

# **MONOKORIAALISTEN JA DIKORIAALISTEN KAKSOSRASKAUKSIEN ENNUSTE**

Julia Kronqvist  
Syventävien opintojen kirjallinen työ  
Tampereen yliopisto  
Lääketieteen ja biotieteiden tiedekunta  
Marraskuu 2018

---

Tampereen yliopisto  
Lääketieteen yksikkö

KRONQVIST JULIA: MONOKORIAALISTEN JA DIKORIAALISTEN  
KAKSOSRASKAUKSIEN ENNUSTE

Kirjallinen työ, 17 s.

Ohjaaja: Tihtonen, Kati

Marraskuu 2018

Avainsanat: kaksosraskaus, istukkatyyppi, twin-to-twin-transfusion-syndrooma

Kaksosraskaus määritellään riskiraskaudeksi johtuen sekä sikiöiden että synnyttäjän kohonneesta komplikaatoriskistä. Kaksosraskaudet voidaan jakaa istukkatyyppin perusteella monokoriaalisiin ja dikoriaalisiin. Useiden tutkimusten perusteella näiden eri kaksosraskauksien välillä on todettu merkitseviä eroja liittyen sekä komplikaatioihin että vastasyntyneen vointiin.

Tämän poikkileikkaustutkimuksen tavoitteena oli vertailla monokoriaalisten ja dikoriaalisten kaksosraskauksien ja syntyneiden lasten ennustetta. Tutkimuaineisto koostui 508 kaksosraskaudesta Tampereen yliopistollisessa keskussairaalassa kuuden vuoden aikana. Lisäksi tutkittiin monokoriaaliseen kaksosraskauteen liittyvän twin-to-twin-transfusion-syndrooman (TTTS) ja sen eri hoitomuotojen vaikutusta ennusteeseen.

Monokoriaalisissa kaksosraskauksissa todettiin olevan suurempi komplikaatoriski, verrattuna dikoriaalisiin raskauksiin. Lisäksi vastasyntyneen vointi erosi merkitsevästi näiden ryhmien välillä esimerkiksi raskauden keston ja syntymäpainon suhteen, joiden todettiin olevan paremmat dikoriaalisten kaksosten kohdalla. Ennusteen todettiin myös olevan parempi niillä monokoriaalisilla kaksosilla, joilla ei ollut TTTS-oireyhtymää, verrattuna kaksosiin, joilla kyseinen oireyhtymä oli.

Tulosten perusteella voitiin todeta, että dikoriaalisten kaksosraskauksien ennuste on parempi verrattuna monokoriaalisiin kaksosraskauksiin. Tulosten perusteella huonoin ennuste voidaan todeta monokoriaalisilla kaksosilla, joille kehittyi TTTS-oireyhtymä.

# SISÄLLYS

1 JOHDANTO .....	1
1.1 Mono- ja dikoriaalinen kaksosraskaus .....	1
1.2 Twin-to-twin transfusion syndrooma .....	2
2 AINEISTO JA MENETELMÄT .....	5
3 TULOKSET .....	7
4 POHDINTA .....	13
LÄHTEET .....	17

# 1 JOHDANTO

## 1.1 Mono- ja dikoriaalinen kaksosraskaus

Kaksosraskaus alkaa kehittyä joko kahden eri munasolun hedelmöityessä, jolloin tuloksena on ditsygootti kaksosraskaus, tai kun yksi munasolu hedelmöittyy ja myöhemmin jakautuu, jolloin kyseessä ovat monotsygootit kaksoset. Istukkatyypiltään ditsygootti kaksosraskaus on dikoriaalinen, mutta monotsygootti voi olla mono- tai dikoriaalinen. (1)

Monotsygootin raskauden istukkatyyppi riippuu siitä, milloin hedelmöittynyt munasolu jakautuu. Mikäli jakautuminen tapahtuu 72 tunnin kuluessa hedelmöitymisestä on kyseessä dikoriaalinen-diamniaalinen kaksosraskaus. Tässä tilanteessa istukat voivat myös fuusioitua keskenään. Munasolun jakautuessa 4-8 päivän kuluessa hedelmöitymisestä, muodostuu kaksi alkiota ja kaksi vesikalvoa. Nämä alkiot jakavat yhteisen istukan eli kyseessä on monokoriaalinen-diamniaalinen kaksosraskaus. Kahdeksannen päivän jälkeen tapahtunut munasolun jakautuminen tuottaa kaksi alkiota, joilla on yhteinen vesikalvo sekä yhteinen istukka. Tätä kutsutaan monokoriaaliseksi-monoamniaaliseksi kaksosraskaudeksi. Näiden lisäksi jakautumista voi tapahtua vielä kahdennentoista päivän jälkeen, jolloin alkiolevy on jo muodostunut. Tuloksena on monokoriaalinen-monoamniaalinen tilanne ja siamilaiset kaksoset. (1)

Kaksosraskauksien määrä on viime vuosikymmeninä kasvanut, johtuen pääosin lisääntymisteknologian kehittymisestä ja korkeammasta ensisynnyttäjien keskimääräisestä iästä. Kaksosraskaus on riskiraskaus ja verrattuna yksisikiöisiin, kaksosraskauteen liittyykin suurempi riski erilaisiin komplikaatioihin. Esimerkiksi riski sikiöiden perinataalikuolleisuuteen ja -sairastuvuuteen on kaksosraskauksissa suurempi. Lisäksi kaksosraskauksissa on suurempi riski pre-eklampsiaan, ennenaikaiseen synnytykseen, synnytykseen liittyviin komplikaatioihin, synnytyksenjälkeiseen verenvuotoon ja matalaan syntymäpainoon. (2-4)

Tutkimusten mukaan ennenaikaisuus on yleisin syy kaksosten kuolleisuuteen ja sairastuvuuteen. Ennenaikaisuuden riski ennen 34. raskausviikkoa on kaksosraskauksissa 12 % suurempi, kuin yksisikiöisissä raskauksissa. Eräs ennenaikaisuuden aiheuttaja on synnyttäjän pre-eklampsia, johon sairastumisriski on lähes kolminkertainen

kaksosraskauksissa, verrattuna yksisikiöisiin raskauksiin. Kuitenkin kohdunkaulan ennenaikainen kypsyminen tai ennenaikainen lapsivedenmeno ovat kaikkein tavallisimmat aiheuttajat. (5-7)

Kaksosraskaus lisää myös äidin komplikaatoriskiä. Komplikaatioista yleisimpiä on raskausajan diabetes. Raskaus on yleisesti ottaen diabetogeeninen tila, johtuen istukan erittämistä hormonaalisista insuliinin antagonisteista, jotka vähentävät kudosten herkkyyttä insuliinille. Kaksosraskaudessa näiden diabetogeenisten hormonien tasot ovat korkeammat suuremman istukkamassan vuoksi. (8,9)

Gestationaalinen hypertensio eli raskauden aiheuttama kohonnut verenpaine on myös yleinen raskauskomplikaatio. Myös tässä tapauksessa kaksosraskaudet ovat suuremmassa riskissä saada kyseisen tilan, kuin yksilöraskaudet. Tutkimusten mukaan äidin kohonneesta verenpaineesta voisi kuitenkin olla jopa hyötyä sikiöiden riittävän verenkierron ja ravinnonsaannin turvaamiseksi. Alankomaissa tehdyssä retrospektiivisessä kohorttitutkimuksessa vertailtiin kaksosraskauksia, joilla oli gestationaalinen hypertensio, niihin kaksosraskauksiin joissa kyseistä tilaa ei ollut. Tulosten mukaan perinataalikuolleisuutta oli 1.20% niistä raskauksista, jotka kärsivät hypertensiosta ja 3.38% niistä, joilla hypertensiota ei ilmennyt. (10)

Kaksosraskausten kesken monokoriaaliset ovat suuremmassa riskissä erilaisiin komplikaatioihin, kuin dikoriaaliset. Syynä tähän ovat istukkapuoliskojen väliset verisuoniyhteydet ja niistä aiheutuvat komplikaatiot, kuten twin-to-twin transfusion syndrooma (TTTS). Monokoriaalisissa raskauksissa on suurempi riski muun muassa kohtukuolemaan, epämuodostumiin, kasvunhidastumiin, äidin synnytyskomplikaatioihin ja toisen sikiön menehtymiseen. (11,12)

## **1.2 Twin-to-twin transfusion syndrooma**

Yksi monokoriaalisen kaksosraskauden vakavimmista komplikaatioista on twin-to-twin transfusion syndrooma (TTTS). Riski saada tämä oireyhtymä, on monokoriaalisissa raskauksissa noin 10 %. Tyypillisimmin TTTS ilmenee monokoriaalisissa-diamniaalisissa raskauksissa, harvemmin monokoriaalisissa-monoamniaalisissa raskauksissa. Lähes kaikissa monokoriaalisissa kaksosraskauksissa esiintyy istukkapuoliskojen välisiä verisuonianastomooseja. Erityisesti istukkapuoliskojen pinnalla on valtimosta ja valtimeen

sekä harvemmin laskimosta laskimoon kulkevia verisuoniyhteyksiä, joissa istukkaveri kulkee kaksisuuntaisesti. Syvemmällä istukassa on lisäksi valtimosta laskimoon kulkevia yhteyksiä, joissa veri kulkee ainoastaan yhteen suuntaan. Mikäli nämä valtimosta-laskimoon verisuoniyhteydet ovat keskenään epätasapainossa, voi kehittyä TTTS, varsinkin jos istukasta puuttuvat kompensatoriset valtimo-valtimo-anastomoosit. Yksisuuntaisten verisuoniyhteyksien vuoksi verenkierto istukkapuoliskojen välillä voi joutua epätasapainoon, jolloin toinen sikiöistä saa enemmän verta kuin toinen. Tällöin luovuttajasikiö kärsii hypovolemiasta, oliguriasta, ja anemisoituu kun taas vastaanottajasikiö tulee hypervoleemiseksi ja polyuriseksi. (13-15)

Verisuonianastomooseihin liittyy monia eri komplikaatioita, kuten twin-to-twin-syndrooma, twin anemia-polycythemia sequence eli TAPS, toisen sikiön menehtyminen, selektiivinen sikiön kasvunhidastuma ja kardiomyopatia. Mikäli toinen sikiöistä menehtyy raskauden aikana, niin 30-50 % tapauksista myös toinen sikiö kuolee myöhemmin johtuen vakavasta anemiasta sekä akuutista hypovolemiasta. Lisäksi TTTS:n omaavat raskaudet ovat suuremmassa riskissä ennenaikaiseen synnytykseen, sikiökalvojen ennenaikaiseen puhkeamiseen sekä pre-eklampsiaan, verrattuna normaalisti eteneviin monokoriaalisiin raskauksiin. Oireyhtymään liittyy myös hermoston kehityksen häiriöitä myöhemmällä iällä sekä kardiovaskulaarisia komplikaatioita. (13,14)

TTTS:n hoidossa aikainen diagnosointi on hoidon ja komplikaatioiden kannalta tärkeää. Kyseisen syndrooman havaitsemiseksi monokoriaalisille kaksosraskauksille suoritetaan useita ultraäänitutkimuksia alkaen heti toisesta raskauskolmanneksesta. Ultraääni pyritään tekemään kahden viikon välein. TTTS:n vaikeusasteen kuvaamiseen käytetään ultraääneen perustuvaa Quinteron luokittelua. Vaikeusasteen perusteella päätetään hoidon tarve ja hoitomuoto. Mitä korkeampi vaikeusaste on kyseessä, sitä korkeampi on komplikaatoriski. (13,15)

Vaikeusaste	Ultraäänilöydökset
1	Polyhydramnion ja oligohydramnion. Luovuttajasikiön rakko pysyy näkyvässä
2	Luovuttajasikiön rakko ei näkyvässä
3	Doppler-tutkimuksissa puuttuva tai vähentynyt virtaus napavaltimoissa, ductus venosuksen vähentynyt virtaus tai pulsoiva virtaus napalaskimossa
4	Toisen sikiön hydrops
5	Toisen tai molempien sikiöiden kuolema

Kuva 1. Quinteron luokittelu. (13)

1990-luvulle saakka amnioreduktiota eli lapsiveden poistoa pidettiin tehokkaimpana hoitomuotona TTTS: n. Toimenpide suoritettiin useaan kertaan, jotta lapsivettä saatiin vähennettyä vastaanottajasikiön lapsivesitilasta. Toimenpiteestä huolimatta kuolleisuus oli kuitenkin 60 % ja selviytyvillä sikiöillä oli 50 % riski hermoston kehityksen häiriöihin myöhemmin. (14)

Myöhemmin 1990-luvulla kehitetty tekniikka, istukkaverisuonten laser koagulaatio, lisäsi huomattavasti sikiöiden mahdollisuutta selviytyä. Laserhoito keskittyi syndrooman aiheuttavaan syyhyn eli verisuonianastomoosien koaguloimiseen ja niiden välisen epätasapainon poistamiseen. Vaikka kyseinen tekniikka onkin nykyisin ensilinjan hoito vakavassa TTTS:ssa, liittyy tautiin silloinkin 20-48 % kuolleisuus sekä merkittäviä komplikaatioita, kuten ennenaikainen sikiökalvojen puhkeaminen, TAPS sekä TTTS:n uusiutuminen. (13,14)

Vuosikymmenten aikana lasertekniikoita on kehitetty monia erilaisia. Kuitenkin vuonna 2008 tulleen Solomonin tekniikan on todettu jättäneen kaikista vähiten jäännösastomooseja, jolloin riskit TAPS:n ja TTTS:n uusiutumiseen ovat merkittävästi vähäisemmät. (14)

Eri tyyppisiä kaksosraskauksia on tutkittu maailmanlaajuisesti jo useita vuosikymmeniä. Tämän opinnäytetyön tarkoituksena on perehtyä mono- ja dikoriaalisiin kaksosraskauksiin sekä verrata näiden kaksostyyppien ennustetta keskenään. Lisäksi tutkimme, miten monokoriaaliseen raskauteen kuuluva TTTS-oireyhtymä vaikuttaa monokoriaalisen raskauden kulkuun ja kaksosten ennusteeseen.

## 2 AINEISTO JA MENETELMÄT

Tutkimus toteutettiin kuvailevana poikkileikkaustutkimuksena. Tutkimuksen tarkoituksena oli vertailla dikoriaalisten kaksosraskauksien ennustetta verrattuna monokoriaalisiin kaksosraskauksiin. Lisäksi tutkittiin monokoriaaliseen kaksosraskauteen liittyvän twin-to-twin transfusion syndrooman ennustetta verrattuna normaalisti etenevään monokoriaaliseen kaksosraskauteen. Tutkimuksessa arvioitiin myös syndroomaan laserhoidon saaneiden sikiöiden ennustetta.

Aineisto perustui Tampereen yliopistollisessa sairaalassa 1.1.2011-31.12.2016 seurattuihin kaksosraskauksiin. Aineisto sisälsi 513 kaksosraskautta, joista 395 dikoriaalista ja 118 monokoriaalista kaksosraskautta. Aineistosta poissuljettiin monokoriaaliset-monoamniaaliset kaksosraskaudet, vaikeat rakennepoikkeavuudet, kuten massiivinen CPAM (Congenital pulmonary airway malformation), letaalit kromosomipoikkeavuudet, monianomaliat, AVSD (atrioventricular septal defect), vedettömät kaksosraskaudet sekä omphalocele. Aineistosta poissuljettiin yhteensä 15 raskautta, jonka jälkeen aineiston lopulliseksi kooksi jäi 508 raskautta, joista 391 dikoriaalisia ja 117 monokoriaalisia.

Synnyttäjistä kerättäviä esitietoja olivat ikä, BMI ja tupakointi. Tupakointi oli luokiteltu synnyttäjiin, jotka eivät tupakoineet raskauden aikana ja niihin, jotka jossain raskauden vaiheessa tupakoivat. Muita kerättäviä tietoja synnyttäjistä olivat aiemmat raskaudet ja synnytykset, aiemmat keisarinleikkaukset, raskauden alkuperä (spontaani, hedelmöityshoito, inseminaatio tai munarakkulan kypsytys) sekä merkittävimmät pitkäaikaissairaudet.

Monokoriaalisista raskauksista kerättiin lisäksi erikseen ne, joilla oli twin-to-twin-transfusion syndrooma. Niistä raskauksista, joilla TTTS diagnoosi oli, kerättiin lisäksi tiedot tehdyistä hoidoista: laserhoito, amnioreduktio tai seuranta.

Raskauden ajalta kerättäviä tietoja olivat tehdyt tutkimukset, esimerkiksi lapsivesipunktio ennen 25. raskausviikkoa, raskauden kesto ja mahdollinen synnytyksen käynnistäminen. Synnytystapa jaoteltiin kunkin vastasyntyneen osalta alatiesynnytykseen, keisarinleikkaukseen ja operatiiviseen alatiesynnytykseen, johon sisällytettiin perätilan ulosautto sekä synnytys pihtien tai imukupin avulla.



Syntyneistä lapsista kerättäviä tietoja olivat sukupuoli, syntymäpaino, lapsen syntyminen elävänä tai kuolleena, 1. ja 5. minuutin Apgar-pisteet sekä napavaltimon pH. Lisäksi tutkittiin vastasyntyneiden teho-osastohoitoon siirtyneiden määrä ja/tai respiraattorihoitoa tai elvytystä tarvinneiden määrät. Kerättäviin tietoihin katsottiin myös lapsen kuolema alle 7 tai 28 vuorokauden iässä.

Tutkimukseen tarvittavat tiedot saatiin TAYS:n tietopalvelusta Terveyden ja hyvinvoinnin laitokselle ilmoitettavasta vastasyntyneiden rekisteristä. Tiedot kerättiin Microsoft Excel taulukkoon, josta ne siirrettiin analysointia varten IBM SPSS statistics 22 -tilasto-ohjelmaan. Numeerisista muuttujista katsottiin normaalisti jakautuvat muuttujat ja näissä tilanteissa tulokset ilmoitettiin keskiarvoina ja keskihajontana ja ryhmien väliset erot arvioitiin independent sample t-testin avulla. Ei-normaalisti jakautuville numeerisille muuttujille tehtiin Mann-Whitney testi ja tulokset esitettiin mediaaneina ja minimien sekä maksimien avulla. Tarkoituksena oli verrata dikoriaalisten ja monokoriaalisten ryhmien välisiä eroja sekä TTTS-oireyhtymän omaavien ja normaalisti etenevien monokoriaalisten raskauksien välisiä eroja. Kategorisia muuttujia verrattiin näiden kahden eri ryhmän välillä Chin neliö -testillä.

Tutkimusaineistoa käsiteltäessä se anonymisoitiin ja potilaiden tunnisteenä käytettiin numerokoodia. Aineiston säilyttämisessä ja sen hävittämisessä noudatetaan vallitsevaa ohjeistusta. Aineistoa ei käytetä muuhun kuin tutkimustarkoitukseen. Tiedonkeruukaavakkeiden säilyttämisestä vastaa vastuullinen tutkija Kati Tihtonen. Aineisto säilytetään salasanalla suojattuna PSHP:n käytössä olevassa tietojärjestelmässä. Tutkimus ei suoraan kohdistunut potilaisiin, eikä potilaisiin otettu yhteyttä missään tutkimuksen vaiheessa. Tutkimusmateriaalia käsiteltäessä noudatettiin yleistä salassapitovelvollisuutta.

### 3 TULOKSET

Taulukossa 1 on esitetty synnyttäjien ja raskauksien tiedot. Äidin ikä tai BMI eivät eronneet näiden kahden eri ryhmän välillä. Taulukosta ilmenee, että tyypin 1 diabetesta sekä raskausajan diabetesta esiintyi merkitsevästi enemmän monokoriaalisten raskauksien kohdalla. Tyypin 1 diabetesta ilmeni monokoriaalisen raskauden omaavilla äideillä 3,4 % tapauksista ja raskausajan diabetesta 23 % tapauksista. Dikoriaalisissa raskauksissa vastaavat luvut olivat 0,5 % ja 15,6 %.

Dikoriaalisissa raskauksissa esiintyi enemmän hedelmöityshoitoja (17,2 %), inseminaatioita (1,9 %) sekä munarakkulan kypsytyshoitoja (6,4 %), kuin monokoriaalisissa raskauksissa (vastaavat luvut 8,5 %, 0 % ja 0,9 %). Lisäksi raskauden keston todettiin olevan pidempi dikoriaalisissa raskauksissa (mediaani 37 viikkoa) verrattuna monokoriaalisiin raskauksiin (mediaani 36 viikkoa).

Monokoriaalisissa raskauksissa esiintyi merkitsevästi enemmän sikiöiden kasvunhidastumia (15,7 %), kuin dikoriaalisissa raskauksissa (9,5 %). Sen sijaan dikoriaalisissa raskauksissa 1,8 %:lla todettiin pre-eklampsiaa, kun monokoriaalisissa raskauksissa niitä ei todettu lainkaan. Sikiökalvojen ennenaikainen repeäminen oli myös yleisempää dikoriaalisissa raskauksissa (11,3 %), verrattuna monokoriaalisiin raskauksiin (3,4 %).

Taulukko 1. Synnyttäjien ja raskauksien tiedot dikoriaalisissa ja monokoriaalisissa kaksosraskauksissa.

	Dikoriaaliset raskaudet n = 391	Monokoriaaliset raskaudet n = 117	P-arvo
Äidin ikä, keskiarvo (±SD)	31 (± 4,8)	30 (± 5,1)	0,239
Äidin BMI, keskiarvo (±SD)	25,8 (± 16,2)	25,1 (± 14,2)	0,852
Äidin tupakointi* n (%)	47 (12)	11 (9,4)	0,258
Aiempi keisarileikkaus n (%)	34 (8,7)	9 (7,7)	0,613
Hedelmöityshoito n (%)	67 (17,2)	10 (8,5)	0,001
Inseminatio n (%)	8 (1,9)	0 (0)	0,032
Munarakkulan kypsytyshoito n (%)	25 (6,4)	1 (0,9)	0,001
Tyyppin 1 diabetes n (%)	2 (0,5)	4 (3,4)	< 0,0001
Raskaudenaikainen diabetes n (%)	61 (15,6)	27 (23,0)	0,009
Raskaushepatoosi n (%)	21 (5,4)	2 (1,7)	0,017
Pre-eklampsia n (%)	7 (1,8)	0 (0)	0,039
Lapsivesipunktio < 25. raskausviikkoa n (%)	5 (1,2)	4 (3,4)	0,018
Kortikosteroidihoito n (%)	162 (41,4)	74 (62,6)	0,000
Sikiön kasvunhidastuma n (%)	37 (9,5)	19 (15,7)	0,007
Sikiökalvojen ennenaikainen repeytyminen n (%)	44 (11,3)	4 (3,4)	< 0,0001
Raskausviikot synnytyshetkellä, mediaani (minimi-maksimi)	37(24-40)	36 (24-39)	< 0,0001

\* Synnyttäjä on tupakoinut jossain raskauden vaiheessa

Taulukossa 2 näkyvät tiedot synnytyksistä ja vastasyntyneistä. Alatiesynnytyksen ja keisarinleikkauksen suhteen mono- ja dikoriaalisten raskauksien väliltä ei löytynyt merkitsevää eroa. Operatiiviseen alatiesynnytykseen sisällytettiin imukuppi, pihdit sekä perätilan ulosautto, ja näitä esiintyi enemmän dikoriaalisissa raskauksissa (14,7 %) verrattuna monokoriaalisiin raskauksiin (8,9 %).

Taulukossa 2 näkyvät myös syntyneisiin lapsiin liittyvät erot mono- ja dikoriaalisten raskauksien välillä. Syntymäpaino oli merkitsevästi korkeampi dikoriaalisilla (ka 2554 g), kuin monokoriaalisilla kaksosilla (ka 2136 g). Sekä 1. että 5. minuutin Apgar-pisteet erosivat merkitsevästi näiden ryhmien välillä.

Monokoriaalisia kaksosia siirrettiin suhteessa enemmän lasten teho- tai osastohoitoon. Teho- tai osastohoitoon siirtyi 47,2 % monokoriaalisista ja 27,7 % dikoriaalisista kaksosista. Respiraattorihoitoa vaati monokoriaalisista kaksosista 6,4 % ja 7,7 % jouduttiin

elvyttämään. Dikoriaalisilla kaksosilla vastaavat lukemat olivat 2,9 % ja 2,4 %. Lisäksi lapsen kuolema alle 7 vuorokauden iässä oli monokoriaalisilla kaksosilla yleisempää (2,1 %) verrattuna dikoriaalisiin kaksosiin (0,5 %).

Taulukko 2. Synnytysten ja syntyneiden lasten tiedot dikoriaalisissa ja monokoriaalisissa raskauksissa.

	Dikoriaaliset kaksoset n = 782	Monokoriaaliset kaksoset n = 234	P-arvo
Synnytyksen käynnistys n (%)	147 (37,6)	44 (37,4)	0,956
Prostaglandiiniäynnistys n (%)	55 (14,1)	11 (9,4)	0,059
Alatiesynnytys n (%)	308 (39,4)	90 (38,3)	0,754
Keisarileikkaus n (%)	358 (45,8)	124 (52,8)	0,062
Operatiivinen alatiesynnytys n (%)	115 (14,7)	21 (8,9)	0,022
Lapsen sukupuoli			
Tyttö	415 (53,1)	121 (51,5)	0,838
Poika	364 (46,6)	113 (48,1)	0,844
Syntymäpaino (g), keskiarvo (±SD)	2554 (± 623)	2136 (± 697)	< 0,0001
1. minuutin Apgar-pisteet, keskiarvo (± SD)	8,2 (± 1,7)	8,0 (± 1,9)	0,001
5. minuutin Apgar-pisteet, keskiarvo (± SD)	8,6 (± 1,2)	8,1 (± 1,6)	< 0,0001
Napavaltimon pH, mediaani (minimi- maksimi)	7,31 (6,9-7,7)	7,32 (6,4-7,5)	0,032
Lapsen teho- tai osastohoito n (%)	216 (27,7)	111 (47,2)	< 0,0001
Lapsen respiraattorihoito n (%)	23 (2,9)	15 (6,4)	0,015
Lapsen elvytys n (%)	19 (2,4)	18 (7,7)	< 0,0001
Lapsen kuolema < 7 vrk:n iässä n (%)	4 (0,5)	5 (2,1)	0,02
Lapsen kuolema < 28 vrk:n iässä n (%)	0 (0,0)	1 (0,4)	0,068

Tässä tutkimuksessa tutkittiin myös TTTS-syndrooman omaavien monokoriaalisten kaksosten ennustetta verrattuna niiden monokoriaalisten kaksosten ennusteeseen, jolla kyseistä syndroomaa ei ollut. Niistä monokoriaalisista kaksosista, joilla oli TTTS-syndrooma (n = 19, 16 %), 42,1 % sai laserhoidon. Loput 52,6 % saivat joko konservatiivista hoitoa tai hoitomenetelmänä oli amnioreduktio.

Taulukossa 3 näkyvät synnyttäjän sekä raskauden tiedot näiden ryhmien välillä. Äidin ikä tai BMI eivät merkittävästi eronneet toisistaan. Hedelmöityshoitoa oli saanut TTTS-raskauksista useampi (15,8 %) kuin normaalisti etenevistä monokoriaalisista raskauksista (7,2 %), mutta ero ei kuitenkaan ollut merkitsevä. Kortikosteroidihoitoa saivat kaikki TTTS-raskaudet, mutta normaalisti etenevistä monokoriaalisista raskauksista 55,9 %, p < 0,0001. 10,5 %:ssa TTTS-raskauksista toinen sikiö menehtyi ja raskaus jatkui sen jälkeen normaalisti. Normaalisti etenevissä monokoriaalisissa raskauksissa vastaavaa ei tapahtunut (p < 0,0001). TTTS-raskauksissa raskauden keston mediaani oli 32 viikkoa, kun taas normaalisti etenevissä raskauksissa se oli 36 viikkoa.

Taulukko 3. Synnyttäjien ja raskauksien tiedot TTTS- ja ei-TTTS-oireyhtymässä.

	TTTS- raskaus n = 19	Ei TTTS-raskaus n = 98	P-arvo
Äidin ikä, keskiarvo (± SD)	31 (± 4,6)	30 (± 5,1)	0,305
Äidin BMI, keskiarvo (± SD)	23,7 (± 4,5)	25,5 (± 15,5)	0,497
Äidin tupakointi* n (%)	2 (10,5)	9 (9,2)	0,765
Aiempi keisarileikkaus n (%)	0 (0)	9 (9,2)	0,050
Tyyppin 1 diabetes n (%)	1 (5,3)	3 (3,1)	0,620
Raskaudenaikainen diabetes n (%)	2 (10,5)	24 (24,6)	0,058
Raskaushepatoosi n (%)	0 (0)	2 (2,1)	1,000
Hedelmöityshoito n (%)	3 (15,8)	7 (7,2)	0,083
Kortikosteroidihoito n (%)	19 (100)	55 (55,9)	< 0,0001
Toisen sikiön kuoleman jälkeen jatkuva raskaus n (%)	2 (10,5)	0 (0,0)	< 0,0001
Sikiön kasvunhidastuma n (%)	2 (10,5)	16 (15,9)	0,468
Pre-eklampsia n (%)	0 (0)	3 (3,1)	0,593
Sikiökalvojen ennenaikainen repeytyminen n (%)	2 (10,5)	2 (2,1)	0,026
Raskausviikot synnytys hetkellä, mediaani (minimi-maksimi)	32 (24 - 37)	36 (26 - 39)	0,000

\*Synnyttäjä on tupakoinut jossain raskauden vaiheessa

Taulukossa 4 näkyvät synnytysten ja vastasyntyneiden tiedot. Keisarileikkauksia esiintyi merkitsevästi enemmän TTTS-raskauksien kohdalla (71,7 %), verrattuna normaalisti eteneviin (48,7 %). Normaalin alatiesynnytyksen ja operatiivisen alatiesynnytyksen (imukuppi, pihdit, perätilan ulosautto) kohdalla ei syntynyt merkitseviä eroja.

Syntymäpainon suhteen TTTS-oireyhtymäraskauksista syntyneiden lasten painon keskiarvo (ka 1521 g) oli merkitsevästi matalampi kuin TTTS-oireyhtymän välttäneissä raskauksissa (ka 2263 g). TTTS-kaksosilla esiintyi myös matalammat Apgar-pisteet. 1. minuutin Apgar-pisteiden keskiarvo oli 6,6 ja 5. minuutin kohdalla 7,3. Ei-TTTS kaksosilla vastaavat lukemat olivat 8,0 ja 8,2.

TTTS-kaksosia siirrettiin lasten teho- tai osastohoitoon 78,9 % tapauksista, kun taas vertailuryhmästä vain 40,0 % tapauksista,  $p < 0,0001$ . Tarve lapsen respiraattorihoitoon tai elvytykseen ei merkittävästi eronnut näiden ryhmien välillä. Sen sijaan lapsen kuolema alle 7 vuorokauden iässä oli yleisempää TTTS-kaksosilla (10,5 %). Vertailuryhmän kaksosista alle 7 vuorokauden iässä kuoli vain 1 (0,5 %). Lapsen kuolema alle 28 vuorokauden iässä ei merkittävästi eronnut näiden kahden eri ryhmän välillä.

Taulukko 4. Synnytysten ja syntyneiden lasten tiedot TTTS- ja ei-TTTS-oireyhtymässä.

	TTTS-kaksoset n = 38	ei TTTS-kaksoset n = 196	P-arvo
Synnytyksen käynnistys n (%)	6 (15,8)	82 (42,1)	0,002
Prostaglandiiniikäynnistys n (%)	0 (0)	20 (10,3)	0,051
Alatiesynnytys n (%)	10 (26,3)	80 (41,0)	0,088
Keisarileikkaus n (%)	27 (71,1)	95 (48,7)	0,012
Operatiivinen alatiesynnytys n (%)	1 (2,6)	20 (10,3)	0,133
Lapsen sukupuoli n (%)			
Tyttö	23 (60,5)	96 (49,2)	0,056
Poika	14 (36,8)	99 (50,8)	0,067
Syntymäpaino (g), keskiarvo (± SD)	1521 (± 567)	2263 (± 659)	< 0,0001
1. minuutin Apgar-pisteet, keskiarvo (±SD)	6,6 (± 2,7)	8,0 (± 1,9)	< 0,0001
5. minuutin Apgar-pisteet, keskiarvo (±SD)	7,3 (± 2,2)	8,2 (± 1,6)	0,001
Napavaltimon pH, mediaani (minimi-maksimi)	7,33 (6,42 - 7,39)	7,32 (6,97 - 7,46)	0,156
Lapsen teho- tai osastohoito n (%)	30 (78,9)	78 (40,0)	< 0,0001
Lapsen respiraattorihoito n (%)	3 (7,9)	12 (6,2)	0,689
Lapsen elvytys n (%)	4 (10,5)	14 (7,2)	0,480
Lapsen kuolema < 7 vrk:n iässä n (%)	4 (10,5)	1 (0,5)	< 0,0001
Lapsen kuolema < 28 vrk:n iässä n (%)	0 (0,0)	1 (0,5)	0,658

## 4 POHDINTA

Tämä tutkimus käsitti kokonaisuudessaan poissulkukriteerien jälkeen 508 kaksosraskautta Tampereen yliopistollisessa keskussairaalassa vuosina 2011-2016, joista 391 (77 %) oli dikoriaalisia ja 117 (23 %) monokoriaalisia. Tutkimuksessa verrattiin dikoriaalisten ja monokoriaalisten raskauksien ennustetta toisiinsa. Lisäksi tutkittiin monokoriaaliseen kaksosraskauteen liittyvän twin-to-twin transfusion syndrooman ennustetta verrattuna normaalisti etenevään monokoriaaliseen kaksosraskauteen. Tulosten mukaan monokoriaalisissa kaksosraskauksissa esiintyi enemmän komplikaatioita ja vastasyntyneiden vointi oli huonompi, verrattuna dikoriaalisiin kaksosraskauksiin. Monokoriaalisten kaksosten kohdalla esiintyi enemmän teho- tai osastohoitoa, respiraattorihoitoa ja elvytystä. TTTS-syndroomalla todettiin olevan vaikutusta ennusteeseen, sillä TTTS-kaksosten vointi oli merkitsevästi huonompi, kuin terveiden monokoriaalisten kaksosten ja myös raskaudenaikaisia komplikaatioita esiintyi enemmän TTTS-raskauksissa.

Etelä-Carolinan yliopistollisessa sairaalassa tehdyssä tutkimuksessa tutkittiin myös monokoriaalisten ja dikoriaalisten kaksosten ennustetta. Tutkimuksen kesto oli 23 vuotta. Tutkimusaineistoon kuului 768 kaksosraskautta, joista 601 (78 %) oli dikoriaalisia ja 167 (21 %) monokoriaalisia raskauksia. Kaksosten jakautuminen monokoriaalisiin ja dikoriaalisiin raskauksiin oli samankaltainen kuin omassa tutkimuksessamme. (11)

Saatujen tulosten perusteella dikoriaalisten raskauksien ennuste vastasyntyneen osalta oli merkitsevästi parempi verrattuna monokoriaalisiin kaksosiin. Raskauden kesto oli pidempi dikoriaalisten raskauksien kohdalla, mutta monokoriaalisissakin raskauksissa se oli hyvä. Dikoriaalisten kaksosten syntymäpainon keskiarvo oli 2554 g, kun monokoriaalisten kaksosten kohdalla se oli vain 2136 g. Näitä syntymäpainoja voidaan kuitenkin pitää vielä varsin kohtuullisina. Lisäksi raskauden keston mediaanit olivat varsin hyvät kummassakin ryhmässä.

Aiemmat tutkimukset osoittavat samansuuntaisia tuloksia. Esimerkiksi Ranskassa tehdyssä retrospektiivisessä kohorttitutkimuksessa tutkittiin mono- ja dikoriaalisiin raskauksiin liittyvää komplikaatoriskiä. Tämä yli 13 vuotta kestänyt tutkimus käsitti



kokonaisuudessaan 1009 kaksosraskautta. Tutkimuksessa todettiin merkitsevä ero syntymäpainon suhteen. Dikoriaalisilla kaksosilla keskimääräinen syntymäpaino oli  $2329 \pm 478$  g, kun taas monokoriaalisten kaksosten kohdalla syntymäpaino oli  $2249 \pm 469$  g. (16)

Monokoriaalisiin raskauksiin liittyi enemmän raskaudenaikaisia komplikaatioita, kuten sikiöiden kasvunhidastumia, joita esiintyi näissä raskauksissa 15,7 %:lla ja dikoriaalisissa 9,5 %:lla. Eroja huomattiin myös vastasyntyneiden kunnossa. Vaikka 1. ja 5. minuutin Apgar-pisteet olivat dikoriaalisilla kaksosilla tilastollisesti merkitsevästi korkeammat, ne olivat kliinisesti arvioiden samankaltaiset ja kummassakin ryhmässä kuvastivat hyvävointista vastasyntyntä. Sen sijaan monokoriaaliset kaksoset tarvitsivat kuitenkin useammin teho- tai osastohoitoa sekä elvytystä. Lapsen kuolema alle 7 vuorokauden iässä oli myös yleisempää monokoriaalisten kaksosten kohdalla. Tällä perusteella monokoriaalisesta kaksosraskaudesta syntyneet lapset olivat sairaampia dikoriaalisiin kaksosraskauksiin verrattuna. Taustatiedoissa tyypin 1 diabetesta esiintyi enemmän monokoriaalisissa raskauksissa. Raskauskomplikaatioista raskausdiabetesta esiintyi enemmän monokoriaalisissa raskauksissa, mutta taas pre-eklampsiaa ja raskaushepatoosia dikoriaalisissa raskauksissa. Ryhmien erot komplikaatioissa eivät todennäköisesti selitä eroja vastasyntyneiden kunnossa.

Monokoriaalisiin raskauksiin liittyi merkitsevästi useammin lapsivesipunktio ennen 25. raskausviikkoa sekä kortikosteroidihoito. Lapsivesipunktion yleisyys liittyy siihen, että monokoriaalisissa kaksosraskauksissa epäiltiin useammin sikiöpoikkeavuuksia. Kirjallisuuden perusteella monokoriaalisilla kaksosilla on suurempi epämuodostumariski. Kortisonihoidon yleisyys puolestaan kertoo siitä, että monokoriaaliset kaksoset ovat suuremmassa riskissä syntyä ennenaikaisina. Synnytystä edeltävä kortikosteroidihoito on todettu ehkäisevän keskosten kuolleisuutta sekä keuhkojen epäkypsyyteen liittyviä sairauksia, muun muassa hengitysvaikeusoireyhtymää. (17) Ennenaikaisuuden uhasta huolimatta monokoriaalisten kaksosten syntymähetken raskausviikkojen mediaanit olivat kuitenkin vain lievästi ennenaikaiset.

Katsottaessa dikoriaalisia kaksosia ja pelkästään niitä monokoriaalisia kaksosia, joilla ei ollut TTTS:aa, voidaan huomata että esimerkiksi Apgar-pisteet ovat samankaltaiset ryhmien kesken, toisin kuin TTTS-kaksosten ja dikoriaalisten kaksosten kesken. Myös syntymäpainon kohdalla ero on suurempi dikoriaalisten ja TTTS-kaksosten välillä, verrattuna dikoriaalisiin ja terveisiin monokoriaalisiin kaksosiin. Näiden havaintojen

perusteella voidaan päätellä, että monokoriaalisten kaksosten huonompi ennuste liittyy erityisesti TTTS-oireyhtymään, mutta monokoriaalisissa kaksosissa ilman TTTS-oireyhtymääkin esiintyi enemmän vastasyntyneiden teho-osastolle siirtyneitä ja respiraattorihoitoa saaneita.

Tutkimustuloksista löytyi eräs mielenkiintoinen yksityiskohta. Sekä tyypin 1 diabeteksen että raskausajan diabeteksen todettiin olevan yleisempää monokoriaalisten raskauksien keskuudessa. Raskausajan diabetesta ilmeni monokoriaalisissa raskauksissa jopa 23 %, kun dikoriaalisissa raskauksissa vain 15,6 %. Aiheesta ei juurikaan löydy vastaavanlaisia löydöksiä.

Dikoriaalisissa kaksosraskauksissa raskauden taustalla oli merkitsevästi useammin hedelmöityshoito, inseminaatio tai munarakkulan kypsytyshoito. Esimerkiksi Serbiassa on tutkittu lisääntymisteknologian vaikutusta kaksosraskauden tyyppiin ja ennusteeseen. Myös tässä tutkimuksessa lisääntymisteknologiset menetelmät olivat yleisempiä dikoriaalisten raskauksien keskuudessa. Monokoriaaliset raskaudet saivat alkunsa joko spontaanisti tai inseminaatiolla. (18)

Tästä tutkimuksesta löytyy useita hyviä puolia. Tutkimuksen otoskoko on suuri (n = 508). Lisäksi tutkimuksessa on perehdytty moniin eri muuttujiin synnyttäjistä, raskauksien ominaisuuksista ja mahdollisista raskauskomplikaatioista sekä vastasyntyneistä kaksosista. Kaksosten ennusteen lisäksi perehdyttiin myös TTTS-oireyhtymään ja sen vaikutuksiin monokoriaalisten raskauksien ennusteeseen. Nämä asiat tekevät tästä tutkimuksesta monipuolisen. Tutkimuksessa myös tutkittiin kaksosraskauksia kuuden vuoden ajalta, jolloin tutkimuksen luotettavuus edelleen kasvaa.

Tutkimuksen rajoitteita ovat muun muassa tutkimusasetelma. Tutkimus on kuvaileva poikkileikkaustutkimus, joten johtopäätökset asioiden syy-seuraussuhteet ovat epävarmoja. Lisäksi se koskee vain yhtä yliopistollista sairaalaa Suomessa. Kaksosraskauksia koskevia tutkimuksia on tehty useita viime vuosikymmenten varrella, myös liittyen ennusteeseen istukkatyyppin mukaan. Tutkimuksessamme todettiin kaksosraskauksien ennusteen samankaltaisuus muihin tutkimuksiin verrattuna. Tulevaisuudessa voitaisiin etsiä syitä esimerkiksi siihen, esiintyykö monokoriaalisten kaksosraskauksien joukossa enemmän tyypin 1 diabetesta ja raskausajan diabetesta kuin dikoriaalisissa kaksosraskauksissa, ja mitä syitä tähän voisi olla.

Saatujen tulosten perusteella voidaan todeta, että dikoriaalisten kaksosraskauksien ennuste on parempi niin komplikaatoriskin kuin vastasyntyneen voinnin kannalta, verrattuna monokoriaalisiin kaksosraskauksiin. Monokoriaalisten kaksosten ennustetta huonontaa TTTS-oireyhtymä.

## LÄHTEET

- (1) Ayers A, FACOG, Johnson T. Management of multiple pregnancy: prenatal care - part 1. *Obstetrical and gynecological survey* 2005;60.
- (2) Obiechina N, Okolie V, Eleje G, Okechukwu Z, Anemeje O. Twin versus singleton pregnancies: the incidence, pregnancy complications, and obstetric outcomes in a Nigerian tertiary hospital. *International journal of women's health* 2011;3:227.
- (3) Dolgun ZN, Inan C, Altintas AS, Okten SB, Sayin NC. Preterm birth in twin pregnancies: Clinical outcomes and predictive parameters. *Pakistan journal of medical sciences* 2016 Jul;32(4):922.
- (4) Refuerzo J, Momirova V, Peaceman A, Sciscione A, Rouse D, Caritis S, et al. Neonatal Outcomes in Twin Pregnancies Delivered Moderately Preterm, Late Preterm, and Term. *Amer J Perinatol* 2010 Aug;27(7):537-542.
- (5) Romero R, Conde-Agudelo A, El-Refaie W, Rode L, Brizot ML, Cetingoz E, et al. Vaginal progesterone decreases preterm birth and neonatal morbidity and mortality in women with a twin gestation and a short cervix: an updated meta-analysis of individual patient data. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2017 Mar;49(3):303-314.
- (6) Melamed N, Pittini A, Romero R, Nevo O, Ladhani NN, Cohen H, et al. 596: Serial cervical length determination in twin pregnancies reveals four distinct patterns with prognostic significance for preterm birth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2015 Jan;212(1):S297.
- (7) Duley L. Pre-eclampsia, eclampsia, and hypertension. *BMJ clinical evidence* 2011;2011.
- (8) Luo Z, Zhao Y, Ouyang F, Yang Z, Guo Y, Zhang J. Diabetes and perinatal mortality in twin pregnancies. *PLoS one* 2013;8(9):e75354.
- (9) Cho HJ, Shin JS, Yang JH, Ryu HM, Kim MY, Han JY, et al. Perinatal Outcome in Twin Pregnancies Complicated by Gestational Diabetes Mellitus: A Comparative Study. *Journal of Korean Medical Science* 2006 Jun 1;21(3):457-459.
- (10) Luo Q, Zhang J, Cheng W, Audibert F, Luo Z. Is gestational hypertension protective against perinatal mortality in twin pregnancies? *PLoS one* 2014;9(4):e94865.
- (11) Burgess JL, Unal ER, Nietert PJ, Newman RB. Risk of late-preterm stillbirth and neonatal morbidity for monochorionic and dichorionic twins. *American journal of obstetrics and gynecology* 2014 Jun;210(6):578.e1.
- (12) Coutinho Nunes F, Domingues AP, Vide Tavares M, Belo A, Ferreira C, Fonseca E, et al. Monochorionic versus dichorionic twins: Are obstetric outcomes always different? *J Obstet Gynaecol* 2016 Jul;36(5):598-601.
- (13) Twin-twin transfusion syndrome – What we have learned from clinical trials. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 2017 /12/01;22(6):367-375.
- (14) Akkermans J, Peeters SHP, Klumper FJ, Lopriore E, Middeldorp JM, Oepkes D. Twenty-Five Years of Fetoscopic Laser Coagulation in Twin-Twin Transfusion Syndrome: A Systematic Review. *Fetal diagnosis and therapy* 2015;38(4):241-253.
- (15) Behrendt N, Galan HL. Twin-twin transfusion and laser therapy. *Current opinion in obstetrics & gynecology* 2016 Apr;28(2):79.
- (16) Garabedian C, Poulain C, Duhamel A, Subtil D, Houfflin-Debarge V, Deruelle P. Intrapartum management of twin pregnancies: are uncomplicated monochorionic pregnancies more at risk of complications than dichorionic pregnancies? *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2015 Mar;94(3):301-307.
- (17) Kortikosteroidi ennen synnytystä - muuttuuko suositus? Available at: <http://www.laakarilehti.fi/ajassa/paakirjoitukset/kortikosteroidi-ennen-synnytysta-muuttuuko-suositus/?public=a40c86698f91f27613066fd71ee41550>. Accessed May 28, 2018.
- (18) Andrijasevic S, Dotlic J, Aksam S, Micic J, Terzic M. Impact of Conception Method on Twin Pregnancy Course and Outcome. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2014 -10;74(10):933-939.