

## Ennustaako varhaisraskauden yhdistelmäseulonnan poikkeava tulos ainoastaan aneuploidian riskin?

Jarno Kettunen, LK

[jarno.kettunen@helsinki.fi](mailto:jarno.kettunen@helsinki.fi), opiskelijanumero 013297622

Lääketieteellinen tiedekunta



21.9.2013

Tutkielma

Ohjaaja Vedran Stefanovic, LKT, dosentti, kl. opettaja, perinatologian erikoislääkäri

Lääketieteellinen tiedekunta

Helsingin Yliopisto

## HELSINGIN YLIOPISTO – HELSINGFORS UNIVERSITET

Tiedekunta/Osasto – Fakultet/Sektion – Faculty Lääketieteellinen tiedekunta		Laitos – Institution – Department Kliininen laitos	
Tekijä – Författare – Author Kettunen, Jarno (Lauri Tapani)			
Työn nimi – Arbetets titel – Title Ennustaako varhaisraskauden yhdistelmäseulonnan poikkeava tulos ainoastaan aneuploidian riskin?			
Oppiaine – Läroämne – Subject naistentaudit ja synnytykset, perinatologia			
Työn laji – Arbetets art – Level tutkielma	Aika – Datum – Month and year 10/2013	Sivumäärä - Sidoantal - Number of pages 30	
Tiivistelmä – Referat – Abstract <p><b>TARKOITUS:</b> Retrospektiivisen tutkielman tarkoituksena on selvittää, vaikuttako varhaisraskauden yhdistelmäseulonnan väärä positiivinen tulos raskausajan ennusteeseen. Tulos on väärä positiivinen, jos positiivisesta seulontatuloksesta huolimatta jatkotutkimuksissa ei todeta sikiön aneuploidiaa. Tutkielman tarjoamaa tietoa voitaisiin parhaimmillaan käyttää osana laadukasta raskausneuvontaa.</p> <p><b>MENETELMÄT:</b> Aineisto kootaan HYKS:in sikiötutkimusyksikön rekisterin perusteella. Rekisterin lisäksi suuri osa tiedoista poimitaan sähköisistä potilastietojärjestelmistä. Yhdistelmäseulonnat on tehty vuosina 2009-2012. Selvitettäviä tekijöitä ovat vastasyntyneen pieni- tai suuripainoisuus, keskenmenot, syntymän enneaikaisuus, kohtukuolemat, äidin ikä, synnytyksen käynnistymistapa, synnytystapa ja 21-trisomian riskiarvio. 21-trisomian riskiarvion mukaan aineisto voidaan jakaa kahteen tai viiteen alaluokkaan. Tutkielma vertailee ennustetekijöitä riskialaluokkien välillä. Tuloksia verrataan myös laajempiin ulkopuolisiin tilastoihin.</p> <p><b>TULOKSET:</b> Tutkielman perusteella yhdistelmäseulonnan väärä positiivinen tulos lisää lievästi enneaikaisuuden riskiä korkeimmissa riskiluokissa, jos äiti on yli 35-vuotias tai sikiö on miespuolinen. Yleisesti raskauden ennuste vaikuttaa kuitenkin hyvältä väärän seulontapositiivisen tuloksen jälkeen. Tätä tietoa voitaisiin käyttää raskausajan potilasneuvonnassa. (134 sanaa)</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords Pregnancy outcome; First trimester of pregnancy; Nuchal translucency measurement; Biological markers; Prenatal diagnosis			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited			
Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information			

1	Johdanto .....	1
2	Tutkielman taustaa.....	2
2.1	Downin syndrooma ja äidin ikään perustuva seulonta .....	2
2.2	Merkkiaineista 21-trisomian riskiin.....	4
2.3	Ultraäänellä kohti tarkempaa 21-trisomian riskiarviota.....	5
2.4	Yhdistelmäseulonta on enemmän kuin osiensa summa.....	7
2.5	Yhdistelmäseulonta nykyään.....	7
2.6	Positiivisen seulontatuloksen saaneelle tarjotaan jatkotutkimuksia .....	9
2.7	Seulonnat valjastetaan raskausennusteen laajempaan arvioon.....	9
3	Aineisto ja menetelmät.....	15
3.1	Tutkimuksen tarkoitus.....	15
3.2	Tutkimusaineisto ja -menetelmät.....	15
3.3	Tulokset.....	16
4	Pohdinta.....	24
4.1	Tutkimustulokset ja niiden merkitys.....	24
4.2	Seulontojen tulevaisuus.....	27
5	Kiitossanat .....	28
6	Lähteet.....	28

## 1 Johdanto

Valtioneuvoston asetus seulonnoista (1339/2006) yhtenäisti lääketieteellisten seulontojen periaatteet koko valtakunnan alueella. Asetus ja sen myöhemmät täydennykset velvoittavat kuntia ja kuntayhtymiä tarjoamaan myös sikiön kromosomipoikkeavuuksien seulontaa. Tämä toteutuu joko varhaisraskauden yhdistelmäseulontana tai toisen raskauskolmanneksen seerumiseulontana. Varhaisraskauden yhdistelmäseulonta arvioi yleisimmän kromosomipoikkeavuuden, Downin syndrooman eli 21-trisomiariskiä. Seulontaa tarjotaan ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, ja siihen osallistuminen on täysin vapaaehtoista. (1-3)

Tämän tutkielman tarkoituksena on selvittää raskausajan ennustetta, kun varhaisraskauden seulontatuloksella on osoitettu vääräksi positiiviseksi: positiivisesta seulontatuloksesta huolimatta jatkotutkimuksissa ei todeta Downin syndroomaa. Muut harvinaisemmat kromosomipoikkeavuudet rajataan aineiston ulkopuolelle.

Kromosomipoikkeavuuksien seulontojen tulisi taata jokaiselle tasapuolisesti laadukkaat, maksuttomat ja yhdenmukaiset tutkimukset sekä jatkotutkimukset (1,4). Vanhempien neuvonnan osuutta ei voi vähätellä. Alunperin positiivinen, poikkeava seulontatuloksella saattaa herättää vanhemmissa tunteiden ja epä tietoisuuden vyöhykseen (5-7). Tämän tutkielman keskeisenä tavoitteena on kartuttaa tietoa, jolla voitaisiin tukea väärän positiivisen seulontatuloksen kohdanneita vanhempia.

Luku 2 taustoittaa tutkielmaa. Downin syndrooman pintapuolisen esittelyn jälkeen ruoditaan, kuinka syndroomaa on seulottu vuosikymmenten aikana. Kuinka hyviä eri seulontamenetelmät ovat? Voivatko seulonnat löytää kromosomipoikkeavuuksien lisäksi muita raskaus- ja sikiökomplikaatioita?

Luvussa 3 käydään käsiksi tutkielman aineistoon. Aineiston pohjana on HYKS:in sikiötutkimusyksikön rekisteri. Rekisteristä poimitaan raskaudet, joiden 21-trisomian riski on arvioitu kohonneeksi ja kromosomisto on tutkittu normaaliksi. Varhaisraskauden yhdistelmäseulonta on tehty vuosina 2009–2011 HYKS-eristysvastuualueella. Rekisterin ohjaamista raskauksista poimitaan tarkemmat tiedot potilastietojärjestelmistä. Aineiston avulla voidaan selvittää raskauden ennustetta.

Viimeissä luvussa 4 pohditaan saatujen tulosten merkitystä. Aineistoa peilataan aiemmin tehtyihin tutkimuksiin ja tilastoihin, eikä kriittisyydestä tai käytännönläheisyydestä tingitä. Ennen lähdeluetteloa esitellään vielä DNA-tekniikka, joka saattaa pohjamutia myöten myllertää tulevaisuuden seulontakäytännöt.

## 2 Tutkielman taustaa

### 2.1 Downin syndrooma ja äidin ikään perustuva seulonta

Downin syndrooma eli Downin oireyhtymä kantaa John Langdon Downin nimeä. Down kuvaili vuoden 1866 tutkielmassaan syndrooman ilmiön ja siihen liittyvän kehitysvamman. Hän yhdisti syndrooman useisiin liitännäissairauksiin, jotka vaikuttavat muun muassa verenkiertoelämän toimintaan ja kuulo- sekä näköaistiin. Ymmärrys näistä rasitteista on kasvanut huomasti sittemmin, joten liitännäissairaudet ovat nykyisin keskeinen osa Downin syndroomaa kantavien terveyden seuranta ja hoidon suunnittelua. (4,8)

Downin syndrooma on ihmisen yleisin kromosomipoikkeavuus eli kromosomianomalia (8). Se luokitellaan aneuploidiaksi, millä tarkoitetaan kromosomien tai kromosomien osien poikkeavaa lukumäärää. Downin syndroomaan liittyy tunnusomaisia fyysisiä ja psykologisia piireitä (4,8). Syndrooman ilmaantuvuus asettuu välille 1:600 – 1:800 jokaisesta raskaudesta (1,4,8,9).

Downin syndrooman molekyylogeneettinen tausta esiteltiin vuonna 1959 (10). Syndrooma johtuu yli 90 % tapauksista kromosomin 21 trisomiasta, normaalin kromosomiparin 21 lisäksi yksilö kantaa ylimääräistä 21-kromosomia. Kromosomiluvun poikkeavuus viestii varhaisesta virheestä meiosisissa eli sukusolujen jakautumisessa aivan yksilönkehityksen alkukäyöksillä. Downin syndrooma voi kehittyä myös, jos kromosomista 21 esiintyy vaihtelevan pituisia osia joko irrallisena rakenteena tai muihin kromosomeihin liittyneenä. (8) Mosaiikeilla on osin sekä poikkeavaa että normaalia kromosomistoa.

Downin syndrooma ja kromosomin 21 trisomia – eli 21-trisomia – ovat käytössä vapaasti rinnakkaisina ja samanarvoisina termeinä. Käytäntöä sovelletaan tässäkin tutkielmassa, vaikka semanttisesti 21-trisomia viittaakin kromosomiluvun määritettyyn poikkeavuuteen ja Downin syndrooma oireyhtymän kliiniseen ilmiösuun.

Puolisen vuosisataa on tiedetty, että aneuploidian ja varsinkin 21-trisomian esiintyvyys kasvaa äidin iän myötä (11,12). Lisäksi 21-trisomia lisää keskenmenon riskiä. Kun joka tuhannen 20-vuotiaan sikiöllä on 21-trisomia 12 raskausviikon kohdalla, esiintyvyys laskee tasolle 1:1500 loppuraskautta lähestyessä. 35-vuotiaalla riski on selvästi 20-vuotiasta suurempi. Esiintyvyys on 12 raskausviikon kohdalla 1:250, ja keskenmenot laskevat 21-trisomian esiintyvyyden lopulta tasolle 1:350. Harvinaisemmissa 13- ja 18-trisomioissa keskenmenot ovat vieläkin todennäköisempiä; jopa 80 % raskauksista päättyy ennen synnytystä. Äidin ikä altistaa selvästi myös näille kromosomimuutoksille. (13)

Vielä 70-luvulla ja 80-luvun alussa 21-trisomian riski arvioitiin ainoastaan äidin iän perusteella. Kun äidin ikä ylitti 35 vuoden rajapyykin, raskaus siirtyi 21-trisomian riskiluokkaan. Yli 35-vuotiaita oli 70-luvun alussa noin 5 % äideistä. Koska selvästi suurin osa riskiluokan sikiöistä kantoi normaalia kromosomistoa, ikään perustuvassa seulonnassa vääriä positiivisia seulontatuloksia saatiin lähes yhtä paljon, kuin yli 35-vuotiaita oli raskaana olevista eli noin 5 %. Suhteellisesta runsaudesta huolimatta vain 30 % 21-trisomioista oli jakautunut riskiluokkaan, ja absoluuttisesti eniten 21-trisomialapsia syntyi alle 35-vuotiaille. Heikkouksistaan huolimatta äidin ikä on edelleen tärkeä 21-trisomian riskitekijä, joka huomioidaan osatekijänä arvioitaessa kromosomipoikkeavuuksien riskiä. (13,14)

Viime vuosina Suomessa 18 % synnyttäjistä on ollut yli 35-vuotiaita. Jos seulonta edelleen perustuisi yksinomaan äidin ikään, seulontapositiivisia nähtäisiin kohtuuton määrä, lähes 20 000. Toisaalta ikään perustuva seulonta löytäisi vain puolet 21-trisomioista. (13,15,16)

Seulontoihin liittyy keskeisiä käsitteitä, joiden avulla voidaan arvioida ja vertailla eri seulontastrategioita keskenään. Väärien positiivisten määrä (false positive rate, FPR) on keskeinen seulontatestin mittari. Jos seulontatestissä kohde saa positiivisen

seulontatuloksen, mutta jatkotutkimukset osoittautuvat normaaleiksi, seulontatulosta kutsutaan vääräksi positiiviseksi. Toinen keskeinen käsite on herkkyys, josta käytetään englanniksi termiä detection rate seulontatutkimusten yhteydessä. Jos seulontatesti jännitetään mahdollisimman herkäksi, sen läpi karkaisi negatiiviseksi tulkittuina vain yksittäisiä positiivisia seulottuja. Herkkyys lähestyisi täyttä 100 %:a. Tällaisessa huippuherkässä seulonnassa FPR nousee tyypillisesti kestämättömän korkeaksi, ja väärät positiiviset seulontatulokset johtavat kohtuuttomaan jatkotutkimusten vyöryyn. Seulonnan on saavutettava hyväksyttävä kompromissi väärin positiivisten määrän ja seulontaherkkyiden tasapainossa.

## 2.2 Merkkiaineista 21-trisomian riskiin

Noin 30 vuotta sitten trisomioiden seulonta otti ensimmäiset kehitysolikkansa. Tiettyihin sikiön kehityshäiriöihin oli jo aiemmin osattu liittää muutoksia odottavan äidin seeruminäytteissä. Osoitettiin, että vastaavasti aneuploidioihin liittyvää sikiön ja istukan poikkeavaa toimintaa voidaan arvioida tavanomaisin verikokein. Näitä seerumin merkkiaineita ovat toisen raskauskolmanneksen aikainen AFP (1984, alfafetoproteiini, alfafetoprotein),  $\beta$ -hCG (1987, toisen raskauskolmanneksen istukkagonadotropiini, human chorionic gonadotropin, jonka herkempi muoto, toisen raskauskolmanneksen vapaa  $\beta$ -hCG löydettiin 1990, ja edelleen ensimmäisen raskauskolmanneksen vapaa  $\beta$ -hCG,  $\beta$ -hCG-v, 1992), uE3 (1987, konjugoitumaton estrioli) ja PAPP-A (1990, ensimmäisen trimesterin raskauteen liittyvä plasmaproteiini A, pregnancy-associated plasma protein A) ja inhibiini A (1996). Viime vuosina merkkiaineiden kentälle on marssinut uusi tulokas ADAM12, mutta sen roolin on arveltu jäävän pieneksi. (13,14)

Sovinnaisesti merkkiainepitoisuudet ilmoitetaan MoM-arvoina. MoM eli keskiluvun monikerta, multiple of median, lasketaan jakamalla merkkiaineen absoluuttinen mittausarvo normaalikromosomisten yksösraskauksien merkkiainemittausten keskiluvulla. Normaaliin yksösraskauteen liittyvää kromosomistoa kuvailee siis keskimäärin kunkin merkkiaineen MoM-arvo 1. 21-trisomiaan liittyy ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana tavanomaista matalampi PAPP-A-arvo (MoM 0,4) ja tavanomaista korkeampi  $\beta$ -hCG-v-arvo (MoM 1,8). (13)

Merkkiainetasot noudattavat jakaumia, jotka raskausmerkkiaineiden osalta esitetään logaritmisessa Gaussin jakaumassa. Yksilön kohdalla normaalista, korkeasta tai vajonneesta MoM-arvosta ei voi päätellä kromosomiston normaalilukuisuutta, mutta niitä voidaan käyttää eri kromosomimuutosten tilastollisten todennäköisyyksien laskemiseksi. Toisistaan riippumattomia merkkiainetestauksia yhdistämällä voidaan parantaa tilastollista voimaa. Verrattuna vain äidin ikään perustuviin menetelmiin merkkiainetestaus tarkentaa huomattavasti sikiön 21-trisomian riskiarviota. (13)

Sikiöseulontojen tasapainoilussa on tavallista virittää tutkimukset niin, että noin 5 % seulotuista saa väärän positiivisen tuloksen. Tämä 5 % FPR löytyykin useimmista sikiöseulontoja koskevista tutkimuksista joko ainoana tai yhtenä vertailuarvona. Taulukossa 1 on vertailtu tiettyjä seerumiseulontamenetelmiä, joissa päästään herkkyyteen 55–75 % FPR-arvolla 5 %. (13,14)

*Taulukko 1: Seerumiseulojen vertailu 21-trisomian suhteen*

<i>Menetelmä (toisessa raskauskolmanneksessa, ellei muuta mainita)</i>	<i>Herkkyyys (%)</i>	<i>FPR (%)</i>
ÄI + seerumin AFP, hCG (kaksoistesti)	55 – 60	5
ÄI + seerumin AFP, $\beta$ -hCG-v (kaksoistesti)	60 – 65	5
ÄI + seerumin AFP, hCG, uE3 (kolmoistesti)	60 – 65	5
ÄI + seerumin AFP, $\beta$ -hCG-v, uE3 (kolmoistesti)	65 – 70	5
ÄI + seerumin AFP, hCG, uE3, inhibiini A (nelostesti)	65 – 70	5
ÄI + seerumin AFP, $\beta$ -hCG-v, uE3, inhibiini A (nelostesti)	70 – 75	5
<i>1. raskauskolmannes: ÄI + seerumin PAPP-A, <math>\beta</math>-hCG-v</i>	60 – 70	5

*ÄI = äidin ikä, muut merkkiainelyhenteet avattu jo aiemmin tutkielmassa*

*Taulukko on poimittu Nicolaideksen katsauksesta (13), SURUSS- ja FASTER-tutkimukset noudattelevat olennaisesti samansuuntaisia tuloksia (14).*

### 2.3 Ultraäänellä kohti tarkempaa 21-trisomian riskiarviota

Seulonnan kehitys marssi 1990-luvulla laboratorion ulkopuolelle. Nicolaides ryhmineen



syventyi havaintoon, jonka Langdon Down oli tehnyt jo 19. vuosisadan lopulla: 21-trisomiassa iho vaikuttaa liian suurelta suhteutettuna sen peittämään kehoon. Tutkijat hyödynsivät 1990-luvun ultraäänitekniikkaa ja julkaisivat löydöksen, joka saattoi selittää kehon ja ihon epäsuhtan. Sikiön niskan taakse huomattiin jo alkuraskauksesta kertyvän poikkeavan paljon ihonalaisnestettä, jos sikiöllä oli 21-trisomia. Artikkelissaan vuonna 1992 ryhmä esitteli yhteyden sikiön poikkeavan runsaan niskaturvotuksen (fetal nuchal translucency eli fetal NT) ja 21-trisomian välillä (17), joskin alustavia havaintoja oli tehty jo aiemmin. Normaaliraskauksiin verrattaessa 21-trisomiasikiöiden niskaturvotuksen määrän keskimääräinen MoM on 2,0. Muitakin 21-trisomian riskitekijöitä voidaan arvioida ultraäänitekniikalla, mutta vain niskaturvosmittauksen asema on selkeästi vakiintunut. (13,14) Ultraäänen suorittajan voi olla vaikeaa erottaa kystinen hygrooma niskaturvotuksesta, joten osa tutkimuksista niputtaa niskaturvotuksen ja hygrooman yhdeksi ryhmäksi, toisissa tutkimuksissa hygroomat jätetään pois niskaturvotusta tarkastelevasta ryhmästä. (18)

Niskaturvotuksen mittauksen ajankohdaksi on valikoitunut raskausviikkojen 11+0 ja 13+6 väli; alaraja on haarukoitu niin, että monet merkittävät sikiön rakenteelliset kehityshäiriöt ovat tunnistettavissa, ja yläraja puolestaan takaa kohtuullisen aikaisen ja turvallisen mahdollisuuden raskaudenkeskeytykseen. Myös Suomi noudattaa ensimmäisen raskauskolmanneksen yhdistelmäseulonnassaan tätä aikaikkunaa (1,3,13).

Jotta niskaturvotuksen mittaus ajoittuisi valituille raskausviikoille, niskaturvotusmittauksen yhteydessä arvioidaan sikiön ikä tutkimalla ultraäänitekniikalla sikiön pää-perämitta (CRL, crown-rump length). Niskaturvotukselle voidaan arvioida iänmukainen viitearvo, joka perustuu pää-perämittaan.

Viime vuosina on todettu, että niskaturvotuksen määrä ei seuraa vain yhtä jakaumaa, vaan turvotusmittaukset voidaan jakaa kahteen erilliseen jakaumaan. Tämä jako toteutuu sekä euploidisilla että aneuploidisilla sikiöillä. Ensimmäisessä jakaumassa niskaturvotus kytkeytyy CRL:ään (CRL-dependent fetal NT distribution), kun toisessa jakaumassa CRL ei vaikuta niskaturvotuksen määrään (CRL-independent fetal NT distribution). Suurin osa eli 95 % normaaliraskauksista noudattaa CRL-kytkennäistä niskaturvotuksen määrää, mutta 21-trisomiaraskauksista vain 5 %. CRL:stä erityvässä jakaumassa mediaaniarvo niskaturvotukselle oli euploideilla 2,0 mm ja 21-trisomiassa

3,4 mm. (19,20) Erillisiä jakaumia ei oteta huomioon yleisissä sikiöseulonnoissa Suomessa tai muuallakaan.

## 2.4 Yhdistelmäseulonta on enemmän kuin osiensa summa

Koska niskaturvotuksen määrän ja ensimmäisen raskauskolmanneksen merkkiaineiden (PAPP-A tai  $\beta$ -hCG-v) tasojen välillä ei ole merkittävää keskinäistä yhteyttä, voidaan 21-trisomian riskiarvion luotettavuutta ja herkkyyttä parantaa seulontamenetelmiä yhdistämällä. Tälle periaatteelle rakentuu varhaisraskauden yhdistelmäseulonta myös Suomessa: raskausviikolla 9+0–11+6 tutkitaan seerumiseulonta ja raskausviikolla 11+0–13+6 mitataan niskaturvotus sikiön yleisen ultraäänitutkimuksen yhteydessä. 21-trisomian riskin laskee erityinen tietokonepohjainen ohjelma, johon syötetään pyydetyt esitiedot ja seulontatutkimusten tulokset. Seulontaan on liitetty myös kromosomin 18 trisomian riskiarvio. Yhdistelmäseulonnan yleistymisen on aikaistanut sikiöseulontoja toisesta raskauskolmanneksesta ensimmäiseen kolmannekseen. (1,13,14)

Ensimmäisen raskauskolmanneksen yhdistelmäseulonta on perusteltua ainakin, jos varhaisempi seulonta johtaa varhaisempiin jatkotutkimuksiin. Seulonnan varhaistuminen saattaa nivoutua myös psyykkisiin ja henkisiin haasteisiin – miten raskaana oleva äiti kohtaa varhaiseen seulontatulokseen liittyvän epävarmuuden? (5-7). (13,14)

## 2.5 Yhdistelmäseulonta nykyään

Tiedemaailma pyrkii kehittämään seulontastrategioita, jotka parantavat seulontaherkkyksiä ja vähentävät väärin positiivisten määrää. On osoitettu, että ensimmäisen raskauskolmanneksen yhdistelmäseulonnan suoritusaste voidaan saavuttaa kahden ensimmäisen raskauskolmanneksen merkkiainemittauksin, vaikka ultraäänitutkimuksia ei olisikaan saatavilla. Toisaalta yhdistämällä kahden ensimmäisen raskauskolmanneksen merkkiainemittaukset niskaturvotustulokseen Palomäki ym. kurottivat jopa 87 % seulontaherkkyteen vain 1,2 % väärin positiivisten määrällä. Sama ryhmä osoitti, että jaksottaisella ja edellä mainittua kevyemmällä seulontamenetelmällä voidaan saavuttaa 84 % seulontaherkkyys matalalla 2,0 % väärin

positiivisten määrällä. Tutkimusryhmän esittelemä jaksottainen menetelmä jakaa raskaudet ensimmäisessä seulontavaiheessa korkean, matalan tai keskisuuren riskin joukkoon. Keskisuuren riskin ryhmä jatkaa seulonnan toiseen vaiheeseen, jossa keskisuuri riski tarkentuu uusien mittausten myötä matalaksi tai korkeaksi (21). Taulukossa 2 vertaillaan joitain jo pidempään käytössä olleita seulontamuotoja, joihin kuuluu niskaturvotuksen mittaus. (13,14)

Tuore pohjoissuomalainen tutkimus osoittaa, että Oulun yliopistosairaala-alue ylittää varhaisraskauden yhdistelmäseulonnalla 72,4 %:n seulontaherkkyyteen, kun väärin positiivisten määräksi jää 4,0 %. Tutkimus selvittää vallitsevaa suomalaista käytäntöä, jossa vähintään 1:250 riski 21-trisomialle johtaa positiiviseen seulontatulokseen. Pelkkään niskaturvotukseen tai seeruminäytteisiin turvautuva seulontamenetelmä ei vertailussa menestynyt yhdistelmäseulontaan verrattuna. Vääriä positiivisia oli niskaturvotusseulonnassa 7,8 %, seerumiseulonnassa 4,4 %, ja näiden herkkyys jäi hieman alle 65 %:n. (22)

*Taulukko 2: Niskaturvotusmittauksen sisältävät seulontamenetelmät 21-trisomian suhteen*

<i>Seulontamenetelmä (1. raskauskolmannes, ellei muuta mainita)</i>	<i>Herkkyys (%)</i>	<i>FPR (%)</i>
ÄI + NT	75 – 80	5
ÄI + NT + seerumin PAPP-A, $\beta$ -hCG-v (yhdistelmätesti)	85 – 95	5
Yhdistelmätesti + nenäluu/trikuspidivirtaus/ductus venosus -virtaus	93 – 96	2,5
2. raskauskolmannes: ÄI + NT + seerumin PAPP-A + nelostesti (kts.yst. taulukko 1)	90 – 94	5

ÄI = äidin ikä, NT = niskaturvotus, muut merkkiainelyhenteet avattu jo aiemmin tutkielmassa. Taulukko on jälleen poimittu Nicolaideksen katsauksesta (13), eikä SURUSS- tai FASTER-tutkimukset oleellisesti sovellettavin osin poikkeaa tiedoista (14).

## 2.6 Positiivisen seulontatuloksen saaneelle tarjotaan jatkotutkimuksia

Varhaisraskauden yhdistelmäseulonnan positiivinen tulos ei ole diagnoosi. Seulontatulos mielletään Suomessa positiiviseksi, kun 21-trisomian laskennallisen todennäköisyys ylittää riskitason 1:250. Vasta molekyylogeneettinen tutkimus tai molekyylikaryotyypitys osoittavat mahdollisen 21-trisomian tai muun aneuploidisen kromosomimuutoksen. Istukkabiopsia ja lapsivesipunktio ovat mahdolliset jatkotutkimukset. Jatkotutkimusten tulee perustua positiiviseen seulontatulokseen tai muuhun selkeään indikaatioon, sillä lapsivesipunktio lisää keskenmenon taustariskiä 0,3–0,5 % ja istukkanäyte 0,6–0,8 %. Jatkotutkimusmahdollisuudet ohjaavat seulonnan mielekkyyttä. Jos positiivista seulontatulosta ei voida varmentaa jatkotutkimuksin, ei kestävä perustetta sikiöseulonnoille ole. Lapsivesipunktio voidaan tehdä aikaisintaan 15. raskausviikon jälkeen. Jos 10.-14. raskausviikolle ajoittuvaa istukkabiopsiaa ei voida tarjota, varhaisraskauden sikiöseulonta ei nopeuta diagnostiikkaa, jos sitä verrataan keskimmäisen raskauskolmanneksen seerumiseulontaan.

Suomessa voidaan jatkotutkimuksena tarjota sekä istukkabiopsiaa että lapsivesipunktiota. Tavallisesti yhdelle tutkittavalle riittää vain yksi jatkotutkimus, mutta ajoittain tehdään molemmat - esimerkiksi jos ensiksi tehtävä istukkabiopsia viittaa kromosomimosaikismiin. Jatkotutkimuksiin osallistuminen on vapaaehtoista. Tutkimusmenetelmän valintaa ohjaavat mm. raskauden kesto ja useat sikiöön, raskauteen sekä istukkaan liittyvät tekijät. (2,13,14)

## 2.7 Seulonnat valjastetaan raskausennusteen laajempaan arvioon

Ennen kuin seerumin merkkiainemittaukset osattiin kytkeä 21-trisomiaan, poikkeavan korkeiden AFP-tasojen oli jo huomattu liittyvän hermostoputken kehityshäiriöihin. Kaikki tavanomaiset seulontamenetelmät peilaavat istukan toimintaa, sikiön ja raskauden elinvoimaisuutta tai muita raskaustekijöitä. Massiiviset seulonta-aineistot mahdollistavat laajat tilastolliset tutkimukset, joihin turvautuen tiedemaailma on selvitetty merkkiaineiden ja ultraäänitutkimusten vaikutusta raskauden ennusteeseen muutoinkin kuin kromosomipoikkeavuuksien osalta. (14,18,23-26)

Raskauden alkuvaiheen matalat PAPP-A-tasot vaikuttavat yhdistyvän ongelmiin istukan kehitymisessä myös euploidisissa raskauksissa. PAPP-A on keskeinen raskausajan

proteaaasi, jonka normaali toiminta johtaa insuliinin kaltaisen kasvutekijän (insulin like growth factor, IGF) vapautumiseen. Tämä kasvutekijä tehostaa trofoblastien tunkeutumista katokalvoon (decidua-invaasio). Kehityskulun häiriintyessä istukan verenkierto heikkenee. Heikentynyt verenkierto uhkaa sikiön kasvua ja elinvoimaa. (26)

Varhaisraskauden matalat PAPP-A-tasot liitetään raskaus- ja sikiökomplikaatioiden riskin kohoamiseen: keskenmenoja, pienikasvuisuutta (viikkoihinsa nähden pienipainoinen, small for gestational age, SGA), kohdunsisäistä kasvunhidastumaa (intrauterine growth restriction, IUGR), kohtukuolemia (sikiökuolemia, fetus mortus), ennenaikaisia syntymiä ja pre-eklampsioita on tavanomaista useammin. Kaikki tutkimukset eivät yhteyttä siunaa – sekoittavia tekijöitä on runsaasti, eivätkä lopputapahtumien määritelmät aina yhdy tutkimusten välillä. Menetelmien ja ajoitusten yhtenäistäminen tutkimusten välillä on vaikeaa. Mahdollinen tilastollinen merkitys on usein vaatimaton. PAPP-A ei ole kovinkaan herkkä raskausajan komplikaatioiden ennustaja – ja tunnistaessaan herkästi esimerkiksi etisen istukan (placenta praevia), vääriä positiivisia kertyy kohtuuton määrä.

Taulukkoon 3 on kerätty Brameldin ym. tutkimuksesta PAPP-A:n viiden persentiilin yhteys tiettyihin raskaus- ja sikiökomplikaatioihin. Matalaan PAPP-A-tasoon liittyy hieman korostunut, tilastollisesti merkitsevä ristitulosuhde eli vetosuhte 1,89 (OR, odds ratio) kaikkien tutkittujen komplikaatioiden suhteen. (18,23,25,26)

Goetzl esittää katsausartikkelissaan johtopäätöksen, että tarpeaksi matalat PAPP-A-tasot ansaitsisivat jatkotutkimuksena joko keskikolmanneksen AFP-mittauksen tai ultraäänitutkimuksen. Jelliffe-Pawlowski ym. komppaavat Goetzlin päätelmää tuoreessa artikkelissaan. Suomessa kaikille äideille tarjotaan ultraäänitutkimusta vaikeiden rakennepoikkeavuuksien selvittämiseksi raskausviikolla 18+0 – 21+6, joten Suomessa matala PAPP-A saa todennäköisesti jo nyt vaatimansa huomion. (3,18,24,26)

Poikkeava  $\beta$ -hCG-v liittyy tutkimusten mukaan joidenkin komplikaatioiriskien kasvamiseen. Raskauden ennustetekijänä PAPP-A on viime vuosina kerännyt enemmän huomiota kuin  $\beta$ -hCG-v. Brameld ym. (2008) osoittaakin, että  $\beta$ -hCG-v:n 5-persentiiliin liittyy lähes kaikissa tutkituissa komplikaatioissa merkityksettömämpi ristitulosuhde (OR) kuin PAPP-A:n 5-persentiiliin. (18,23)

*Taulukko 3: PAPP-A:n ensimmäisen 5-persentiiliin liittyminen raskauden ajan komplikaatioihin*

<i>Lopputulema</i>	<i>Herkkyyys (%)</i>	<i>FPR (%)</i>	<i>PPV (%)</i>	<i>NPV (%)</i>	<i>Insidenssi*</i>
Synnynnäiset epämuodostumat	11,66	4,15	13,32	95,21	4,19
Downin syndrooma (21-trisomia)	25,85	4,15	2,09	99,74	0,27
Sikiön kasvun heikentyminen	10,55	4,15	8,70	99,62	2,82
Spontaani keskenmeno (<24 raskausviikkoa)	17,39	4,12	0,57	99,88	0,10
Sikiökuolema (>24 raskausviikkoa)	16,07	4,12	1,27	99,71	0,25
Ennenaikainen synnytys (<32 raskausviikkoa)	11,65	4,12	4,26	98,57	1,21
Ennenaikainen synnytys (<37 raskausviikkoa)	8,74	4,12	16,73	91,72	7,26
Neonataalikauden kuolema	13,10	4,15	2,09	99,74	0,38
PROM**	7,93	4,15	4,48	97,70	1,88
Etisistukka	96,70	95,85	1,60	98,74	1,23
Istukan irtauma	13,60	4,15	1,95	99,46	0,47
Raskausdiabetes	6,53	4,15	6,64	95,78	3,48
Raskaushypertensio	6,46	4,15	11,68	92,35	6,53
Pre-eklampsia	9,13	4,15	7,86	96,46	2,98

*\*Insidenssi 100 seuloottua naista kohti, \*\*PROM = kalvojen ennenaikainen puhkeaminen, , PPV = positiivinen ennustearvo, NPV = negatiivinen ennustearvo, muut lyhenteet avattu aiemmin tutkielmassa. Taulukko on alunperin Brameldin ym. artikkelista vuodelta 2008. Tutkimus koostuu 22 695 raskaana olevasta naisesta Länsi-Australiasta. (23)*

Sikiön niskaturvotus yhdistyy useissa tutkimuksissa lukuisiin sikiö- ja raskauskomplikaatioihin, joskin tutkimuksia on vähemmän kuin seerumin merkkiaineista. Lisääntyneeseen niskaturvotukseen liitetään kohonnut sikiökuoleman, keskenmenon ja sikiön sydänhaittojen riski. Lisääntyneen niskatulosturvotuksen yhteydessä esiintyy enemmän parvovirusinfektioita. Brameld ym. (2008) on vertaillut artikkelissaan myös lisääntyneen niskaturvotuksen ja raskauden lopputulemien yhteyttä. Niskaturvotuksen 5-persentiili liittyy PAPP-A:a ja  $\beta$ -hCG-v:ta suuremmalla ristitulosuhteella synnynnäisiin epämuodostumiin, Downin syndroomaan ja spontaaniin keskenmenoon ennen raskausviikkoa 24. (18,23) Tulokset saattaisivat olla merkittävämmät niskaturvotuksen 1-persentiilillä.

Jonkin raskaus- tai sikiökomplikaation riski ei välttämättä erotu yhdistelmäseulonnessa kuten seerumin merkkiaine- tai ultraääniseulonnessa – tiettyyn komplikaatioon liittyvää poikkeavaa yksittäistä seulontatulosta saattaa heikentää toinen mittaustulos, johon tämä komplikaatio ei vaikuta. Näyttää yhdistelmäseulonnan vaikutuksesta raskausennusteeseen on vähemmän kuin yksittäisistä seulontatavoista. Australialaiseen, laajaan tietokantaan tukeutuen Brameld ym. ja Barret ym. ovat selvittäneet vuonna 2008 yhdistelmäseulonnan asemaa komplikaatioiden ennustajana. (18,18,23,25)

Taulukoon 4 on suoraan poimittu arvoja Barrettin ym. tutkimuksen taulukosta 1. Barrett ym. tulkitsevat seulontapositiiviseksi varhaisraskauden yhdistelmäseulonnan 21-trisomian riskisuhteen 1:300 ylittävät arvot. Taulukossa vertaillaan seulontapositiivisia ja seulontanegatiivisia raskauksia, joista on laskettu määritettyjen raskaus- ja sikiökomplikaatioiden suhteelliset riskit (RR, relative risk). Matalan syntymäpainon, keskenmenojen ja raskaudenkeskeytysten riskisuhde oli merkitsevästi suurempi seulontapositiivisilla kuin seulontanegatiivisilla. Näiden tulosten arvioinnissa ei huomioida aneuploidisia raskauksia, joita oli odotetusti enemmän seulontapositiivisissa kuin -negatiivisissa. Euploidisia sikiöepämuodostumia oli tilastollisesti enemmän seulontapositiivisilla kuin seulontanegatiivisilla. Kun nämä epämuodostumat jaettiin merkittäviin ja vähäisiin, tilastollinen merkitsevyys hävitettiin. (18,23,25)

Brameld ym. vertaili raskauskomplikaatioiden riskiä seulontapositiivisten (21-trisomian riskisuhde yli 1:300) ja -negatiivisten välillä. Väärillä seulontapositiivisilla oli lähes kaksinkertainen raskauskomplikaatioiden riskisuhde seulontanegatiivisiin verrattuna

(RR 1,8; 95 % luottamusvälillä 1,5–2,2). Jos sikiöllä ei ollut rakennehäiriöitä, oli sikiön kuoleman, matalan syntymäpainon ja ennenaikaisen syntymän suhteellinen riski väärillä seulontaposiitivisilla 2,1-kertainen seulontanegatiivisiin verrattuna. Tarkemmin riskisuhteita on koottu taulukkoon 5. Komplikaatoriskiä lisäsi myös yhdistelmäseulonnan osakomponenttien merkittävä poikkeavuus.

*Taulukko 4: Raskausajan komplikaatiot seuloituissa raskauksissa*

<i>Lopputulema</i>	<i>Seulonta-positiiviset (lkm)</i>	<i>Seulonta-negatiiviset (lkm)</i>	<i>Suhteellinen riski (RR)</i>	<i>95 % CI</i>
Kaikki synnynäiset sikiöpämuodostumat	78	523	3,6*	2,9 – 4,5
Aneuploidiset sikiöpämuodostumat	50	18	68,0*	40,1 – 115,5
Euploidiset sikiömuodostumat	28	505	1,5*	1,1 – 2,2
<i>Merkittävät</i>	22	412	1,5	0,9 – 2,2
<i>Vähäiset</i>	6	93	1,8	0,8 – 4,1
Syntymäpaino <2500g	25	386	1,6*	1,1 – 2,4
Ennenaikainen syntymä Raskausviikko <37	31	560	1,4	0,9 – 1,9
Sikiön kuolema	11	43	6,3*	3,2 – 12,1
<i>Keskenmeno</i>	9	26	8,5*	4,0 – 18,0
<i>Kohtukuolema</i>	2	15	3,3	0,7 – 14,2
<i>Neonataalikuolema</i>	–	2	–	–
Raskaudenkeskeytykset	46	38	29,6*	19,5 – 45,0

*CI = luottamusväli, \* = tilastollisesti merkitsevä, p<0,05, N = 10 273. Taulukko on poimittu soveltuvin osin Barrettin ym. artikkelista vuodelta 2008. (23)*



Taulukko 5: Raskausajan komplikaatiot seulotuissa raskauksissa, jos sikiöllä ei ollut kromosomimuutosta eikä muita synnynnäisiä kehityshäiriöitä

Lopputulema	Seulonta-positiiviset (lkm)	Seulonta-negatiiviset (lkm)	Suhteellinen riski (RR)	95 % CI
Kaikki raskauskomplikaatiot	46	638	2,1*	1,6 – 2,7
Syntymäpaino <2500g	22	344	1,8*	1,2 – 2,8
Ennenaikainen syntymä				
Raskausviikko <37	28	504	1,6*	1,1 – 2,3
Raskausviikko <34	9	130	2,0	1,0 – 3,9
Raskausviikko <28	2	37	1,5	0,4 – 6,4
Sikiön kuolema	6	35	4,9*	2,1 – 11,6
Keskenmeno	4	21	5,5*	1,1 – 21,3
Kohtukuolema	2	12	4,8*	1,1 – 21,3
Neonataalikuolema	0	2	–	–

CI = luottamusväli, \* = tilastollisesti merkitsevä,  $p < 0,05$ ,  $N = 9\ 672$ . Taulukko on poimittu soveltuvien osien Barrettin ym. artikkelista vuodelta 2008. (23)

Raskauskomplikaatioiden riskisuhteen kasvu, komplikaatioiden positiiviset ja negatiiviset ennustearvot ja komplikaatioiden tunnistusherkyys tunnustetaan yleisesti riittämättömiksi, jotta niillä olisi vaikutusta klinisiin käytäntöihin. Kun kohonneeseen riskisuhteeseen voidaan varsin heikosti vaikuttaa toimenpitein, nykyisiä suomalaisia raskauden seurantakäytäntöjä ei tarvitse laajentaa. (18,23,25)

### 3 Aineisto ja menetelmät

#### 3.1 Tutkimuksen tarkoitus

Tutkielman tarkoituksena on selvittää retrospektiivisesti, vaikuttaako varhaisraskauden yhdistelmäseulonnan 21-trisomian väärä seulontapositiivisuus sikiö- ja raskauskomplikaatioiden riskiin. Selvitettäviin komplikaatioihin luetaan vastasyntyneen pienipainoisuus tai suuripainoisuus raskausviikkoihin nähden (SGA, LGA), keskenmeno (ennen raskausviikkoa 22+0), syntymän ennenaikaisuus (ennen aikainen synnytys edeltää raskausviikkoa 37+0 ja erittäinen ennen aikainen raskausviikkoa 32+0), kohtukuolema eli fetus mortus ja raskauden keskeytys. Lisäksi kerätään tiedot äidin iästä, 21-trisomian yhdistelmäseulonnan riskiarviosta, synnytyksen käynnitystavasta, synnytystavasta ja syntyneen lapsen sukupuolesta.

Tutkielma arvioi seulontapositiivisten komplikaatoriskejä keskenään 21-trisomian riskin mukaan eri riskiluokkiin jaettuna. Lisäksi vertaillaan tuloksia vastaavien komplikaatioiden tunnettuihin yleisyyksiin. Menetelmä ei ole ihanteellinen, joten tuloksia täytyy tulkita huolellisesti ja varauksin.

Positiivinen 21-trisomian seulontatulokset johtaa harvoin aneuploidisen kromosomiston tunnistamiseen. Normaalin kromosomiston ja seulontapositiivisuuden ristiriita saattaa vaivata vanhempia. Raskaudenaikainen ahdistus on jopa liitetty raskauden keston lyhentymiseen. Huoleen, ahdistukseen ja pelkoon täytyy voida vastata. Vanhemmille tulee tarjota luotettavaa, täsmällistä ja tutkimusperäistä tietoa. Kysymyksiin sikiön terveydestä ja raskauden ennusteesta voidaan vastata asiallisesti ja ammatillisesti. Kotimaista tutkimustietoa väärin seulontapositiivisten yhteydestä raskauskomplikaatioihin ei ole. Tutkielman keräämää tietoa voitaisiin parhaimmillaan käyttää vanhempien neuvonnan tueksi. (5-7)

#### 3.2 Tutkimusaineisto ja -menetelmät

Tutkimusaineisto koostuu yksisikiöisistä raskauksista, joiden varhaisraskauden yhdistelmäseulonnan tulos on ollut väärä positiivinen 21-trisomian suhteen. Seulontatulosta pidetään positiivisena, kun 21-trisomian laskennallinen riski on

vähintään 1:250. Positiivinen seulontatuloks on väärä, jos molekyylogeneettinen tutkimus tai molekyylikaryotyyppi osoittaa kromosomiston euploidiseksi eli normaaliksi positiivisesta seulontatuloksesta huolimatta. Tutkimuksesta rajataan pois 21-trisomian lisäksi kaikki muutkin kromosomipoikkeavuudet. Seulonnat on tehty vuosina 2009–2011.

Tutkimusasetelman mukainen henkilötietorekisteri saadaan HUS:in sikiötutkimusyksiköstä, jonne keskitetään HYKS-erityisvastuun alueen sikiöseulontojen jatkotutkimukset. Seulotulla on oikeus kieltäytyä jatkotutkimuksista. Rekisterin henkilötietojen perusteella poimitaan tarvittavat lisätiedot HYKS:in sähköisistä potilastietojärjestelmistä, joista Obstetrics on keskeisin. Epäselvissä tilanteissa tukeudutaan Mirandaan ja WebLabiin.

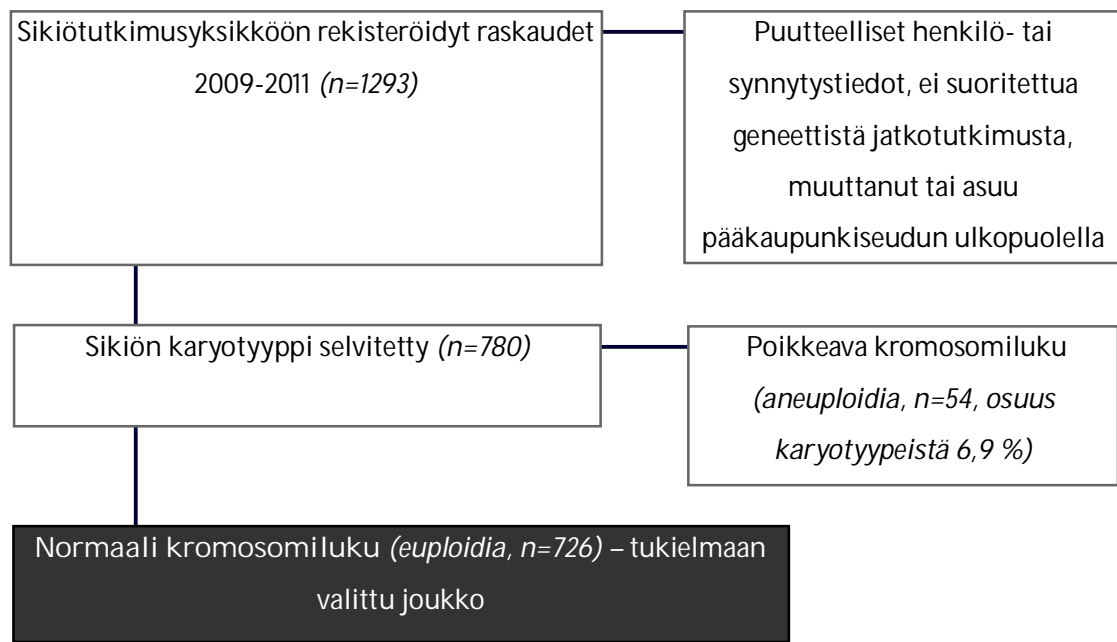
Raskauden on tullut päättyä joko Naistenklinikalla, Jorvin sairaalassa tai Kätilöopiston sairaalassa, jotta tutkielmaan tarvittavat tiedot voidaan poimia omista tietojärjestelmistä. Raskauksia voidaan tutkielmassa ryhmitellä esimerkiksi viiteen eri riskiluokkaan 21-trisomian riskin mukaan (riski alle 1:50, 1:50-1:100, 1:100-1:150, 1:150-1:200, 1:200-1:250).

Tiedot kerätään Apache OpenOffice™ 4 Calc -taulukkolaskentaohjelmaan, josta ne siirretään analysoitavaksi IBM® SPSS® Statistics -ohjelmistoon (versio 21). Tekstinkäsittelystä vastaa Apache OpenOffice™ 4 Writer.

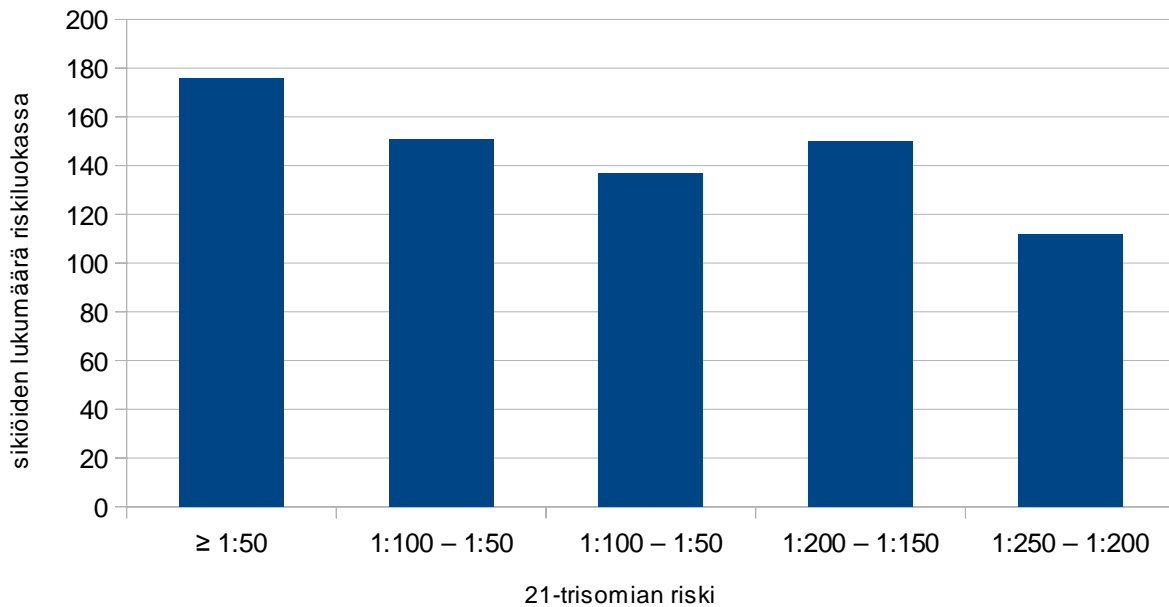
### 3.3 Tulokset

Aineisto koostuu 726 yksisikiöisistä raskaudesta, jotka ovat saaneet varhaisraskauden yhdistelmäseulonnasta väärän positiivisen tuloksen 21-trisomian suhteen ja ovat muutenkin euploidisia. Tutkimusjoukon valikoitumista kuvaillaan vuokaaviossa 1. Raskauksien lukumäärät on jaoteltu 21-trisomian riskisuhteen mukaan viiteen eri riskiluokkaan kaaviossa 1. Iäkkäämpien äitien osuus korostuu odotetusti aineistossa (kaavio 2). Aineiston valikoitumisprosessia taustoittaa taulukko 6, joka esittää aineiston ulkopuolelle jäävät aneuploidit raskaudet 21-trisomiariskin mukaan ryhmiteltynä.

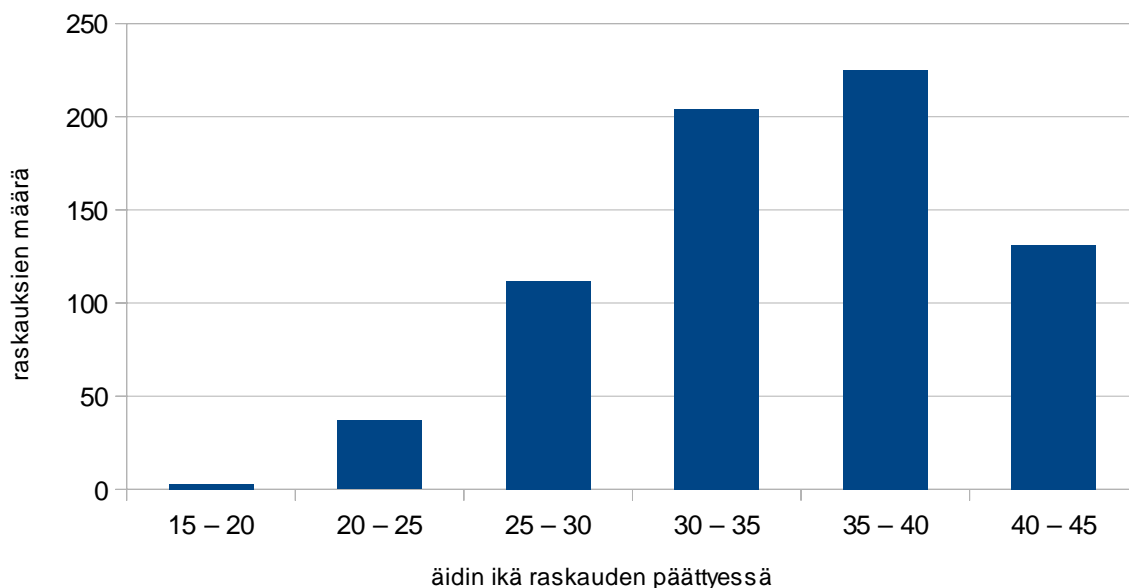
Vuokaavio 1: Tutkimusjoukon valikoituminen



Kaavio 1: Raskauksien lukumäärä 21-trisomian riskiluokissa



Kaavio 2: Raskauksien määrä äidin iän mukaan



Taulukko 6: Aineiston ulkopuolelle jääneet aneuploidiset raskaudet seulontapositiivisissa raskauksissa. Yksittäisiä poikkeuksia lukuunottamatta aneuploidiset raskaudet päädyttiin keskeyttämään.

Aneuploidia		21-trisomian riski				Yhteensä
		$\geq 1:10$	1:50 – 1:10	1:100 – 1:50	1:250 – 1:100	
21-trisomia	N	16	17	9	6	48
	%	33,3	35,4	18,8	12,5	100,00%
Muu aneuploidia	N	2	4	0	0	6
	%	33,3	66,7	0	0	100,00%
Yhteensä	N	18	21	9	6	54
	%	33,3	38,9	16,7	11,1	100,00%

Raskaus päättyy joko synnytykseen (syntymään), keskenmenoon tai raskauden keskeytykseen. Taulukkoon 7 on koottu 21-trisomian riskiarvion perustuvien riskiluokkien mukaan tieto raskauden päättymisestä. Taulukkoon ei voi soveltaa tilastollista  $\chi^2$ -testiä, koska tapauksia on liian vähän keskenmenojen ja keskeytysten ryhmässä. Vaikka raskaudet jaetaan vain kahteen riskiluokkaan, joista toisessa 21-trisomian riski on alle 1:100 ja toisessa 1:250 – 1:100, ei saada eroa synnytysten, keskenmenojen ja keskeytysten suhteellisten määrien osalta (Pearson- $\chi^2 = 0,966$ ,

merkitsevyys 0,617). Synnytyksistä kolme tulkittiin kohtukuolemaksi (0,4 % kaikista synnytyksistä), 21-trisomian riski oli ollut yhdessä kohtukuolematapauksessa välillä 1:150–1:100 ja kahdessa 1:250–1:200.

*Taulukko 7: Raskauden päätyminen synnytykseen, keskenmenoon tai keskeytykseen, kun euploidiset raskaudet jaetaan 21-trisomian riskin mukaisesti viiteen riskiluokkaan*

		21-trisomian riski					
		≥ 1:50	1:100–1:50	1:150–1:100	1:200–1:150	1:250–1:200	yhteensä
synnytys	N	170	146	133	145	110	704
	%	96,6%	96,7%	97,1%	96,7%	98,2%	97,0%
keskenmeno	N	4	1	3	2	2	12
	%	2,3%	0,7%	2,2%	1,3%	1,8%	1,7%
keskeytys	N	2	4	1	3	0	10
	%	1,1%	2,6%	0,7%	2,0%	0,0%	1,4%
yhteensä	N	176	151	137	150	112	726
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Taulukko 8 kokoaa tiedot täysiaikaisista ja ennenaikaisista syntymistä. Täysiaikaiseksi syntymä lasketaan raskausviikosta 37+0 alkaen. Ennenaikaiset syntymät on jaettu ennenaikaisiin ja erittäin ennenaikaisiin, näitä jakaa raskausviikko 32+0. Vaikka ennenaikaiset synnytykset käsitellään yhtenä ryhmänä ja vaikka riskiluokat yhdistetään kahdeksi esimerkiksi riskin 1:50 tai 1:100 kohdalta,  $\chi^2$ -testi ei löydä tilastollisesti merkitsevää eroa riskiluokkien välille ennenaikaisuuden suhteen.

Syntymäpaino kirjataan syntymätietoihin. Kun syntymäpaino suhteutetaan raskausviikkoihin, on sikiö joko normaali-, suuri- (LGA) tai pienikasvuinen (SGA). Viiden riskiluokan jaossa ei ole tilastollisesti merkittävää eroa ryhmien välillä. Kun vertailuun otetaan kaksi riskiryhmää, joista toisessa 21-trisomian riski on vähintään 1:25 ja toisessa välillä 1:250–1:25, tilastollista eroa ei edelleenkään todeta. Vasta, jos LGA ja SGA yhdistetään yhdeksi poikkeavapainoisten ryhmäksi, huomataan täpärä tilastollinen ero (OR 2,16, 95 % luottamusväli 1,03–4,52) (taulukot 9 ja 10). Painovertailusta uupuu yksi kohtukuolematapaus, jonka painoa ei ollut syötetty tietojärjestelmään.

Taulukko 8: Syntymän täysiaikaisuus ja ennenaikaisuus 21-trisomian riskiluokissa

		21-trisomian riski					
		$\geq 1:50$	1:50–1:100	1:100–1:150	1:150–1:200	1:200–1:250	yhteensä
täysiaikainen	N	157	136	125	141	103	662
	%	92,4%	93,2%	94,0%	97,2%	93,6%	94,0%
ennenaikainen	N	13	10	8	4	7	42
	%	7,6%	6,8%	6,0%	2,8%	6,4%	6,0%
<h37+0	N	11	10	6	3	7	37
	%	6,5%	6,8%	4,5%	2,1%	6,4%	5,3%
<h32+0	N	2	0	2	1	0	5
	%	1,2%	0,0%	1,5%	,7%	0,0%	,7%
yhteensä	N	170	146	133	145	110	704
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Syntyystavoissa ei saada merkitsevää eroa riskiluokkien välillä (taulukko 11). Eroa ei ilmene, vaikka kaikki sektiöt yhdistettäisiin yhdeksi ryhmäksi ja raskauksia tutkittaisiin vain kahdessa ryhmässä (raja-arvona 21-trisomian riskit 1:25, 1:50 tai 1:100). Synnytyksen käynnistymistavassa ei löydy eroa ryhmien välillä viidellä 21-trisomian riskiluokalla (taulukko 12) eikä kahdella riskiluokalla (riskiryhmien raja-arvot 1:25, 1:50 ja 1:100).

Molempia sukupuolia esiintyy tasaisesti kaikissa 21-trisomian riskiluokissa. Ristiintaulukoidaan kaikki aiemmat tulokset sikiön sukupuolen kanssa, jota käytetään kolmantena ristiintaulukointimuuttujana. Sukupuolten välillä löydetään ero vain täysiaikaisuuden suhteen. Jos väärän positiivisen seulontatuloksen saanut sikiö on miessukupuolinen ja 21-trisomian riski on korkeintaan 1:100, miespuolisten sikiöiden ennenaikaisuuden riskin ristivetosuhte (OR) on suuremman ja pienemmän riskiluokan välillä 3,13 (taulukko 13). Aineiston pieni koko heikentää selvästi löydöksen luotettavuutta. Keskenmenneistä raskauksista ei ole talletettu sikiön sukupuolta.

Taulukot 9 ja 10: Syntyneen paino 21-trisomian riskin mukaisessa riskiluokassa

		21-trisomian riski					
		$\geq 1:50$	1:50–1:100	1:100–1:150	1:150–1:200	1:200–1:250	yhteensä
normaalipaino	N	156	139	125	134	104	658
	%	91,8%	95,2%	94,7%	92,4%	94,5%	93,6%
LGA	N	7	2	5	6	3	23
	%	4,1%	1,4%	3,8%	4,1%	2,7%	3,3%
SGA	N	7	5	2	5	3	22
	%	4,1%	3,4%	1,5%	3,4%	2,7%	3,1%
yhteensä	N	170	146	132	145	110	703
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

		21-trisomian riski			$\chi^2$ -testi	
		$\geq 1:25$	1:250–1:25	yhteensä	OR [CI]	merkitsevyys*
normaalipaino	N	77	581	658		
	%	88,5%	94,3%	93,6%		
LGA tai SGA	N	10	35	45	2,16 [1,03; 4,5]	0,038**
	%	11,5%	5,7%	6,4%		
LGA	N	6	17	23	<i>ei laskettavissa</i>	0,084
	%	6,9%	2,8%	3,3%		
SGA	N	4	18	22		
	%	4,6%	2,9%	3,1%		
yhteensä	N	87	616	703		
	%	100,0%	100,0%	100,0%		

\* vertailussa normaalipaino ja SGA tai LGA (ylempi arvo) sekä yhdessä normaalipaino, SGA ja LGA (alempi arvo)

\*\*tilastollisesti merkitsevä ero  $<0,05$

OR = odds ratio, ristitulosuhte, CI = 95% luottamusväli



*Taulukot 11 ja 12: Synnytystapa ja synnytyksen käynnistyminen 21-trisomian riskin mukaan viidessä riskiluokassa*

		<i>21-trisomian riski</i>					
		$\geq 1:50$	1:50–1:100	1:100–1:150	1:150–1:200	1:200–1:250	<i>yhteensä</i>
alatiesynnytys	N	132	106	108	120	84	550
	%	24,0%	19,3%	19,6%	21,8%	15,3%	100,0%
elekt. sektio	N	9	16	8	12	10	55
	%	16,4%	29,1%	14,5%	21,8%	18,2%	100,0%
kiireell. sektio	N	26	21	13	11	16	87
	%	29,9%	24,1%	14,9%	12,6%	18,4%	100,0%
häätasektio	N	3	3	4	2	0	12
	%	25,0%	25,0%	33,3%	16,7%	0,0%	100,0%
yhteensä	N	170	146	133	145	110	704
	%	24,1%	20,7%	18,9%	20,6%	15,6%	100,0%

<i>synnytyksen</i>		<i>21-trisomian riski</i>					
<i>käynnistyminen</i>		$\geq 1:50$	1:50–1:100	1:100–1:150	1:150–1:200	1:200–1:250	<i>yhteensä</i>
spontaani	N	150	115	118	127	91	601
	%	25,0%	19,1%	19,6%	21,1%	15,1%	100,0%
käynnistetty	N	7	8	8	6	7	36
	%	19,4%	22,2%	22,2%	16,7%	19,4%	100,0%
yhteensä	N	157	123	126	133	98	637
	%	24,6%	19,3%	19,8%	20,9%	15,4%	100,0%

Taulukko 13: Synnytyksen täysiaikaisuus 21-trisomian riskin mukaan kahdessa riskiluokassa

sikiön sukupuoli		21-trisomian riski			$\chi^2$ -testi		
		$\geq 1:100$	1:250–1:100	yhteensä	OR [CI]	merkitsevyys	
mies	täysiaikainen	N	142	190	332		
		%	42,8%	57,2%	100,0%		
	ennenaikainen	N	14	6	20	3,13 [1,17; 8,33]	0,017* (1)
		%	70,0%	30,0%	100,0%		
	<h37+0	N	13	4	17	ei laskettavissa	0,022* (2)
		%	76,5%	23,5%	100,0%		
	<h32+0	N	1	2	3		
		%	33,3%	66,7%	100,0%		
	yhteensä	N	156	196	352		
		%	44,3%	55,7%	100,0%		
nainen	täysiaikainen	N	151	177	328		
		%	46,0%	54,0%	100,0%		
	ennenaikainen	N	9	13	22	0,81 [0,34; 1,95]	0,640 (1)
		%	40,9%	59,1%	100,0%		
	<h37+0	N	8	12	20	ei laskettavissa	0,864 (2)
		%	40,0%	60,0%	100,0%		
	<h32+0	N	1	1	2		
		%	50,0%	50,0%	100,0%		
	yhteensä	N	160	190	350		
		%	45,7%	54,3%	100,0%		

1) kahden muuttujan vertailussa täysiaikaisuus ja ennenaikaisuus

2) kolmen muuttujan vertailussa täysiaikaisuus ja ennenaikaisuus raskausviikoilla <h37+0 ja <h32+0, kolmella muuttajalla testi ei kuitenkaan ole luotettava (alle 5 tapauksen tietueita on liikaa)

\*tilastollisesti merkitsevä ero <0,05

OR = odds ratio, ristivetosuhde, CI = 95% luottamusväli

Äidin ikä vaikuttaa 21-trisomian riskiarvioon, joten äidin iän ja 21-trisomian riskisuhteen välistä yhteyttä ei ole mielekästä arvioida. Kun jaetaan tutkimusaineisto äidin iän mukaan kahteen ryhmään 35 vuoden raja-arvolla ja käytetään näitä kahta ryhmää ristiintaulukoinnin kolmantena muuttujana, yli 35 vuoden ikäisillä on merkitsevästi enemmän ennenaikaisia synnytyksiä kuin alle 35-vuotiailla (taulukko 14). Keskeytyksissä, pieni- tai suuripainoisuudessa, synnytystavoissa, synnytyksen käynnistymisessä tai keskenmenoissa ei ilmene eroa äidin iän suhteen.

Taulukko 14: Äidin iän vaikutus eri 21-trisomiariskin luokissa synnytyksen täysiaikaisuuteen

äidin ikä (vuosina)		21-trisomian riski			$\chi^2$ -testi		
		$\geq 1:100$	1:250–1:100	yhteensä	OR [CI]	merkitsevyys	
$\leq 35$	täysiaikainen	N	156	177	333		
		%	46,8%	53,2%	100,0%		
	ennenaikainen	N	4	10	14	0,45 [0,14; 1,47] 0,179	
		%	28,6%	71,4%	100,0%		
	yhteensä		N	160	187	347	
			%	46,1%	53,9%	100,0%	
$> 35$	täysiaikainen	N	137	192	329		
		%	41,6%	58,4%	100,0%		
	ennenaikainen	N	19	9	28	2,96 [1,30; 6,76] 0,007*	
		%	67,9%	32,1%	100,0%		
	yhteensä		N	156	201	357	
			%	43,7%	56,3%	100,0%	
kaikki	täysiaikainen	N	293	369	662		
		%	44,3%	55,7%	100,0%		
	ennenaikainen	N	23	19	42	1,52 [0,81; 2,85] 0,185	
		%	54,8%	45,2%	100,0%		
	yhteensä		N	316	388	704	
			%	44,9%	55,1%	100,0%	

\* tilastollisesti merkitsevä ( $p < 0,05$ )

OR = ristivetosuhde, odds ratio, CI = 95% luottamusväli

## 4 Pohdinta

### 4.1 Tutkimustulokset ja niiden merkitys

Kun vertaillaan raskauden ennustetta 21-trisomian riskiarvioluokkien välillä, eivät luokat eroa toisistaan keskenmenojen, raskaudenkeskytysten tai synnytystavan osalta. Eroa ei myöskään ilmene naispuolisten sikiöiden ennenaikaisuudessa.

Koko Suomessa vuonna 2011 synnytyksistä 5,6 % päättyi ennenaikaisesti (27), tutkielma-aineiston synnytyksistä ennenaikaisia on 6,0 %.

Jos äiti on alle 35-vuotias, ennenaikaisia synnytyksistä on aineistossa 4,0 %. Yli 35-vuotiaiden synnytyksistä ennenaikaisia on 7,8 %. Yli 35-vuotiaiden äitien ennenaikaisuuden riski korostuu, jos 21-trisomian riski on vähintään 1:100. Tässä ryhmässä ennenaikaisuuden ristivetosuhte (OR) on 2,96 verrattaessa aineiston vähempiriskisiin yli 35-vuotiaisiin. Nämä löydökset vaativat vahvistusta.

Molempia sukupuolia oli tasaisesti kaikissa 21-trisomian riskiluokissa. Aineistossa miessukupuoli kuitenkin yhdistyy väärin seulontaposiitivisten raskauksien ennenaikaisuuteen. Jos miespuolisen sikiön 21-trisomiariski on vähintään 1:100, synnytyksistä 9,0 % on ennenaikaisia. Riskin sijoituessa haarukkaan 1:250–1:100 vastaava luku on 3,1 %. Koska ristisuhte (OR) on vain 3,13, eikä aineisto ole kovin laaja, löydöksen käytännön merkitys hiipuu alustavasti vähäiseksi. Ilmiötä ei todeta naispuolisilla sikiöillä. Yli 35-vuotiaiden äitien ennenaikaisista sikiöistä 13 (68 %) oli miespuolisia. Lisätutkimuksia tarvitaan.

Tutkielmassa syntyneistä 6,4 % on poikkeavapainoisia syntyessään. LGA-sikiöitä on 23 (3,3 % kaikista syntyneistä) ja SGA-sikiöitä lähes yhtä monta, 22 (3,1 %). Koko Suomessa syntyi vuonna 2011 pienipainoisia lapsia 4,3 % (27). Kun verrataan hyvin suuren riskin (21-trisomiariski vähintään 1:25) juokkoa muihin väärin seulontaposiitivisiin, hyvin suureen riskiin liittyy enemmän normaalipainosta poikkeavia sikiöitä (OR 2,16). Mahdollista poikkeavapainoisuutta tukee epäsuorasti Brameldin ym. tutkimus, jossa alle 2500g painavia oli enemmän väärin seulontaposiitivisten kuin oikeiden seulontanegatiivisten ryhmässä. (23)

Keskenmenoon päättyi 1,7 % aineiston raskauksista. Aineiston jokaiselle äidille on tehty istukkabiopsia tai lapsivesipunktio, mikä lisää keskenmenon taustariskiä 0,3–0,8 %. Ilmankin toimenpiteitä keskenmenoriski on 12. raskausviikon aikaan alle 35-vuotiailla naisilla 1,5 % ja yli 35-vuotiailla 4,5 %. (2)

Aineiston raskauksista keskeytettiin 1,4 %. Tälle lukemalle ei ole kelvollista vertailukohtaa. Synnytyksistä vain kolme tulkittiin kohtukuolemaksi (fetus mortus, 0,4 % kaikista synnytyksistä). Suomessa noin 0,5 % yli 22-viikkoisista sikiöistä kuolee kohtuun.

Aineistossa sektioiden osuus synnytyksistä on 21,9 %. Vuonna 2011 koko maan yksössynnyksistä sektoitiin 15,9 %. HYKS-alueella vastaava lukema oli 17,7 % ja HYKS Naistenklinikalla 22,8 %. Kiireelliseen sektioon päädyttiin aineistossa 12,4 %:ssa synnytyksistä (koko Suomi 8,6 %, HYKS Naistenklinikka 13,2 %). Hätäsektioon turvaututtiin 1,7 %:ssa aineiston synnytyksistä (koko Suomi 1,2 %, Naistenklinikka 1,8 %). (15)

Synnytykset käynnistettiin tutkielmassa vain 5,7 % raskauksista. Vertailu valtakunnalliseen käynnitysprosenttiin 19 % ei ole mielekäästä – mm. aiemmat raskaudet ja tilastointitottumukset vaikuttavat oleellisesti käynnistyslukuihin. (15)

Edellä mainitut vertailut osoittavat ainakin intuitiivisesti, että keskenmenojen, pienipainaisuuden, kohtukuolemien ja sektioiden osuus ei vaikuta poikkeavan vertailutilastoista. Vertailuun kytkeytyy kuitenkin pienoisia ongelmia: Suhteellisen pienen aineiston vuoksi sattuman rooli korostuu kohtuuttomasti. Toisaalta mahdollista tilastollista yhteyttä ei välttämättä kyetä osoittamaan heikon tilastollisen voiman vuoksi. Koska valtakunnalliset ja tutkielman omat tilastot on vielä koottu eri menetelmin, varmoja johtopäätöksiä ei voi tehdä.

Riskisuhteiden voimakkaampi polarisaatio voisi helpottaa tulosten saavuttamista: vääriä seulontaposiitivisia ei ensisijaisesti kannata verrata keskenään vaan seulontanegatiivisiin. Raskauksien vertailu laajasti eri 21-trisomian riskiluokkien välillä ja seulontanegatiivisiin lisäisi johtopäätösten luotettavuutta. Raskausneuvonta voisi tukeutua vankemmin tällaiseen asetelmaan nojautuvaan tutkimukseen.

Euploidisten ja aneuploidisten raskausennustetta on hyvin vaikea vertailla keskenään. Kun 780 seulontaposiitivisen raskauden molekyylikaryotyyppi on tutkittu, vain 54:ssä eli 6,9%:ssa tunnistetaan jokin aneuploidinen muutos. Odotetusti yleisin aneuploidia on 21-trisomia, jonka osuus kaikista euploidioista on 89 %. Kun muutamaa poikkeusta lukuunottamatta aineiston aneuploidiset raskaudet päätyivät keskeytykseen, raskausennusteiden vertailu kohtaa merkittäviä ongelmia.

Seulontaposiitivisten odotusarvoksi 21-trisomiatapauksille voidaan laskea 18,9. Aneuploideja oli aineistossa kuitenkin selvästi enemmän eli 54 ja 21-

trisomialöydöksiäkin 48 eli yli kaksinkertainen määrä odotettuun määrään verrattuna. HUS:in soveltama seulontamenetelmä saattaa aliarvioida 21-trisomian riskiä.

Tutkimusaineisto tukee hennosti joitain aiempia tutkimushavaintoja, joiden mukaan varhaisraskauden yhdistelmäseulonnan väärä positiivinen tulos vaikuttaa raskauden ennusteeseen. Yksilötasolla löydökseen on kuitenkin vaikea sitoa mielekästä merkitystä, ja valtakunnalliseen tilastoon verrattuna raskauden ennuste vaikuttaa yllättävän tasaveroiselta. Kun lievästi kohonneeseen komplikaatioriskiin ei tyypillisesti voida vaikuttaa ja mahdolliset riskin kohoamiset ovat absoluuttisesti pieniä, raskausneuvonta voisi toistaiseksi tukeutua niihin johtopäätöksiin, jotka saadaan vertailemalla valtakunnallisia tilastoja tutkielman tuloksiin. Raskausennuste vaikuttaa siis tavanomaisen hyvältä.

## 4.2 Seulontojen tulevaisuus

Vaikka äidin ja sikiön verenkierto virtaavat erillään, sekä sikiön soluja että vapaita RNA- ja DNA-molekyylejä vuotaa jonkin verran äidin verenkiertoon. Ilmiötä sovelletaan jo kliinisessä lääketieteessä; valikoiduissa tapauksissa SPR Veripalvelu selvittää äidin verinäytteestä sikiön RhD-antigeenia koodaavan DNA:n (28). Vaikka sikiön 21-trisomiaan liittyviä DNA-rakenteita osataan eristää äidin verestä, laajempaan käyttöön tekniikka ei ole vielä jalostunut. Asiantuntijat kuitenkin arvioivat, että 21-trisomian seulonnoista siirrytään lähivuosina suoraan 21-trisomian DNA-osoitukseen. (9,14)

Varhaisraskauden yhdistelmäseulonta kohtaa mullistuksen DNA-osoituksen esiinmarssissa. Kun kromosomipoikkeavuudet voidaan osoittaa aiempaa tarkemmin, herkemmin ja turvallisemmin, nykyisten seulontakäytäntöjen tarvetta ja miellekkyyttä on tarkasteltava kriittisesti. Ultraääniseulontoihin turvaututtaneen tulevaisuudessa euploidisten sikiö- ja raskauskomplikaatioiden tunnistamiseksi, mutta merkkiaineseulontojen pohja saattaa murentua. Kromosomaalisten häiriöiden riskisuhdelaskennasta luovuttaneen ja jatkotutkimuksiin liittyvä keskenmenoriski voidaan unohtaa., kun DNA-näytteellä päästään suoraan diagnoosiin. Kehitetäänkö merkkiaineille PAPP-A ja  $\beta$ -hCG-v uusia käyttötarkoituksia ja riskilaskureita vai

luovutaanko niistä kokonaan DNA-tekniikoiden yleistyessä? (9,14)

DNA-osoituksen myötä katoavat seulontaposiitivisuuteen nivoutuva epävarmuus ja monille vieras riskin käsite. Nopea ja luotettava tulos palvelee sekä niitä, jotka päätyvät aneuploidian vuoksi keskeytykseen että niitä, jotka jatkavat raskauttaan kromosomipoikkeavuudesta huolimatta. Usein juuri epävarmuus raastaa eniten.

## 5 Kiitossanat

Välitän lämpimät kiitokseni tutkielmani ohjaajalle, dosentti Vedran Stefanovicille HYKS:in Naistenklinikalta mielenkiintosesta tutkimusaiheesta ja esimerkillisestä tuesta tutkielman askeleilla. Hyvän ohjaustyön merkitystä ei voi lainkaan vähätellä. Tutkielma on myös tarjonnut laajan yleisnäkymän raskausseulontojen maailmaan. Maaria Puupponen ansaitsee kiitoksensa käytännön asioiden järjestelijänä – tietojärjestelmätunnukset järjestyivät jouhevasti. Merkittävä osa on myös kaikilla tutkielman tarkastajilla, lukijoilla ja kommentoijilla.

## 6 Lähteet

- (1) Sikiön kehityshäiriöiden seulonta, ensimmäinen trimesteri, seerumista (HUSLAB-ohjekirja). Internet-osoite <http://huslab.fi/ohjekirja/4548.html>. Luettu 21.9.2013.
- (2) Ylikorkala O, Tapanainen J. (toim.). Naistentaudit ja synnytykset. 5. painos ed. Helsinki: Duodecim; 2011.
- (3) Valtioneuvosto. Valtioneuvoston asetus seulunnoista (alkuperäinen 1339/2006, voimassa oleva 339/2011).
- (4) Rajantie J, Mertsola J, Heikinheimo M (toim.). Lastentaudit. 4. painos. Helsinki: Duodecim; 2010.
- (5) Fisher J. Supporting patients after disclosure of abnormal first trimester screening results. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2012 Mar;24(2):109-113.
- (6) Fisher J. First-trimester screening: dealing with the fall-out. *Prenat Diagn* 2011 Jan;31(1):46-49.

- (7) Farrell RM, Dolgin N, Flocke SA, Winbush V, Mercer MB, Simon C. Risk and uncertainty: shifting decision making for aneuploidy screening to the first trimester of pregnancy. *Genet Med* 2011 May;13(5):429-436.
- (8) Hickey F, Hickey E, Summar KL. Medical update for children with Down syndrome for the pediatrician and family practitioner. *Adv Pediatr* 2012;59(1):137-157.
- (9) Avent ND. Maternal plasma biomarkers for down syndrome: present and future. *Drugs Today (Barc)* 2013 Feb;49(2):145-152.
- (10) Lejeune J, Gautier M, Turpin R. Etude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens. *C R Hebd Seances Acad Sci* 1959;248 (11):1721-1722.
- (11) Penrose LS. Mongolism. *British Medical Bulletin*. 1961;17(184).
- (12) Akesson HO, Forssman H. A study of maternal age in Down's syndrome. *Annals of Human Genetics* 1966;29.
- (13) Nicolaidis KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn* 2011 Jan;31(1):7-15.
- (14) Canick J. Prenatal screening for trisomy 21: recent advances and guidelines. *Clin Chem Lab Med* 2012 Jun;50(6):1003-1008.
- (15) Terveiden ja hyvinvoinnin laitos (THL) (yhteyshenkilöinä Vuori, Eija, Gissler M. Synnyttäjät ja synnytystoimenpiteet sairaaloittain 2010–2011. 2012; Internet-osoite [http://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/103098/Tr27\\_12.pdf?sequence=1](http://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/103098/Tr27_12.pdf?sequence=1). Luettu 21.9.2013.
- (16) Euro Peristat. The European Perinatal Health Report 2010. 2013; Internet-osoite <http://www.europeristat.com/reports/european-perinatal-health-report-2010.html>. Luettu 21.9. 2013.
- (17) Nicolaidis KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ* 1992 Apr 4;304(6831):867-869.
- (18) Goetzl L. Adverse pregnancy outcomes after abnormal first-trimester screening for aneuploidy. *Clin Lab Med* 2010 Sep;30(3):613-628.
- (19) Wright D, Kagan KO, Molina FS, Gazzoni A, Nicolaidis KH. A mixture model of nuchal translucency thickness in screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008 Apr;31(4):376-383.
- (20) Gasioerek-Wiens A, Kotsis S, Staboulidou I, Stumm M, Wegner RD, Soergel P, et al. A mixture model of nuchal translucency thickness in screening for chromosomal defects: validation of a single operator dataset. *Prenat Diagn* 2010 Nov;30(11):1100-



1106.

(21) Palomaki GE, Steinort K, Knight GJ, Haddow JE. Comparing three screening strategies for combining first- and second-trimester Down syndrome markers. *Obstet Gynecol* 2006 Feb;107(2 Pt 1):367-375.

(22) Peuhkurinen S, Laitinen P, Honkasalo T, Ryynanen M, Marttala J. Comparison of combined, biochemical and nuchal translucency screening for Down syndrome in first trimester in Northern Finland. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013 Jul;92(7):769-774.

(23) Brameld KJ, Dickinson JE, O'Leary P, Bower C, Goldblatt J, Hewitt B, et al. First trimester predictors of adverse pregnancy outcomes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2008 Dec;48(6):529-535.

(24) Jelliffe-Pawlowski LL, Shaw GM, Currier RJ, Stevenson DK, Baer RJ, O'Brodovich HM, et al. Association of early-preterm birth with abnormal levels of routinely collected first- and second-trimester biomarkers. *Am J Obstet Gynecol* 2013 Jun;208(6):492.e1-492.11.

(25) Barrett SL, Bower C, Hadlow NC. Use of the combined first-trimester screen result and low PAPP-A to predict risk of adverse fetal outcomes. *Prenat Diagn* 2008 Jan;28(1):28-35.

(26) Spencer CA, Allen VM, Flowerdew G, Dooley K, Dodds L. Low levels of maternal serum PAPP-A in early pregnancy and the risk of adverse outcomes. *Prenat Diagn* 2008 Nov;28(11):1029-1036.

(27) Terveiden ja hyvinvoinnin laitos (THL) (yhteyshenkilöinä Vuori, Eija, Gissler M. Perinataalitulasto – synnyttäjät, synnytykset ja vastasyntyneet 2011. 2012; Internet-osoite [http://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/103082/Tr20\\_12.pdf?sequence=1](http://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/103082/Tr20_12.pdf?sequence=1). Luettu 21.9.2013.

(28) SPR Veripalvelu. Raskaudenaikaiset veriryhmä- ja veriryhmävasta-ainetutkimukset (neuvolanäytetutkimukset). 2013; Internet-osoite <http://www.veripalvelu.fi/www/2294>. Luettu 21.9.2013.