. Keskenmenot ovat ta-
vallisimpia raskauden alkuvaiheissa. Rajan ve-
täminen raskauden varhaisen hiipumisen ja
kliinisen keskenmenon välille onkin olennaista,
kun arvioidaan lisäselvittelyjen tarvetta.

nittyä, vain hiipuaakseen pois vähän myöhem-
min. Kun kuukautiset ovat myöhässä ja ras-
kaustesti hetken positiivinen toistuvasti, nainen
kokee keskenmenoja olleen useita. Todennäköi-
syys elävän lapsen syntymään on kuitenkin yhtä
suuri kuin naisella, jonka kohdun limakalvo
sallii vain optimaalisen alkion kiinnittymisen
(kuvio 1).

Keskenmenojen syyt

Suurin osa niin yksittäisistä kuin toistuvistakin
raskauden keskeytymisistä on sattumanvaraisia
ja johtuu alkion kromosomipoikkeavuuksista.
Yli 35-vuotiaalla ikä on todennäköisin kesken-
menojen syy. Lähellä 40 ikävuotta jatkotutki-
mukset eivät lähtökohtaisesti enää ole tarpeen,
sillä kromosomipoikkeavuuksien suurentunut
määrä kasvattaa keskenmenon todennäköisyy-
den lähelle 50 prosenttia. Ylipaino, tupakointi ja
alkoholin runsas käyttö lisäävät keskenmenoris-
kiä.

Naisilta, joilla on toistuvia keskenmenoja,
löytyy verrokkiväestöä enemmän kohdun raken-
nepoikkeavuuksia sekä hyytymistekijähäiriöitä,
lähinnä fosfolipidioireyhtymää. On myös esitet-
ty teorioita haitallisista immunologisista proses-
seista, mutta tutkimusnäyttö niistä on vähäistä.
Toisen raskauskolmanneksen aikana tapahtu-
ville keskenmenoille voi altistaa esimerkiksi ai-
kaisemmasta sähkösilukkahoidosta aiheutu-
nut kohdunkaulan pitämättömyys.

Milloin pitää tutkia?

Suomessa käytäntönä on aloittaa selvittelyt, kun
anamneesissa on vähintään kolme klinistä kes-
kenmenoa. Maailmalla on suositeltu matalam-
paakin interventtiokynnystä (3,4). Ainoastaan
perättäisillä keskenmenoilla vaikuttaisi olevan

Kliinisen raskauden kriteerinä pidetään kai-
kukuvauksessa nähtyä kohdunsisäistä raskautta
tai kuuden viikon amenorreaa naisella, jolla on
normaali kuukautiskierto. Ennen näiden kritee-
rien täyttymistä päättynyttä raskautta kutsutaan
biokemialliseksi raskaudeksi. Raskauden totea-
minen edellyttää myös positiivista raskaustes-
tiä, vaikka moni keskenmeno epäilevä nainen
tulkitsee olleensa raskaana pelkästään kuukau-
tisten myöhästymisen perusteella.

Biokemiallisten raskauksien toistuessa koh-
dunulkoisten raskauksien riski saattaa olla li-
sääntynyt (1), mutta muuten niiden ennusteelli-
nen merkitys tulevien raskauksien onnistumi-
sen suhteen on epäselvä.

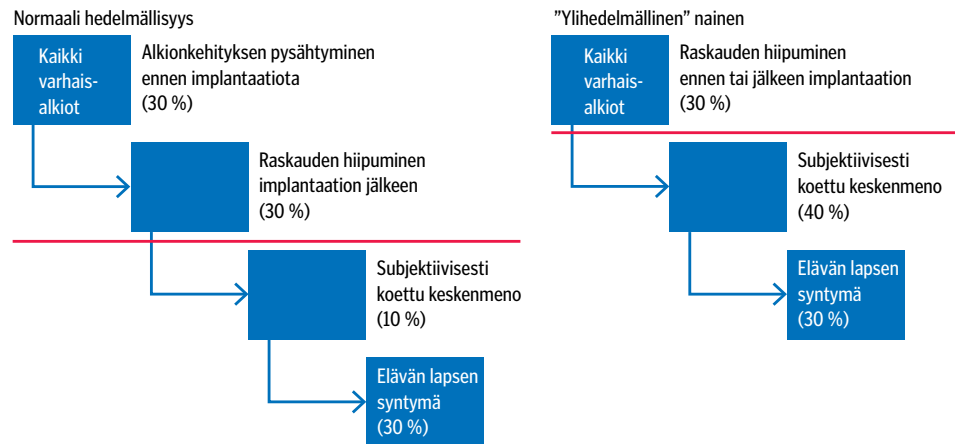
Varhaisalkioista valtaosan kehitys pysähtyy
ennen kuin nainen edes tietää olevansa raska-
na. Mikäli nainen tulee erittäin nopeasti ras-
kaaksi, mutta raskaudet päättyvät varhain, hän
voi olla ns. ylihedelmällinen (superfertiili). Täl-
löin kohdun limakalvon selektiokyky on poik-
keava (2), ja elinkelvotonkin alkio saattaa kiin-

- 8 McQueen DB, Zhang J, Robins JC. Sperm DNA fragmentation and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2019;112:54–60.
- 9 Brigham SA, Conlon C, Farquharson RG. A longitudinal study of pregnancy outcome following idiopathic recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 1999;14:2868–71.

KUVIO 1.

Suurin osa raskauksista hiipuu jo ennen kuin nainen tietää olevansa raskaana

Punainen viiva kuvastaa kuukautisten poisjäämisen ja raskauden toteamisen ajankohtaa. Mukailtu lähteestä 2.



TAULUKKO 1.

Suositus toistuvien keskenmenojen tutkimuksista

Tutkimus	Suositus	Näytön aste ¹
Huolellinen anamneesi	kaikilta	hyvä kliininen käytäntö
Yleisterveys		
Elintavat		
Muut raskauskomplikaatiot, lasten syntymäpainot		
Lähisuvussa esiintyneet toistuvat keskenmenot		
Gynekologinen kaikukuvaus (+3D)	kaikilta	+
TSH, T₄V, TPO-vasta-aineet	kaikilta	++
Prolaktiini	vuotohäiriöissä	+
Fosfolipidivasta-aineet	kaikilta	+
Perinnölliset trombofiliat	suku- tai trombianamneesiin perusteella	++
Pariskunnan kromosomianalyysi	ikä ja sukuanamneesi huomoiden, etenkin nuorilta pareilta	+
Abortoituneen sikiön kromosomianalyysi	vain erityisharkinnan perusteella	+

¹Näytönasteen arviointi, ESHRE Guideline: Recurrent pregnancy loss 2018 (2): + tutkimusnäyttö vähäinen, ++ tutkimusnäyttö kohtalainen.

ennusteellista merkitystä (5). Vakiintuneen käytännön mukaisesti kahden keskenmenon jälkeen suositellaan lisäselvittelyjä, jos myös raskauden alkaminen on vaikeutunut tai mikäli keskenmeno on tapahtunut toisen raskauskolmanneksen aikana.

Alle puolelta kolmen kliinisen keskenmenon vuoksi tutkituista löytyy taustalta selittävä syy. Mitä matalammalla kynnyksellä lähdetään tutkimaan, sitä harvemmin syy löytyy.

Toistuvien keskenmenojen tutkiminen

Huolellinen anamneesi on tutkimuksen perusta. Mitä nuorempi nainen on kyseessä, sitä todennäköisemmin tutkimuksissa löytyy selittävä syy keskenmenoille (taulukko 1).

Myös pariskunnan lähisukulaisilla ilmenneet toistuvat keskenmenot kannattaa huomioida. TSH- ja T₄V-pitoisuudet sekä TPO-vasta-aineet on syytä määrittää. Vaikka tutkimusnäyttöä on vähän, subkliinisenkin hypotyreoosin hoitamisesta voi olla hyötyä. Vuotohäiriöiden kyseessä ollessa määritetään seerumin prolaktiinipitoisuus. Piilevän sokeriaineenvaihdunnan häiriön seulontaa ei pidetä aiheellisenä, koska ei ole näyttöä, että sen hoito parantaisi raskausennustetta.

Perinnöllisten trombofilioiden merkitys toistuvien keskenmenojen taustalla on epäselvä, eikä laajoja hytymistekijätutkimuksia enää ny-



TAULUKKO 2.

Seuraavan raskauden onnistumisen todennäköisyys

Prosentteina naisen iän ja aikaisempien keskenmenojen lukumäärän perusteella.

Ikä (vuosia)	Aikaisempien keskenmenojen lukumäärä			
	2	3	4	5
20	92	90	88	85
25	89	86	82	79
30	84	80	76	71
35	77	73	68	62
40	69	64	58	52
45	60	54	48	42

Muokattu lähteestä 9 (pitkittäinen seurantatutkimus selittämättömistä toistuvista keskenmenoista kärsivillä pariskunnilla).

Naisilta, joilla on toistuvia keskenmenoja, löytyy enemmän hyytymistekijähäiriöitä kuin verrokkiväestöltä.

kyään suositella tehtävän (3,4). Sen sijaan fosfolipidivasta-aineiden tutkiminen on perusteltua, sillä todetussa fosfolipidioireyhtymässä suositellaan antitromboottista lääkehoitoa alkuraskaudesta lähtien (6). Kliinisesti merkittäviä fosfolipidivasta-aineita ovat lupusantikoagulantti, kardioliipinivasta-aineet sekä β_2 -glykoproteiini-vasta-aineet. Näistä etenkin kahta ensin mainittua todetaan toistuvista keskenmenoista kärsivillä merkittävästi enemmän kuin verrokeilla. Hyytymistekijätutkimusten ajoittamisessa on huomioitava 2–3 kuukauden karenssiaika edellisestä raskaudesta sekä positiivisen löydöksen kontrollointi 12 viikon kuluttua.

Osa kansainvälisistä suosituksista puoltaa raskausmateriaalin kromosomiston tutkimista (3). Poikkeavan löydöksen ajatellaan todennäköisesti selittävän keskenmenon, jolloin muita selvittelyjä ei tarvittaisi. Tällöin jatkotutkimukset voitaisiin kohdentaa vain pariskuntiin, joiden abortoitunut sikiö on ollut kromosomistoltaan normaali. Raskausmateriaalin kromosomiston määrittämisen ongelmina ovat paitsi

merkittävä kustannusten lisäys, myös kontaminaation mahdollisuus, rajallinen diagnostinen kapasiteetti ja mosaikismit. Suomalaisten käytäntöjen mukaan suurin osa varhaisista keskenmenoista hoituu joko spontaanisti tai lääkkeellisesti kotioloissa, jolloin raskausmateriaalin toimittaminen tutkittavaksi on käytännössä epäluotettavaa eikä sitä rutiininomaisesti tehdä.

Toistuvien keskenmenojen selvittelyn suomalaisen käytäntöön ovat kuuluneet pariskunnan karyotyypimääritykset. Poikkeavia kromosomilöydöksiä on todettu noin 1,9–3,5 %:lla pariskunnista. Tavallisimpia löydöksiä ovat tasapainottuneet translokaatiot. Alkiodiagnostiikan menetelmien kehittyessä löydöksillä voi olla paitsi tiedollista myös hoidollista merkitystä. Potilas, jolla on poikkeava löydös, ohjataan geneetikolle. On kuitenkin huomioitava, että vanhemman poikkeava kromosomilöydös selittää vain osan pariskunnan keskenmenoista eikä normaali löydös sulje pois sporadista kromosomipoikkeavuutta tulevassa raskaudessa.

Kohdun rakennepoikkeavuuksia löytyy toistuvista keskenmenoista kärsiviltä potilailta merkittävästi enemmän kuin verrokkiväestöltä (16,7 % vs. 6,7 %). Kohdun rakennetta voidaan tutkia luotettavasti kaikukuvauksella. Kokeneen tutkijan käsissä kaksikulotteinenkin kaikukuvaus on diagnostiselta tasoltaan magneettikuvauksen verrattuna riittävä, mutta 3D-kuvantamisen lisää diagnostista osuvuutta (7).

Tutkimusnäyttö poikkeavien kohtulöydösten kirurgisen hoidon vaikuttavuudesta on edelleen vähäistä. Kohtukirurgiaan voi myös liittyä riskiä hedelmällisyydelle, joten leikkausindikaatiot ja onnistumisen todennäköisyydet on harkittava huolellisesti tapauskohtaisesti.

Löytyykö syy miehestä?

Kromosomianalyysia lukuun ottamatta miehen osuutta toistuviin keskenmenoihin on vaikea selvittää. Perinteisestä sperma-analyysistä ei yksiselitteistä syytä löydy. Miehen korkeaan ikään ja huonoihin elintapoihin liittyvää lisääntyntä siittiöiden DNA-fragmentaatiota ja oksidatiivista stressiä on joissakin tutkimuksissa todettu enemmän toistuvista keskenmenoista kärsivien naisten puolisoilla (8), mutta näyttöä tutkimusten hyödyllisyydestä ei ole. Terveellisiä elintapoja ja haitallisten altisteiden välttämistä tulee toki suositella.

SIDONNAISUUDET

Marianne Hallamaa ja Varpu Jokimaa: Ei sidonnaisuuksia.

Seuraavan raskauden onnistumisen ennuste on hyvä

Keskenmeno on usein naiselle ja hänen puolisolleen hyvin vaikea ja raskas asia. Pariskunnalle on tarvittaessa järjestettävä psyykkistä tukea, ja seuraavan alkuraskauden kaikututkimus pyritään tekemään naistentautien poliklinikalla. Naisen ikä ja keskenmenojen lukumäärä ovat ennusteen kannalta tärkeimmät tekijät. Lohdul-

lista on kuitenkin se, että toistuvienkin keskenmenojen jälkeen mahdollisuudet onnistuneeseen raskauteen ovat tutkimusten mukaan hyvät, ja valtaosa naisista saa lapsen ilman erityistä hoitoa (taulukko 2). Potilaan epätoivosta ja vaatimuksistakin huolimatta perusterveydenhuollon lääkärin on tärkeä pystyä arvioimaan objektiivisesti, onko jatkotutkimuksista hyötyä. ●

[ENGLISH SUMMARY | www.laakarilehti.fi/english](http://www.laakarilehti.fi/english)
Examining the reasons for recurrent pregnancy loss

MARIANNE HALLAMAA

M.D., specialist in obstetrics and gynaecology, in specialist training in reproductive medicine
Department of Obstetrics and Gynaecology, Turku University Hospital

VARPU JOKIMAA

M.D., PhD, specialist in obstetrics and gynaecology, reproductive medicine.
Department of Obstetrics and Gynaecology, Turku University Hospital

Examining the reasons for recurrent pregnancy loss

The definition of clinical pregnancy requires a positive pregnancy test, followed by either six weeks' amenorrhoea or sonographically visible pregnancy. Clinical pregnancy loss means a spontaneously lost pregnancy before 22 gestational weeks, the fetus weighing less than 500 grams. We recommend aetiological investigations when three clinical pregnancies have been lost, or after two pregnancy losses in the case of subfertility or a second trimester loss. A history of general health and lifestyle issues, including previous pregnancy outcomes of the couple and their first degree relatives, is essential. The anatomy of the uterine cavity needs to be examined sonographically. Thyroid function and antiphospholipid antibodies should be analysed in all patients and serum prolactin levels in the case of irregular menstrual cycles. Screening for hereditary thrombophilia is not recommended in the absence of a history of thromboembolic events or a positive family history. Parental chromosomal analysis is indicated in the case of a young couple or significant pregnancy-related problems in the close family. Chromosomal analysis of the products of conception may be performed in selected cases. Couples suffering from recurrent pregnancy loss may be very concerned about the issue and in need of psychological support. However, the couple should be informed that, even after several previous miscarriages, the prognosis for the following pregnancy is good.