

MAGNESIUMSULFAATIN KÄYTTÖ SIKIÖN NEUROPROTEKTIONA

Helmi Syrén
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö
Huhtikuu 2016

Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö

HELMI SYRÈN: MAGNESIUMSULFAATIN KÄYTTÖ SIKIÖN NEUROPROTEKTIONA

Kirjallinen työ, 31 s.

Ohjaaja: professori Jukka Uotila.

Huhtikuu 2016

Avainsanat: magnesium, enneaikainen synnytys, keskonen, hermoston kehitys

Tutkimuksen tavoitteena on selvittää, miten magnesiumsulfaatin saaminen neuroprotektiona on vaikuttanut äidin ja lapsen vointiin, kun vauva on syntynyt ennen raskausviikkoa 32.

Tutkimusaineistona olivat TAYS:ssa 1.1.2012 – 31.12.2014 ennen raskausviikkoa 32 syntyneet vauvat ja heidän äitinsä. Yhteensä lapsia ja äitejä tutkimuksessa oli 125. 84 % synnytyksistä tapahtui raskausviikoilla 27 – 32.

Tiedot lapsista ja äideistä kerättiin aikavälillä 05/2015 – 11/2015. Vanhimmat lapset olivat 3 vuotta 6 kuukautta ja nuorimmat 6 kuukautta vanhoja tietojenkeruuvaiheessa. Kaikki äidit tulivat Pirkanmaan sairaanhoitopiiriin erityisvastuualueelta, mutta alueelle kuuluu useampi eri keskussairaala. Pääsääntöisesti muiden kuin TAYS:n alueelta tulevat äidit ja vauvat siirtyivät jatkohoitoon omaan keskussairaalaan. Tutkittaessa ei ollut käytettävissä keskussairaaloiden potilastietoja.

Äidit sietivät magnesiumhoidon hyvin. Magnesiuminfuusio jouduttiin keskeyttämään kahdelta sivuvaikutusten vuoksi. Lisäksi yhdessä tapauksessa infuusio keskeytettiin KTG:n muutosten vuoksi. Yksi magnesiumia saanut äiti sairastui keuhkopöhöön keisarileikkauksen jälkeen.

Vastasyntyneisyyskauden akuutteja neurologisia tapahtumia oli 14 % vähemmän magnesiuminfuusion saaneiden äitien lapsilla. Myös aivokammioverenvuotojen ja magnesiumin infuusioajan välillä vaikuttaisi olevan yhteys. Vauvoista 12 menehtyi ja kolmella oli vaikea-asteinen neurologinen vamma. Tämä on 19 % niistä vauvoista, joista oli käytettävissä kaikki tiedot. Näiden vakavien seurausten ja magnesiumin käytön tai sen vaikutusajan välille ei tutkimuksessa saatu yhteyttä. Magnesiumia saaneet vauvat kärsivät 14 % useammin apneataipumuksesta.

Tämän tutkimuksen perusteella synnytyksen yhteydessä äidille annettu magnesiuminfuusio saattoi parantaa lapsen vastasyntyneisyyskauden ennustetta. Pitkäaikaisennusteeseen tämän tutkimuksen myötä ei havaittu yhteyksiä. Pitkäaikaisennusteen luotettavaan kuvaamiseen tarvittaisiin kuitenkin jatkotutkimus pidemmällä seuranta-ajalla sekä potilastiedot keskussairaaloista.

Tämän opinnäytteen alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck-ohjelmalla Tampereen yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti.

SISÄLLYSLUETTELO

<u>1 JOHDANTO</u>	<u>1</u>
1.1 ENNENAIKAINEN SYNNYTYS	1
1.2 CP-OIREYHTYMÄ ELI CEREBRAL PALSY	1
1.3 MAGNESIUMSULFAATTI NEUROPROTEKTIONA.....	2
1.4 MAGNESIUMSULFAATIN INFUUSIOAIKA.....	3
1.5 MAGNESIUMSULFAATIN HAITTAVAIKUTUKSET.....	3
1.6 AIVOVERENVUOTO	4
1.7 TUTKIMUKSEN TAVOITTEET.....	4
<u>2 TUTKIMUSMETODIT.....</u>	<u>5</u>
2.1 AINEISTO.....	5
2.2 MENETELMÄT	5
<u>3 TULOKSET</u>	<u>7</u>
3.1 AINEISTON TUNNUSLUVUT.....	7
3.2 ÄITIEN TIEDOT.....	9
3.3 VASTASYNTYNEEN ENNUSTE.....	12
3.4 MAGNESIUMIN KÄYTÖN VAIKUTUKSET ÄITIIN	16
3.5 MAGNESIUMINFUUSION KESTON MERKITYS.....	17
<u>4 POHDINTA</u>	<u>19</u>
4.1 MAGNESIUMINFUUSION KÄYTTÖ	19
4.2 NEUROLOGISET TAPAHTUMAT.....	19
4.3 HAITTAVAIKUTUKSET	21
4.4 SEKOITTAVAT TEKIJÄT.....	21
4.5 JATKOTOIMENPITEET	22
4.5 JOHTOPÄÄTÖKSET	24
<u>LÄHTEET</u>	<u>25</u>
<u>LIITTEET.....</u>	<u>27</u>

1 JOHDANTO

1.1 Ennenaikainen synnytys

Synnytys katsotaan ennenaikaiseksi, jos se tapahtuu ennen raskausviikkoa 37. Synnytys on hieman ennenaikainen viikoilla 34 – 37, kohtalaisesti ennenaikainen viikoilla 28 – 34 ja erittäin ennenaikainen ennen 28. raskausviikkoa. Suomessa vuonna 2009 elävänä syntyneistä 5,5 % (3334 lasta) syntyi ennen raskausviikkoa 37 ja 0,8 % (493 lasta) ennen raskausviikkoa 32. (1)

Ennenaikaisesti syntyneiden vauvojen ennustetta on parantanut merkittävästi äitien seurannan ja hoidon sekä vastasyntyneiden tehohoidon kehitys (2). Siitä huolimatta näillä vauvoilla on täysiaikaisena syntyneitä suurempi riski menehtyä ensimmäisten viikkojen aikana tai kärsiä myöhemmistä neurologisista ongelmista CP-oireyhtymän, aistivammojen tai muiden fyysisten vammojen muodossa. Ennenaikainen sikiö kestää huonommin hapenpuutetta(1) ja hermostoon syntyy herkemmin peruuttamattomia vaurioita. Jos hermostoa pystyttäisiin suojaamaan ennenaikaisen synnytyksen yhteydessä, voitaisiin näin välttyä merkittäviltä ongelmilta jatkossa.

1.2 CP-oireyhtymä eli cerebral palsy

CP-oireyhtymällä tarkoitetaan etenemätöntä pysyvää aivovauriota, jonka takia normaalien liikemallien suorittaminen tai normaaliasennon ylläpitäminen ei onnistu. CP-vamma diagnosoidaan ennen kahden vuoden ikää. Suomessa syntyneistä lapsista keskimäärin 0,25 %:lla diagnosoidaan CP. Samalla, kun pienipainoisista keskosista yhä useampi jää henkiin, on CP-vammojen esiintyvyys Suomessa kasvanut. Australiassa arvioitiin vuonna 2008, että 30 % CP-vammadiagnoosin saaneista on syntynyt keskosena. (3,4)

Keskosilla CP:n kehittyminen ajoittuu usein syntymähetkeen, kun taas täysiaikaisilla lapsilla syy on usein raskauden aiemmassa vaiheessa. Melkein puolella CP-lapsista etiologinen syy jää selvittämättä ja suurimmalla osalla voidaan osoittaa useita taustatekijöitä, kuten hapenpuute, infektio, epämuodostuma, aivoinfarkti tai istukan vajaatoiminta. (4)

CP-oireyhtymän kliininen kuva vaihtelee suuresti. Yhteisenä tekijänä taudissa on kuitenkin motorisen kehityksen hidastuminen ja poikkeavat liikemallit. Eri tavoin liiallisesta lihasjänteystä kärsiviä (para-, hemi- tai tetraplegia) on 2/3 kaikista CP-potilaista. Osalla on lisäksi tahdosta riippumattomia liikkeitä, virheasentoja, liikkeiden koordinaation häiriöitä ja alhaista lihasjanteyttä. Näiden lisäksi saattaa olla muita aivovauriosta johtuvia ongelmia kuten epilepsia tai oppimisvaikeuksia. (4)

1.3 Magnesiumsulfaatti neuroprotektiona

Magnesium on tärkeässä osassa elimistön normaalia toimintaa, mutta tarkka mekanismi, jolla magnesiumsulfaatti mahdollisesti suojaa hermostoa, on yhä epäselvä. Eläinkokeiden perusteella se parantaa ennustetta estämällä hypoksian eli hapen vähyyden aikaansaamia muutoksia neuronin tumakalvolla. Magnesiumsulfaatti saattaa myös estää glutamaatin vapautumista ja tätä kautta glutamaatin hypoksiassa aikaansaamia vahinkoja aivoissa. Tämän lisäksi se saattaa vähentää verisuonten epästabiiliutta ja sytokiinien sekä aminohappojen aiheuttamia vaurioita. (3,5) Magnesiumsulfaatin käyttöä on selvitetty useissa tutkimuksissa. Tulokset ovat kuitenkin olleet ristiriitaisia. Vuonna 2011 julkaistussa ennakaisen synnityksen -käypähoitosuosituksessa magnesiumin on todettu olevan supistusten estossa tehoton ja sen käyttöä ei ole suositeltu. Kantaa neuroprotektiiviseen käyttöön ei suosituksessa ole otettu. (1).

Vuonna 2009 julkaistiin Cochrane-katsaus, jossa pyrittiin määrittämään magnesiumsulfaatin neuroprotektiivista vaikutusta sikiöön (6). Aineistona käytettiin viittä satunnaistettua tutkimusta, joissa oli yhteensä 6145 vauvaa. Tutkimuksissa magnesiumia oli annettu ennen synnytystä äideille, joilla ei ollut 37 raskausviikkoa täynnä. Aliryhmäanalyysia varten tutkimukset oli ryhmitelty kolmeen eri ryhmään: sikiön neuroprotektio, äidin neuroprotektio raskausmyrkytyksessä tai supistusten esto eli tokolyttinen vaikutus. Katsaus totesi magnesiumin vähentävän riskiä CP-oireyhtymään sekä huomattavasti vähentävän motorisia toimintahäiriötä. Muutaman ensimmäisen elinvuoden aikana ei kuitenkaan havaittu merkitsevää eroa kuolleisuudessa, muissa neurologisissa häiriöissä tai vammoissa. Koska CP-vammat ja motoriset toimintahäiriöt olivat vähentyneet, todettiin magnesiumin olevan toimiva sikiön neuroprotektiossa. Näyttöä äidin neuroprotektiossa tai tokolyttina ei saatu. Katsauksessa todettiin, että yhtä vältettyä CP-vammaa kohden tulisi hoitaa magnesiuminfusiolla 63 sikiötä. Tulevia tutkimuksia ajatellen pohdittiin, että lapsia tulisi tutkia

vielä myöhemmässä lapsuusiässä mahdollisten neurologisten vaikutusten havaitsemiseksi erityisesti motoriikassa ja kognitiossa. (6) Puolet CP-vammoista todetaan täysiaikaisena syntyneillä vauvoilla. Vuonna 2012 tehtiinkin Cochrane-katsaus, jossa selvitettiin magnesiumsulfaatin hermostoa suojaavaa vaikutusta täysiaikaisena syntyneille vauvoille (5). Magnesiumsulfaatin ei todettu vaikuttavan Apgarin pisteisiin tai raskausviikkoihin synnytyshetkellä. Katsauksen lopputuloksena oli, että satunnaistettuja kontrolloituja laadukkaita tutkimuksia tarvittaisiin enemmän kyseisestä aiheesta. (5)

1.4 Magnesiumsulfaatin infuusion kesto

Magnesiumsulfaatin infuusioaikaa ennen synnytystä on tutkittu vuonna 2014 julkaistussa tutkimuksessa (9). Tutkimuksessa laskettiin magnesiuminfuusion kokonaiskesto ja selvitettiin oliko sillä merkitystä päätetapahtumiin, jotka olivat CP-vamman eri muodot ja menehtyminen. Magnesiumin infuusioaika oli jaettu ryhmiin alle 12 tuntia, 12 – 18 tuntia ja yli 18 tuntia. Ryhmien välillä ei ollut havaittavissa tilastollisesti merkitsevää eroa. Tutkimuksessa ei saatu selville optimaalista vaikutusaikaa. (9)

1.5 Magnesiumsulfaatin haittavaikutukset

Osassa Cochrane-katsauksissa on todettu äidille aiheutuneen lieviä haittavaikutuksia, kuten punoitusta, hikoilua, pahoinvointia, oksentelua, päänsärkyä ja sykkeen nousua. Vakavia komplikaatioita ei ole kuitenkaan esiintynyt. (5,6)

Myös vuonna 2014 infuusioaikaa koskevassa julkaisussa mainittiin lievinä haittavaikutuksina pahoinvointia ja oksentelua, punastelua ja hikoilua (9). Vakaviksi haittavaikutuksiksi laskettiin hengityslama ja keuhkoödeemaa. Erikseen katsottiin vielä magnesiuminfuusion haittavaikutuksen vuoksi keskeyttäneet ja keisarileikkaukseen päättyneet synnytykset. Jonkinasteisen haittavaikutuksen magnesiumista sai eri ryhmissä 75 – 79 % äideistä. Vakavia haittavaikutuksia sai 1,7 % ja haittavaikutuksen vuoksi magnesiuminfuusion joutui lopettamaan n. 7 % äideistä. Keisarileikkaukseen joutui 35 % äideistä, mutta tutkimuksessa ei otettu kantaa siihen, mikä magnesiumin rooli tässä on. Minkään haittavaikutusten suhteen ei havaittu eroa eri infuusioajoilla. (9)

Farmakologisten mekanismien myötä on esitetty huoli siitä, että magnesiuminfuusio lisääisi syntyvän lapsen hengityslaman riskiä tai johtaisi herkemmin elvytystilanteisiin. Tutkimuksissa on todettu lihasten normaalia alempaa jänteveyttä, matalampia Apgarin pisteitä, lisääntynyttä tarvetta intubaatiolle ja enemmän tehohoitojaksoja (10,11). Aihetta käytiin läpi myös tutkimuksessa, jossa etsittiin tekijöitä, jotka vaikuttavat 24 viikkoisten tai pienempien keskosten selviämistodennäköisyyksiin (12). Kyseisessä tutkimuksessa ei kuitenkaan löydetty mainintoja haittavaikutuksista sikiölle.

1.6 Aivoverenvuoto

Ennen raskausviikkoa 30 syntyneistä keskosista 20 % saa aivoverenvuodon. Puolet kaikista vuotoista syntyy ensimmäisen elinvuorokauden aikana. Suurin osa vuotoista on vaikeusasteeltaan lieviä. Aivoverenvuotojen taustalla on uskottu olevan syntymään liittyviä verenkierron muutoksia sekä keskosten alentunut veren hyytymiskyky. Vuodot jaetaan neljään luokkaan vaikeusasteen mukaan. Ennuste on hyvä 1. ja 2. asteen vuotojen jälkeen. Jos vuoto pääsee kuitenkin leviämään aivokammioista aivokudokseen, ennuste huononee merkittävästi. Ennenaikaisen synnytyksen uhatessa äidit saavat glukokortikoidia, joka kypsyttää sikiön keuhkoja syntymää varten. Samalla lääkkeellä on todettu suojaava vaikutus myös aivoverenvuotoja kohtaan. Verenpainemuutokset altistavat aivoverenvuodoille syntymän jälkeenkin ja keskosten hoidossa pyritäänkin välttämään suuria verenpaineen muutoksia mahdollisimman hellävaraisella hoidolla. (13)

1.7 Tutkimuksen tavoite

Tutkimuksen tavoitteena on selvittää, miten magnesiumsulfaatin saaminen neuroprotektiona on vaikuttanut äidin ja lapsen vointiin, kun vauva on syntynyt ennen raskausviikkoa 32. Samalla selvitettiin kuinka moni on saanut magnesiumsulfaattia. Tutkimusaineistona olivat TAYS:ssa 1.1.2012 – 31.12.2014 ennen raskausviikkoa 32 syntyneet vauvat ja heidän äitinsä.. Yhteensä lapsia ja äitejä tutkimuksessa oli 125.

2 TUTKIMUSMETODIT

2.1 Aineisto

Tutkimusaineistona olivat TAYS:ssa 1.1.2012 – 31.12.2014 ennen raskausviikkoa 32 syntyneet vauvat ja heidän äitinsä. Perusjoukko oli 223 synnytystä. Näistä poissuljettiin monisikiöiset raskaudet ja jäljelle jäi 136 synnytystä. Tilastollisessa analyysissä poistettiin tutkittavien joukosta kohtukuolemaan päättyneet raskaudet. Näistä kuitenkin tarkastettiin, että yhdellekään äidille ei ollut ehditty antaa magnesiumia edeltävästi. Otannaksi jäi 125 äitiä ja vauvaa. Tiedot lapsista ja äideistä kerättiin aikavälillä 05/2015 – 11/2015. Vanhimmat lapset olivat 3 vuotta 5 kuukautta ja nuorimmat 6 kuukautta vanhoja tietojenkeruuvaiheessa.

Kaikki äidit tulivat Pirkanmaan sairaanhoitopiirin alueelta, mutta alueelle kuuluu useampi eri keskussairaala. Pääsääntöisesti muualta kuin TAYS:n alueelta tulevat äidit ja vauvat siirtyivät jatkohoitoon omaan keskussairaalaan. Keskussairaaloista ei ollut tutkittaessa käytettävissä potilastietoja. Keskussairaalaan jatkohoitoon siirtyneiltä potilailta puuttuvat tiedot painottuvat lapsen myöhempään neurologiseen sairastavuuteen ja sairaalahoidon kokonaisuuteen. Menehtymisistä olisi tieto näkynyt potilastietojärjestelmässä toisenkin keskussairaalan alueelta. Keskussairaalaan jatkohoitoon siirtyneitä vauvoja oli yhteensä 51 (41 %). Jatkohoitoon siirtyneitä äitejä oli kaksi.

2.2 Menetelmät

Kirjallisuuskatsaus aiheeseen suoritettiin Medline ovidin kautta. Asiasanoina haussa olivat magnesium sekä preterm labor. Tulokset rajattiin vuosiin 2000 – 2016. Tämän lisäksi tutustuttiin joihinkin vanhempiin tutkimuksiin, joita oli käytetty haussa löydettyjen tutkimusten lähteinä.

Aineistosta kerättiin jokaisesta äidistä ja lapsesta yhteensä 112 muuttujaa Excel-taulukkoon. Muuttujat luokiteltiin neljään eri kategoriaan: Äidin taustatiedot ja raskauden kulku, synnytys, lapsen tiedot ja äidin toipuminen. Lapsen tiedoissa huomioitiin niin vastasyntyneisyyskauden ilmiöt

kuin pitkäaikaisennusteeseen liittyvät oireet, löydökset ja diagnoosit. Tiedot kerättiin käsin äidin ja lapsen sairaskertomuksista sekä synnytystietojen osalta iPana-synnytystietojärjestelmästä. Tärkeimpänä luokittelevana muuttujana olivat, oliko magnesiumsulfaattia käytetty vai ei sekä kuinka pitkä vaikutusaika sillä oli ollut. Tilastollinen analyysi suoritettiin IBM SPSS Statistics 20-ohjelman avulla. Tilastollisesti merkittäväksi p-arvoksi valittiin kaikissa testeissä 0,05.

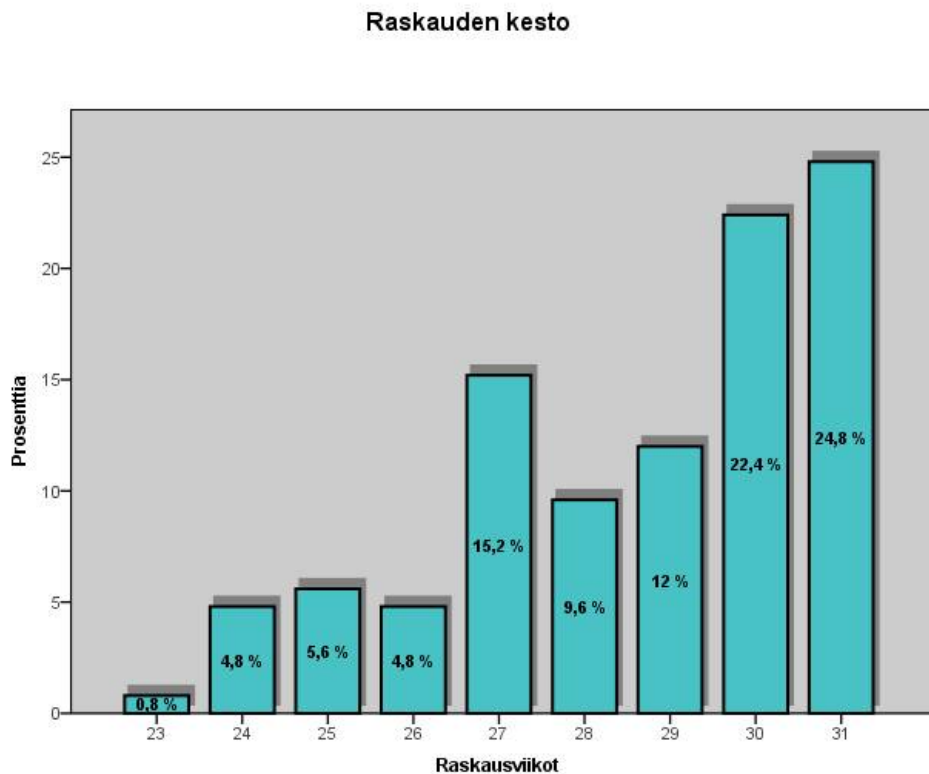
Magnesiumin käytön ja muiden kategoristen muuttujien välistä yhteyttä selvitettiin ristiintaulukoinnin ja Pearsonin chi-square –testin avulla. Magnesiumin käytön ja mitta-asteikollisten muuttujien välistä yhteyttä tutkittiin Mann-Whitney U –testillä. Tunnuslukuja kuvaamaan laskettiin mediaani ja interquartal range. Magnesiumin vaikutusajan ja mitta-asteikollisten muuttujien välistä korrelaatiota selvitettiin lineaarisella laskennallisella regressioanalyysillä sekä hajontakuvioilla. Vaikutusajan ja luokiteltujen muuttujien välistä riippuvuutta testattiin riippumattomien otosten Kruskal-Wallis- ja Mann-Whitney U -testeillä.

Pysyväksi haitaksi lapselle tutkimuksessa ajateltiin näkö- ja kuulovamma, CP-vamma, muu neurologinen poikkeavuus sekä menehtyminen. Näiden esiintyvyyttä analysoitiin suoraan sekä joidenkin näistä tiedoista laskettujen lisämuuttujien avulla. ”Mikä tahansa akuutti neurologinen tapahtuma” oli kyseessä, jos lapsella oli ollut edes yksi akuutti tapahtuma. Näihin laskettiin aivoverenvuoto ja -infarkti, hydrokefalus, hypoksis-iskeeminen enkefalopatia ja periventrikulaarinen leukomalasia. Tutkimuksessa laskettiin lapsella olevan bronkopulmonaarinen dysplasia, jos siitä oli asetettu diagnoosi tai se muuten oli mainittu selkeästi potilaskertomuksessa. Magnesiumin vaikutusaikaa luokittelemaan luotiin lisämuuttuja, jonka avulla katsottiin kuinka moni oli saanut magnesiumia kuuden tunnin aikahaarukoissa.

3 TULOKSET

3.1 Aineiston tunnusluvut

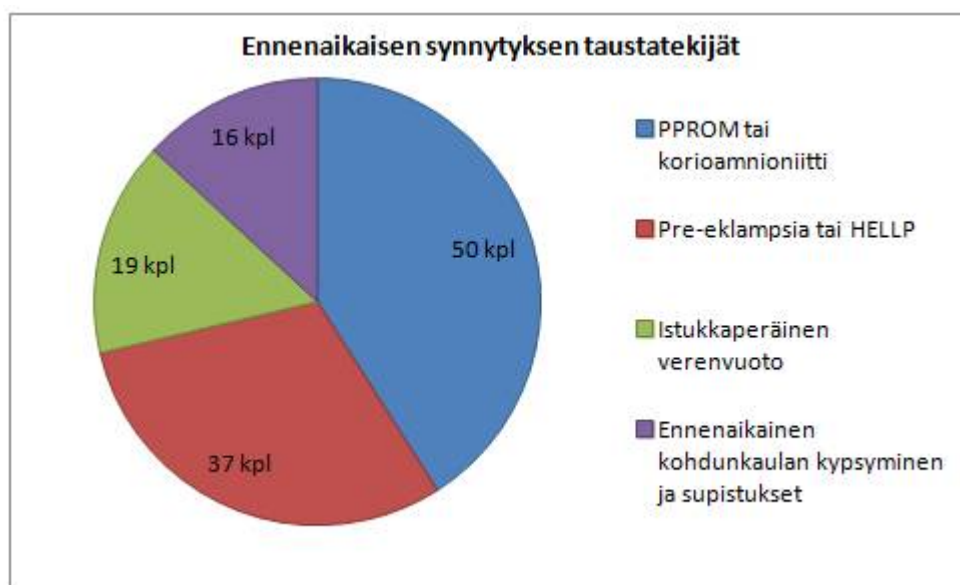
Nuorin synnyttäjä oli 16-vuotias ja vanhin 42-vuotias. Keski-ikä oli 31 vuotta. Ensisynnyttäjiä oli 62 eli 50,0 % äideistä. Kaikki vauvat syntyivät ennen raskausviikkoa 32. Kuvasta 1 voidaan nähdä, että synnytyksistä 84,0 % tapahtui aikaisintaan raskausviikolla 27.



Kuva 1. Raskauksien kestojen prosenttijakauma

Mahdollisia äitiin tai sikiöön kohdistuvia haittavaikutuksia sai neljä äitiä eli 7 % magnesiumia saaneista. Yhdellä infuusio jouduttiin keskeyttämään infuusiokohdan voimakkaan kivun vuoksi ja toisella tuli puolen tunnin kuluttua infuusion aloittamisesta kuristava tunne kaulalle, jolloin magnesiumtiputus keskeytettiin. Kolmannella äidillä KTG:n vaihtelu niukkeni merkittävästi pian magnesiuminfuusion aloittamisen jälkeen. Neljäs äiti sai keuhkopöhön sektion jälkeen, mutta tässä oli toisaalta aiheuttavana tekijänä myös äidillä ollut raskauskomplikaatio HELLP.

Selkeästi yleisimmät syytekijät ennenaikaiselle synnytykselle olivat ennenaikainen lapsivedenmeno (PPROM) ja mahdollisesti siihen liittyvä korioamnioniitti, pre-eklampsian eri muodot tai HELLP-oireyhtymä sekä kohdunkaulan ennenaikainen kypsyminen. Osittainen tai täydellinen istukan irtoaminen eli ablaatio vaikutti 15 äidillä raskauden keston. 13 äidillä oli taustalla jo aiempi ennenaikainen synnytys.



Kuva 2. Ennenaikaisen synnytyksen etiologiset tekijät tutkimusaineistossa

Vauvoista 62 oli tyttöjä ja 61 poikia. Paino noudatti normaalijakaumakäyrää. Painon keskiarvo oli 1251 g, vaihteluväli 490 – 2450 g.

Kaikista vauvoista 12 (9,6%) menehtyi. Kolmella vauvalla todettiin syndrooma. Kahdella heistä diagnostiikka oli vielä kesken tutkimusvaiheessa ja yhdellä todettiin Downin oireyhtymä. Näitä ei laskettu pysyviin haittoihin. Koska osa vauvoista oli siirtynyt jatkohoitoon keskussairaalaan, oli heidän kohdallaan ainoa varmasti tutkimuksessa tietoon tullut päätetapahtuma menehtyminen. Kaikista vauvoista kolme sai vakavan neurologisen vamman. Yhteensä siis 15 vauvaa menehtyi tai sai vakavan neurologisen vamman. Tämä on 19 % niistä vauvoista, joista oli käytettävissä kaikki tiedot.

3.2 Äitien tiedot

Magnesiumia äideistä sai 57 (46 %). Raskauden taustatekijät ryhmiteltiin sen mukaan, oliko äiti saanut magnesiuminfuusion vai ei (Taulukot 1, 2 ja 3.). Pääsääntöisesti ryhmät olivat samankaltaiset, mutta muutaman taustatekijän tai synnytyksen aikaisen tekijän suhteen ryhmät olivat erilaiset. Ristiintaulukoinnin avulla saatiin tilastollisesti merkitsevä yhteys magnesiumin saamisen ja eklampsian sekä HELLP:n välille (taulukko 1). Magnesiumia saaneilla oli lähes 46 % enemmän pre-eklampsiaa ja 19 % enemmän HELLP-oireyhtymää. Myös sikiön keuhkoja kypsyttävän glukokortikoidin ja magnesiumin käytön välille saatiin yhteys (taulukko 2).

Lisäksi ryhmät erosivat toisistaan ennenaikaisen synnytyksen syyn ja synnytystavan suhteen. Magnesiumia saaneiden ryhmässä iatrogeeninen ennenaikaisuus ja elektiivinen keisarileikkaus olivat ylliedustettuina. Vastaavasti alatiesynnytyksiä ja hätäsektioita oli vähemmän magnesiumia saaneiden ryhmässä.

Taulukko 1. Äidin taustatekijöiden yhteys magnesiumin käyttöön.

Äidin taustatekijöiden ja raskauden kulun vaikutus magnesiumin käyttöön				
Ristiintaulukointi				
		Magnesium		Chi-Squaren testi
		Ei N (%)	Kyllä N (%)	
Diabetes	Ei	67 (98,5 %)	54 (94,8 %)	.412
	Kyllä	1 (1,5 %)	3 (5,2 %)	
	Yhteensä	68 (100 %)	57 (100 %)	
Hypertensio	Ei	64 (94,1 %)	53 (93,0 %)	.539
	Kyllä	4 (5,9 %)	4 (7,0 %)	
	Yhteensä	68 (100 %)	57 (100 %)	
Krooninen sairaus	Ei	50 (73,5 %)	37 (64,9 %)	.198
	Kyllä	18 (26,5 %)	20 (35,1 %)	
	Yhteensä	68 (100 %)	57 (100 %)	
Tupakoitsija	Ei	62 (91,2 %)	6 (94,7 %)	.341
	Kyllä	6 (8,8 %)	3 (5,3 %)	
	Yhteensä	68 (100 %)	57 (100 %)	
Hedelmöitys	Luonnollinen	61 (89,7 %)	52 (91,2 %)	.510
	Lääketieteellinen	7 (10,3 %)	5 (8,8 %)	
	Yhteensä	68 (100 %)	57 (100 %)	
Aiemi ennenaikainen synnytys	Ei	63 (92,6 %)	49 (86,0 %)	.178
	Kyllä	5 (7,4 %)	8 (14,0 %)	
	Yhteensä	68 (100 %)	57 (100 %)	
Aiempi epäsäännöllinen synnytys	Ei	65 (95,6 %)	55 (96,5 %)	.583
	Kyllä	3 (4,4 %)	2 (3,5 %)	
	Yhteensä	68 (100 %)	57 (100 %)	
Raskausdiabetes	Ei	56 (82,4 %)	51 (89,5 %)	.205
	Kyllä	12 (17,6 %)	6 (10,5 %)	
	Yhteensä	68 (100 %)	57 (100 %)	
Raskaushypertensio	Ei	67 (98,5 %)	53 (93,0 %)	.132
	Kyllä	1 (1,5 %)	4 (7,0 %)	
	Yhteensä	68 (100 %)	57 (100 %)	
(Pre-)eklampsia	Ei	62 (91,2 %)	26 (45,6 %)	.000
	Kyllä	6 (8,8 %)	31 (54,4 %)	
	Yhteensä	68 (100 %)	57 (100 %)	
HELLP	Ei	68 (100 %)	46 (80,7 %)	.000
	Kyllä	0 (0,0 %)	11 (19,3 %)	
	Yhteensä	68 (100 %)	57 (100 %)	
Korioamnioniitti	Ei	39 (57,4 %)	39 (68,4 %)	.420
	Kliininen	16 (23,5 %)	9 (15,8 %)	
	PAD:ssa	13 (19,1 %)	9 (15,8 %)	
	Yhteensä	68 (100 %)	57 (100 %)	
Saga	Ei	64 (94,1 %)	56 (82,4 %)	.242
	Kyllä	4 (5,9 %)	1 (1,6 %)	
	Yhteensä	68 (100 %)	57 (100 %)	
Oligohydramnion	Ei	66 (97,1 %)	55 (96,5 %)	1.000
	Kyllä	2 (2,9 %)	2 (3,5 %)	
	Yhteensä	68 (100 %)	57 (100 %)	
Polyhydramnion	Ei	67 (98,5 %)	55 (96,5 %)	.591
	Kyllä	1 (1,5 %)	2 (3,5 %)	
	Yhteensä	68 (100 %)	57 (100 %)	
Einen istukka	Ei	63 (92,6 %)	54 (94,7 %)	.461
	Kyllä	5 (7,4 %)	3 (5,3 %)	
	Yhteensä	68 (100 %)	57 (100 %)	
Ablaatio	Ei	59 (86,8 %)	51 (89,5 %)	.784
	Kyllä	9 (13,2 %)	6 (10,5 %)	
	Yhteensä	68 (100 %)	57 (100 %)	

Taulukko 2. Synnytyksen kulun ja magnesiumin käytön väliset yhteydet.

Synnytyksen kulun ja magnesiumin käytön välinen yhteys				
Ristiintaulukointi				
		Magnesium		Chi-Squaren testi
		Ei N (%)	Kyllä N (%)	
Ensisynnyttäjä	Ei	38 (55,9 %)	25 (43,9 %)	.123
	Kyllä	30 (44,1 %)	32 (56,1 %)	
	Yhteensä	68 (100 %)	57 (100 %)	
Käynnistyminen	Supistukset	26 (38,2 %)	12 (21,1 %)	.001
	Lapsivedenmeno	21 (30,9 %)	9 (15,7 %)	
	latrogeeninen	21 (30,9 %)	36 (63,2 %)	
	Yhteensä	68 (100 %)	57 (100 %)	
Liikehäilytys	Ei	59 (86,8 %)	48 (84,2 %)	.800
	Kyllä	9 (13,2 %)	9 (15,8 %)	
	Yhteensä	68 (100 %)	57 (100 %)	
IUGR	Ei	51 (75,0 %)	38 (66,7 %)	.328
	Kyllä	17 (25,0 %)	19 (33,3 %)	
	Yhteensä	68 (100 %)	57 (100 %)	
Poikkeava KTG	Ei	37 (55,2%)	38 (66,7%)	.204
	Kyllä	30 (44,8 %)	19 (33,3 %)	
	Yhteensä	67 (100 %)	57 (100 %)	
Synnytystapa	Alatiesynnytys	20 (29,5 %)	13 (22,7 %)	.056
	Perätilasynnytys	3 (4,4 %)	1 (1,8 %)	
	Elektiivinen sektio	10 (14,7 %)	16 (28,1 %)	
	Päivystyssektio	24 (35,3 %)	25 (43,9 %)	
	Hätäsektio	11 (16,1 %)	2 (3,5 %)	
	Yhteensä	68 (100 %)	57 (100 %)	
Glukokortikoidi	Ei	5 (7,4 %)	0 (0 %)	.044
	Kyllä	63 (92,6 %)	57 (100 %)	
	Yhteensä	68 (100 %)	57 (100 %)	

Taulukko 3. Äidin taustatekijöiden ja synnytyksen kulun yhteys magnesiumin käyttöön.

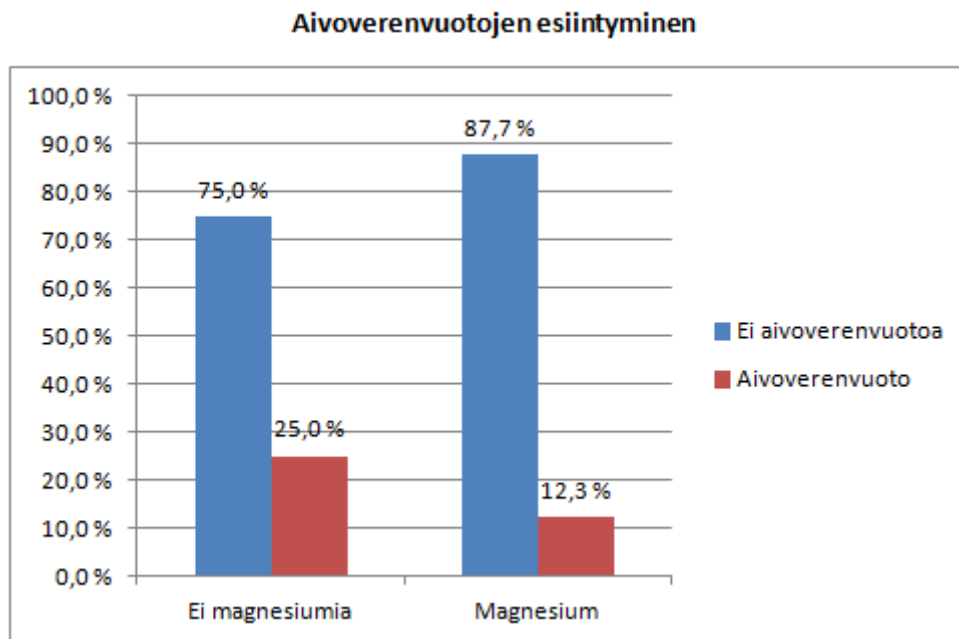
Magnesiumin käytön yhteys äidin taustatekijöihin ja raskauden kulkuun							
Mann-Whitney U:n testi							
	Ei magnesiumia			Magneisumia			p-arvo
	Mediaani	IQR*	N	Mediaani	IQR*	N	
Ikä	32,0	11,0	68	30,0	4,0	57	.794
Korkein CRP	10,0	26,0	58	25,0	30,0	47	.449
Sairaalahoitoon kesto ennen synnytystä (pv)	1,0	9,0	68	3,5	6,0	57	.118
Raskauden kesto synnytyksen yhteydessä (vko)	30,0	3,7	68	30,1	12,0	57	.837
Lapsivedenmenon latenssi (pv)	0,0	2,0	68	0,0	4,0	57	.027
Avautumisvaiheen kesto (h)	4,0	4,7	22	5,6	6,8	14	.170
Ponnistusvaiheen kesto (min)	10	9	23	13	11	14	.526
Jälkeisvaiheen kesto (min)	10	6	21	11	6	14	.606
Verenvuoto (ml)	250,0	200,0	68	275,0	150,0	56	.258

*Interquartaali range

3.3 Vastasyntyneen ennuste

Taulukoista 4 – 5 on nähtävissä magnesiumin käytön ja vastasyntyneisyyskauden tunnuslukujen välinen yhteys. Taulukossa 6 on kuvattu magnesiumin käytön ja lapsen pitkäaikaisennusteen välisten muuttujien yhteys.

Kuolleisuudelle ja pitkäaikaiselle neurologiselle sairastavuudelle ei saatu ryhmien välistä tilastollisesti merkitsevää eroa (taulukko 6). Taulukosta 5a nousee esille tilastollisesti merkitsevä yhteys, jos katsotaan sitä onko lapsella ollut vastasyntyneisyyskaudella mikä tahansa akuutti neurologinen tapahtuma. Tämän mukaan magnesiumia saaneilla olisi 14 % vähemmän akuutteja neurologisia tapahtumia. Magnesiumia saaneista 12,3 %:lla oli aivoverenvuoto ja magnesiumia saamattomista 25,0 %:lla. Ero oli tilastollisesti lähellä merkitsevää (Taulukko 5a). Verrattaessa magnesiumin käyttöä eri aivoverenvuotojen alatyyppeihin, ei saatu merkitsevää yhteyttä.



Kuva 3. Aivoverenvuodot magnesiumia käyttäneillä ja sitä saamattomilla

Taulukosta 4 voidaan havaita, että magnesiumin käytöllä oli merkitsevä yhteys triggaavan nasaalin käyttöpäivien kanssa. Triggaavaa nasaalia tarvittiin magnesiumia saaneilla vauvoilla keskimäärin

1,5 päivää pidempään kuin magnesiumia saamattomilla. Samaa tulosta tukee vastasyntyneen lisääntynyt apneataipumus. Magnesiumia saaneilla todettiin 14 % enemmän apneoita (taulukko 5b). Tutkimuksessa lapsella laskettiin olevan apneoita, jos sairauskertomusteksteissä oli diagnoosi vastasyntyneen apneosta tai muu lääkärin merkintä toistuvista apneosta.

Taulukko 4. Vastasyntyneen tiedot

Vastasyntyneen tiedot							
Mann-Whitney U:n testi							
	Ei magnesiumia			Magneisumia			p-arvo
	Mediaani	IQR*	N	Mediaani	IQR*	N	
Syntymäpaino (g)	1228	548	68	1245	590	57	.659
Apgar 1 min	7	2	68	7	4	57	.879
Apgar 5 min	7	2	68	8	2	57	.310
Napavaltimon pH	7,33	0,11	65	7,31	0,11	56	.604
BE	-0,60	3,60	65	-0,70	4,30	56	.922
Saturaatio syntymän jälkeen	61	31	44	64	24	46	.996
Biparietaalimita	70	12	56	70	11	53	.648
Vastasyntyneen hoidon tarve							
Mann-Whitney U:n testi							
	Ei magnesiumia			Magneisumia			p-arvo
	Mediaani	IQR*	N	Mediaani	IQR*	N	
Lisähapen kesto (pv)	3,5	24,0	66	3,0	34,0	53	.213
Triggaavan nasaalin käyttöaika (pv)	0,0	3,0	67	0,0	4,0	57	.018
Hengityskone-hoidon kesto (pv)	0,5	6,0	68	0,0	4,0	57	.830
CPAP-hoidon kesto (pv)	3,0	9,0	67	3,0	8,0	57	.793
Surfaktantti-annosten lkm	0,0	2,0	68	0,0	2,0	56	.825
Sairaala-hoidon kesto (pv)	45,0	49,0	43	42,0	33,0	37	.689
Tehohoidon kesto (pv)	27,0	49,0	68	22,5	29,0	57	.160

*Interquartaali range

Taulukko 5a. Vastasyntyneisyyskauden tiedot ristiintaulukoituna magnesiumia saamattomilla ja saaneilla

Magnesiumin käytön ja lapsen tietojen välinen yhteys 1/2				
Ristiintaulukointi				
		Magnesium		Chi-Squaren testi
		Ei N (%)	Kyllä N (%)	
Sukupuoli	Tyttö	34 (50,0 %)	28 (49,1 %)	.533
	Poika	34 (50,0 %)	29 (50,9 %)	
	Yhteensä	68 (100 %)	57 (100 %)	
Kasvu	AGA	49 (72,1 %)	40 (70,2 %)	.970
	SGA	18 (26,5 %)	16 (28,1 %)	
	LGA	1 (1,5 %)	1 (1,7 %)	
	Yhteensä	68 (100 %)	57 (100 %)	
Hypoglykemia	Ei	47 (75,8 %)	40 (70,2 %)	.314
	Kyllä	15 (24,2 %)	17 (29,8 %)	
	Yhteensä	62 (100 %)	57 (100 %)	
Neonataali-infektio	Ei	39 (57,4 %)	29 (50,9 %)	.478
	Kyllä	29 (42,6 %)	28 (49,1 %)	
	Yhteensä	68 (100 %)	57 (100 %)	
Sepsis	Ei	54 (79,4 %)	46 (80,7 %)	1.000
	Kyllä	14 (20,6 %)	11 (19,3 %)	
	Yhteensä	68 (100 %)	57 (100 %)	
NEC	Ei	61 (89,7 %)	48 (84,2 %)	.426
	Kyllä	7 (10,3 %)	9 (15,8 %)	
	Yhteensä	68 (100 %)	57 (100 %)	
Aivoverenvuodon tyyppi	Ei	51 (75,0 %)	50 (87,6 %)	.274
	1. asteen aivokammioverenvuoto	8 (11,8 %)	3 (5,3 %)	
	2. asteen aivokammioverenvuoto	3 (4,4 %)	3 (5,3 %)	
	3. asteen aivokammioverenvuoto	4 (5,9 %)	0 (0 %)	
	Muu	2 (2,9 %)	1 (1,8 %)	
	Yhteensä	68 (100 %)	57 (100 %)	
	Aivoverenvuoto	Ei	51 (75,0 %)	
Kyllä	17 (25,0 %)	7 (12,3 %)		
Yhteensä	68 (100 %)	57 (100 %)		
Aivoinfarkti	Ei	67 (98,5 %)	57 (100 %)	.544
	Kyllä	1 (1,5 %)	0 (0,0 %)	
	Yhteensä	68 (100 %)	57 (100 %)	
Kouristukset	Ei	65 (95,6 %)	57 (100 %)	.158
	Kyllä	3 (4,4 %)	0 (0,0 %)	
	Yhteensä	68 (100 %)	57 (100 %)	
Hydrokefalus	Ei	66 (97,1 %)	57 (100 %)	.294
	Kyllä	2 (2,9 %)	0 (0 %)	
	Yhteensä	68 (100 %)	57 (100 %)	
HIE	Ei	68 (100 %)	57 (100 %)	---
	Kyllä	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	
	Yhteensä	68 (100 %)	57 (100 %)	
PVL	Ei	65 (95,6 %)	57 (100 %)	.158
	Kyllä	3 (4,4 %)	0 (0 %)	
	Yhteensä	68 (100 %)	57 (100 %)	
Mikä tahansa akuutti neurologinen tapahtuma	Ei	50 (73,5 %)	50 (87,7 %)	.039
	Kyllä	18 (26,5 %)	7 (12,3 %)	
	Yhteensä	68 (100 %)	57 (100 %)	

Taulukko 5b. Vastasyntyneisyyskauden tunnuslukujen yhteys magnesiumin käyttöön, ristiintaulukointi

Magnesiumin käytön ja lapsen tietojen välinen yhteys 2/2				
Ristiintaulukointi				
		Magnesium		Chi-Squaren testi
		Ei N (%)	Kyllä N (%)	
Apnea	Ei	19 (28,4 %)	8 (14,0 %)	.043
	Kyllä	48 (71,6 %)	49 (86,0 %)	
	Yhteensä	67 (100 %)	57 (100 %)	
Lisähappi	Ei	9 (13,2 %)	3 (5,3 %)	.114
	Kyllä	59 (86,8 %)	54 (94,7 %)	
	Yhteensä	68 (100 %)	57 (100 %)	
Mekaaninen ventilaatio	Ei	27 (39,7 %)	25 (43,9 %)	.387
	Kyllä	41 (60,3 %)	32 (56,1 %)	
	Yhteensä	68 (100 %)	57 (100 %)	
Triggaava nasaali	Ei	46 (67,6 %)	29 (50,9 %)	.085
	Kyllä	22 (32,4 %)	28 (49,1 %)	
	Yhteensä	68 (100 %)	57 (100 %)	
Intubaatio	Ei	29 (42,6 %)	28 (49,1 %)	.293
	Kyllä	39 (57,4 %)	29 (50,9 %)	
	Yhteensä	68 (100 %)	57 (100 %)	
Hengityskone	Ei	36 (52,9 %)	29 (50,9 %)	.480
	Kyllä	32 (47,1 %)	28 (49,1 %)	
	Yhteensä	68 (100 %)	57 (100 %)	
CPAP	Ei	11 (16,2 %)	5 (8,8 %)	.167
	Kyllä	57 (83,8 %)	52 (91,2 %)	
	Yhteensä	68 (100 %)	57 (100 %)	
Typpioksidi	Ei	58 (85,3 %)	53 (93,0 %)	.141
	Kyllä	10 (14,7 %)	4 (7,0 %)	
	Yhteensä	68 (100 %)	57 (100 %)	
Elvytys	Ei	57 (83,8 %)	50 (87,7 %)	.361
	Kyllä	11 (16,2 %)	7 (12,3 %)	
	Yhteensä	68 (100 %)	57 (100 %)	
Elvytyslääkkeet	Ei	61 (89,7 %)	50 (87,7 %)	.471
	Kyllä	7 (10,3 %)	7 (12,3 %)	
	Yhteensä	68 (100 %)	57 (100 %)	
Hypotonia	Ei	49 (72,1 %)	35 (61,4 %)	.142
	Kyllä	19 (27,9 %)	22 (38,6 %)	
	Yhteensä	68 (100 %)	57 (100 %)	
RDS	Ei	35 (51,5 %)	29 (50,9 %)	.545
	Kyllä	33 (48,5 %)	28 (49,1 %)	
	Yhteensä	68 (100 %)	57 (100 %)	
Syntymän jälkeinen glukokortikoidi-hoito	Ei	52 (76,5 %)	47 (82,5 %)	.275
	Kyllä	16 (23,5 %)	10 (17,5 %)	
	Yhteensä	68 (100 %)	57 (100 %)	
ROP	Ei	48 (90,6 %)	47 (92,2 %)	.525
	Kyllä	5 (9,4 %)	4 (7,8 %)	
	Yhteensä	53 (90,6 %)	51 (100 %)	

Taulukko 6. Lapsen pitkäaikaisennusteen yhteys magnesiumin käyttöön, ristiintaulukointi

Magnesiumin käytön ja lapsen pitkäaikaisennusteen välinen yhteys
Ristiintaulukointi

		Magnesium		Chi-Squaren testi
		Ei N (%)	Kyllä N (%)	
BPD	Ei	61 (91,0 %)	52 (92,9 %)	.830
	Kyllä	6 (9,0%)	4 (7,1 %)	
	Yhteensä	67 (100 %)	56 (100 %)	
Sokeus	Ei	35 (100 %)	34 (100 %)	---
	Kyllä	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	
	Yhteensä	35 (100 %)	34 (100 %)	
Kuulovamma	Ei	35 (100 %)	34 (100 %)	---
	Kyllä	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	
	Yhteensä	35 (100 %)	34 (100 %)	
CP	Ei	35 (100 %)	34 (97,1 %)	.500
	Kyllä	0 (0,0 %)	1 (2,9 %)	
	Yhteensä	35 (100 %)	35 (100 %)	
Neurologinen pysyväisongelma	Ei	33 (94,2 %)	36 (97,3 %)	.380
	Kehitysvaiheen viivästyminen	1 (2,9 %)	0 (0 %)	
	Epilepsia	0 (0 %)	1 (2,7 %)	
	Motorikan kehityshäiriö	1 (2,9 %)	0 (0 %)	
	Yhteensä	35 (100 %)	37 (100 %)	
Kuolema	Ei	60 (88 %)	53 (93,0 %)	.544
	Kyllä	8 (11,7 %)	4 (7,0 %)	
	Yhteensä	68 (100 %)	57 (100 %)	

3.4 Magnesiumin käytön vaikutukset äitiin

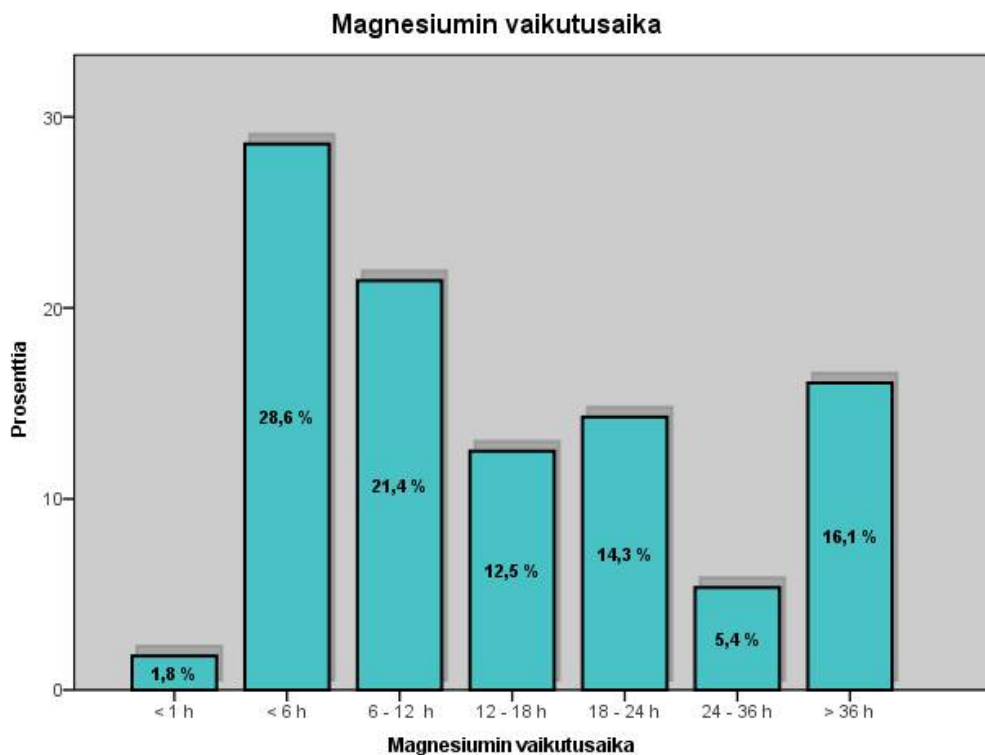
Aineistossa ei ollut yhtään sydän- tai hengityspysähdystä saanutta äitiä. Kun verrattiin magnesiuminkäyttöä äidin sairaalassa ja tehohoidossa viettämiin päiviin, olivat hoitoajat pidempiä magnesiumia saaneilla (taulukko 7). Kun joukosta suljettiin pois raskausmyrkytykseen tai HELLP:n sairastuneet äidit, joilla jatkohoitoaika on oletetusti pidempi, ei vastaavaa yhteyttä enää saatu näkyviin ja p-arvoiksi tuli enää tehohoidossa 0,435 ja sairaalahoidossa 0,332.

Taulukko 7. Äidin sairaalahoidon kesto synnytyksen jälkeen

Äidin sairaala- ja tehohoidon kesto Riippumattomien otosten T-testi Keskiarvo \pm SD (N)			
	Magnesium		Sig. 2-tailed testi
	Ei	Kyllä	
Tehohoidon kesto (pv)	0,1 \pm 0,3 (n = 68)	0,4 \pm 0,8 (n = 57)	.006
Sairaalahoitoon kesto (pv)	3,5 \pm 1,5 (n = 68)	4,2 \pm 2,2 (n = 55)	.042

3.5 Magnesiuminfuusion keston merkitys

52 % äideistä sai magnesiumia alle 12 tuntia. Yhdeltä äidiltä jäi puuttumaan tieto siitä kuinka pitkään magnesiuminfuusio oli kestänyt. Kuvaajassa näkyvä alle tunnin infuusioaika liittyy yhden äidin infuusion keskeyttämiseen haittavaikutuksen vuoksi. Yli 36 tunnin infuusioajat liittyvät raskausmyrkytyksen hoitoon.



Kuva 4. Magnesiumin vaikutusajan jakauma

Liitteestä 1 on nähtävissä magnesiuminfuusion kestoon vaikuttaneet tekijät. Synnytyksen käynnistymistavan ja magnesiumin vaikutusajan välillä oli lähellä merkitsevää oleva yhteys ($p = 0,074$). Tämän lisäksi alatiesynnytyksissä infuusioajat olivat myös joitain tunteja lyhempiä kuin elektiiviseen- tai päivystyssektioon päättyneissä synnytyksissä. Jos sikiön liikkeet olivat selkeästi vähentyneet, jäi magnesiuminfuusion kesto myös lyhemmäksi.

Magnesiumin vaikutusajan ja aivoverenvuotojen välillä on merkitsevä riippuvuus, niin että kaikki aivoverenvuototapaukset keskittyivät lyhytkestoiseen magnesiuminfuusioon (taulukko 8 sekä liite 2, taulukko 1). Vastaava tulos oli nähtävissä akuuteissa neurologisissa tapahtumissa. Magnesiumin infuusioaika oli keskimäärin 31 h niillä, joilla ei ollut akuuttia neurologista tapahtumaa ja toisessa ryhmässä puolestaan 13 h (Liite 2, kuvat 1 ja 2).

Taulukko 8. Magnesiumin vaikutusajan (h) yhteys aivoverenvuotojen esiintymiseen

Ei aivo- verenvuotoa	Tapauksia	49
	Keskiarvo	20,73
	Mediaani	16,00
1. asteen aivokammio- verenvuoto	Tapauksia	3
	Keskiarvo	11,33
	Mediaani	12,00
2. asteen aivokammio- verenvuoto	Tapauksia	3
	Keskiarvo	2,00
	Mediaani	2,00
Määrittämätön aivoverenvuoto	Tapauksia	1
	Keskiarvo	4,00
	Mediaani	4,00

4 POHDINTA

Tässä 125 synnytystä sisältävässä katsauksessa tarkasteltiin magnesiumin saannin yhteyttä äidin ja sikiön vointiin sekä magnesiuminfuusion käytön yleisyyttä.

4.1 Magnesiuminfuusion käyttö

Äideistä 47 % sai magnesiuminfuusion ennen synnytystä. Kaikkien äitien kohdalla ei sairaskertomuksessa ollut mainintaa, oliko magnesium-infuusio aloitettu neuroprotektiona vai eklampsian hoitoon. Tutkimuksen kannalta tällä ei kuitenkaan ole merkitystä, koska annostelu on molemmissa käyttötarkoituksissa sama ja infuusioaika on selvitetty erikseen. Tilastollisten testien mukaan magnesiuminfuusio aloitetaan selkeästi useammin niille, joilla on raskausmyrkytys tai HELLP. Tämä selittynee sillä, että magnesium kuuluu eklampsian sekä HELLP:n hoitokäytäntöihin (14).

4.2 Neurologiset tapahtumat

Tutkimuksessamme koko aineistossa diagnosoitiin ainoastaan yksi CP-vamma, joka oli magnesiuminfuusiota saaneiden ryhmässä. Kyseisessä tapauksessa äidillä oli raskausmyrkytys, jonka takia päädyttiin elekttiiviseen sektioon raskausviikolla 27. Apgar-pisteitä oli ensimmäisen minuutin kohdalla kaksi ja viiden minuutin kohdalla viisi. Syntymäpaino oli 800 g ja napavaltimon ph oli 7.35. Lapsella ei ilmennyt akuutteja neurologisia tapahtumia syntymän jälkeen. Tutkimuksessamme CP-vamman ja muun neurologisen pitkäaikaissairastavuuden tulokset jäävät epävarmoiksi, koska monet lapsista siirtyivät jatkohoitoon keskussairaaloihin ja potilastietoja siirtymän jälkeiseltä ajalta ei ollut käytettävissä. Seuranta-ajan puitteissa kaikki lapset eivät myöskään ehtineet sellaiseen ikään, että CP-oireyhtymä olisi voitu luotettavasti diagnosoida.

Magnesiuminfuusion käytöllä pyritään ehkäisemään pysyviä neurologisia haittoja. Noin 0,25 % Suomessa syntyneistä vauvoista saa CP-oireyhtymän. Mitä pienempi keskonen, sitä todennäköisempi CP-vamma on. 90-luvun lopussa Suomessa tehtiin valtakunnallinen keskosseuranta erittäin pienistä keskosista, jotka olivat painaneet syntyessään alle 1000 g. Heistä 14 %:lla todettiin CP-vamma (2). Toisaalta keskosten hoitotulokset ovat 15 vuodessa selkeästi

parantuneet. Doyle ja kumppaneiden tutkimuksen (6) perusteella 125 tutkitun vauvan joukosta olisi tilastollisesti löytynyt kaksi CP-oireyhtymän saanutta. Otoksoon tulisi olla huomattavasti omaa tutkimustamme suurempi, jotta pystyttäisiin suoraan arvioimaan magnesiumsulfaatin vaikutusta CP-vammojen esiintyvyyteen. Näin ollen tässäkin tutkimuksessa ei ole mahdollista todeta, että magnesiumsulfaatilla olisi vaikutusta CP-vamman esiintyvyyteen. Myöskään yhteyttä muuhun pitkäaikaiseen neurologiseen sairastavuuteen ei saatu. Epäsuorasti aihetta voidaan kuitenkin pyrkiä arvioimaan akuuttien neurologisten ongelmien kautta, joita tässä tutkimuksessa edustivat vastasyntyneen aivoverenvuoto ja – infarkti, kouristukset, hypoksis-iskeeminen enkefalopatia ja periventrikulaarinen leukomalasia.

Edellä mainituista neurologisista ongelmista aivoverenvuodoilla vaikuttaisi olevan jonkinlainen yhteys magnesiumin käyttöön. Aivoverenvuotoja oli 13 % vähemmän magnesiumia saaneilla, mutta tulos ei ollut aivan tilastollisesti merkitsevä. Tilastollisesti merkitsevä yhteys saatiin sille, että aivoverenvuodot keskittyivät lyhyen magnesiuminfuusion saaneille. Tämän lisäksi tuloksista voidaan nähdä, että magnesiuminfuusio ehkäisee yleisesti akuutteja neurologisia tapahtumia. Magnesiumia saaneilla oli 14 % vähemmän akuutteja neurologisia tapahtumia ja myös akuutit neurologiset tapahtumat keskittyivät niille, joilla magnesiuminfuusion kesto oli lyhyt.

Vaikka aivoverenvuotojen väheneminen magnesiumia saaneiden ryhmässä ei tässä tutkimuksessa näkynyt CP-vammojen ilmenemisessä tai muissa pitkäaikaisvaikutuksissa, on aivoverenvuoto joka tapauksessa merkittävä tekijä lapsen ennusteelle ja selkeä riskitekijä tuleville ongelmille. Erityisesti kolmannen ja neljännen asteen aivoverenvuotojen ehkäiseminen vaikuttaa todennäköisesti positiivisesti ennusteeseen (13). Tässä tutkimuksessa vaikutus näkyi 2. asteen aivokammioverenvuodoissa eikä vakavampia vuotoja pystytty tutkimaan, koska otoskoko oli pieni verrattuna tapahtumien harvinaisuuteen.

4.3 Haittavaikutukset

Tutkimuksessamme haittavaikutuksia sai vain 3,2 % äideistä ja näistä vakavaksi laskettavia oli kaksi (1,6 %); keuhkopöhö ja KTG:n vaihtelun selkeä niukkeneminen. Keuhkopöhö ei kuitenkaan välttämättä liittynyt magnesiuminfuusioon, sillä äidillä oli myös HELLP, jonka komplikaationa voi kehittyä keuhkopöhö. Haittavaikutusten osalta tässä tutkimuksessa on puutteita, koska sairauskertomuksiin ei ollut kattavasti mainittu mahdollisia lieviä haittavaikutuksia kuten hikoilua ja pahoinvointia. Magnesiumin infuusioaikaa käsittelevässä tutkimuksessa haittoja sai jopa 79 % äideistä (9). Samassa tutkimuksessa vakavia haittavaikutuksia sai 1,7 % ja vakaviksi haittavaikutuksiksi oli laskettu hengityslama ja keuhkopöhö. Vakavien haittavaikutusten osalta oma tutkimuksemme on siis samoilla linjoilla (9).

Vastasyntyneen apnean ja magnesiumin käytön välille saatiin tilastollinen yhteys niin, että magnesiumia saaneilla oli 14 % enemmän apneoita. Sekoittavana tekijänä tarkisteltiin raskausmyrkytyksen eri muotoja, mutta tulos oli samansuuntainen yhä niiden poissulkemisen jälkeen. 80-luvun lopulla tehdyssä tutkimuksessa on todettu lapsen veren normaalia korkeampien äidistä peräisin olevien magnesium-pitoisuuksien mahdollisesti liittyvän apneakohtauksiin(15). Tämä voisi siis mahdollisesti olla syynä tässäkin tutkimuksessa havaittuihin lisääntyneisiin apneoihin. Aihe on mielenkiintoinen ja mahdollisesti lisätutkimuksia vaativa. Vastasyntyneiden veren magnesiumipitoisuuksista ei tässä tutkimuksessa valitettavasti kerätty tietoa.

4.4 Sekoittavat tekijät

Tässä tutkimuksessa magnesiumin vaikutusten sekoittavana tekijänä toimi raskausmyrkytyksen eri muodot. Magnesiumia saaneilla vaikuttaisi ensinnäkin olevan enemmän pre-eklampsiaa sekä HELLP-syndroomaa. Ero selittyy kuitenkin sillä, että magnesium kuuluu olennaisesti molempien sairauksien hoitoon. Toisaalta raskausmyrkytys itsessään voi aiheuttaa istukan verenkierron ongelmia niin, että sikiön kasvu hidastuu ja mahdollisesti huonontaa sikiön hapen saantia (14). Raskausmyrkytys altistaa myös istukan ablaatiolle. Kun magnesiumia käytetään samaan aikaan raskausmyrkytyksen hoitoon, saattaa raskausmyrkytyksen aikaansaama muutos vaikuttaa ennen tarkempaa tutkimusta magnesiumin aiheuttamalta. Näin tässä tutkimuksessa tapahtui synnytyksen

käynnistymisen, synnytystavan ja äidin hoitopäivien suhteen – kuten seuraavaksi tarkemmin kuvataan.

Tilastollinen yhteys saatiin synnytyksen käynnistymistavan ja magnesiumin käytön välille niin, että magnesiumia saaneilla vaikuttaisi olevan enemmän synnytyksiä, jotka olivat käynnistyneet iatrogeenisesti. Kun pre-eklampsia, eklampsia ja HELLP poissuljettiin, ei yhteyttä saatu enää näkyviin. Vastaava tilanne havaittiin synnytystavan ja magnesiumin käytön välillä: yhteyttä ei tässäkään havaittavissa raskausmyrkytysten poissulkemisen jälkeen. Nopeasti etenevissä hankalissa raskausmyrkytyksissä päädytään usein sektioon, koska paras hoito on synnytyksen purkaminen ja käynnistämiseksi ei välttämättä ole aikaa tai siihen ei saada vastetta (16). Yleensä tilanteissa, joissa on tarpeen purkaa raskaus, on myös indikaatio magnesiumin käytölle pre-eklampsian tai eklampsian hoitona (16).

Magnesiumin käytön ja sikiön keuhkoja kypsyttävän glukokortikoidin käytön välille saatiin tilastollisesti merkitsevä yhteys. Tämä on oletettavaa siinä suhteessa, että molemmilla lääkkeillä pyritään valmistamaan sikiötä ennenaikaiseen syntymään. Kaikki magnesiumia saaneet vauvat ehtivät saada myös glukokortikoidia. Vauvat, jotka eivät ehtineet saamaan kumpaakaan (5 kpl) syntyivät niin yllättäen tai nopeasti ettei valmistavia lääkkeitä ehditty antamaan.

Myös sikiön liikehälytyksen yhteydessä magnesiuminfuusio jäi keskimäärin lyhemmäksi kuin muilla. Tähän syynä on todennäköisesti se, että synnytys päättyy usein päivystys- tai hätäsektioon liikehälytyksen jälkeen ja todellista yhteyttä magnesiuminkäytön ja liikehälytyksen välillä ei ole.

4.5 Jatkotoimenpiteet

Magnesium on tulevien tutkimusten kannalta hyvässä asemassa, koska sitä käytetään jo nyt raskausmyrkytyksen eri muotojen hoitamiseen ja siksi aineistoa on hyvin käytettävissä. Jotta päätetapahtumia saataisiin laajemmin esille, tarvitaan laajempi tutkimusaineisto pidemmällä seuranta-ajalla. Tutkimusaineiston laajentamiseksi olisi hyvä tilata sairaskertomukset jatkohoitopaikoista niiltä lapsilta ja äideiltä jotka siirtyivät tässä tutkimuksessa jatkohoitoon. Näin

saataisiin kasvatettua kattavaa aineistoa 42 %. Mahdollisuutena on myös jatkaa tutkimusta TAYS:n alueella tai tehdä yhteistyötä toisen yliopistosairaalan kanssa.

Neurologisten ongelmien ilmenemisessä aika on tärkeä tekijä. Alle 1000 g painoisina syntyneistä alle viidesosalla todetaan leikki-ikäisenä vakava neurologinen ongelma tai kouluikäisenä oppimisvaikeuksia (2). Neuvoloissa yleisesti käytössä oleva LENE-tutkimus arvioi leikki-ikäisen lapsen neurologista kehitystä. Tutkimuksen mukaan LENE:n avulla selkeät oppimisvaikeudet ovat havaittavissa jo neljän vuoden iässä, mutta tarkkaavaisuuden ongelmat tulevat paremmin esille kouluikäisillä (17). Erityisesti pienten keskosten seuranta on suositeltu kouluikäiseksi asti (13). Omassa tutkimuksessamme seuranta-aika oli vanhimmilla lapsilla 3v 5kk ja nuorimmilla 5 kk. Olisikin siis järkevää tarkistaa tutkimuksen lasten tiedot vielä esimerkiksi neljän vuoden kuluttua uudelleen, jolloin vakavimmat ongelmat alkaisivat tulla selkeästi jo esille. Esimerkiksi CP-vammat diagnosoidaan kahden vuoden ikään mennessä ja vakava-asteisemmat kognitiiviset ja neuropsykiatriset ongelmat voitaisiin suurimmassa osassa tapauksia jo todeta. Myös aiemmissa aihetta käsittelevissä tutkimuksissa on todettu tarve lasten pitkään seuranta-aikaan (6).

Seuraavassa tutkimuksessa olisi hyvä keskittyä myös magnesiumin negatiivisiin vaikutuksiin. Näistä tärkeimpänä nousee esille apneoiden lisääntynyt määrä magnesiumia saaneiden äitien lapsilla. Seuraavassa tutkimuksessa olisi hyvä selvittää kuinka vanhaksi asti apneointia esiintyy ja kuinka hankalia ne ovat. Tässä tutkimuksessa ei huomattu kerätä ylös vauvojen veren magnesiumpitoisuutta, joka mitataan rutiinisti pikkukeskosilta. Mahdollisessa jatkotutkimuksessa olisi hyvä tutkia veren magnesiumpitoisuuden ja apneoiden esiintymisen sekä keston välistä yhteyttä.

Aihe on tulevaisuudessa erityisen tärkeä, koska erittäin pienenä ja alhaisilla viikoilla syntyneistä keskosta selviää tänään hengissä merkittävästi useampia kuin 15 vuotta sitten. Jos voimme suojata näiden lasten hermostoa syntymän yhteydessä, voimme vaikuttaa heidän sekä heidän perheidensä elämänlaatuun, elinajan odotteeseen sekä taloudellisiin kustannuksiin niin ensivaiheen tehohoidossa kuin koko heidän elinkaarensa aikana.

4.6 Johtopäätökset

Tutkimuksen perusteella synnytyksen yhteydessä äidille annettu magnesiuminfuusio saattoi parantaa lapsen vastasyntyneisyyskauden ennustetta. Akuutteja vastasyntyneen neurologisia tapahtumia – lähinnä aivoverenvuotoja – oli magnesiumia saaneilla vähemmän. Mahdolliseksi haittavaikutukseksi tutkimuksessa saatiin apneoiden lisääntyminen. Pitkäaikaisennusteeseen tämän tutkimuksen myötä ei havaittu yhteyttä. Pitkäaikaisennusteen luotettavaan kuvaamiseen tarvittaisiin kuitenkin jatkotutkimus pidemmällä seuranta-ajalla sekä potilastiedot keskussairaaloista.

LÄHTEET

- (1) Käypähoito -suositus. Ennenaikainen synnytys. 2011.
- (2) Mikkola K, Tommiska V, Hovi P, Kajantie E. Keskosesta aikuiseksi. Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim 2009.
- (3) Stanley F, Crowther C. Antenatal Magnesium Sulfate for Neuroprotection Before Preterm Birth? *Obstetric Anesthesia Digest* 2009;29.
- (4) Vanhatalo S, Soinila S. Lasten ja nuorten neurologisten sairauksien erityispiirteitä. *Neurologia: Duodecim*; 2014.
- (5) Nguyen T, Crowther C, Wilkinson D, Bain E. Magnesium sulphate for women at term for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013.
- (6) Doyle L, Crowther C, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009;Issue 1.
- (7) Crowther C, Hiller J, Doyle L. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002;Issue 4.
- (8) Han S, Crowther C, Moore V. Magnesium maintenance therapy for preventing preterm birth after threatened preterm labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013;Issue 5.
- (9) McPherson J, Rouse D, Grobman W, Palatnik A, Stamilio D. Association of Duration of Neuroprotective Magnesium Sulfate Infusion With Neonatal and Maternal Outcomes. *American College of Obstetricians and Gynecologists* 2014;123.
- (10) Abbassi-Ghanavati M, Alexander J, McIntire D, Savani R, Leveno K. Neonatal effects of magnesium sulfate given to the mother. *Am J Perinatol* 29(10):795-9 2012.
- (11) Riaz M, Porat R, Brodsky N, Hurt H. The effects of maternal magnesium sulfate treatment on newborns: a prospective controlled study. *Journal of Perinatology* 1998;18.
- (12) Arora K, Miller E. A Moving Line in the Sand: A Review of Obstetric Management Surrounding Periviability. *Obstetrical and gynecological survey* 2014;69.
- (13) Fellman V, Luukkainen P editors. Lastentaudit: Neurologiset sairaudet. *Duodecim*; 2010.

- (14) Ekholm E, Laivuori H editors. Naistentaudit: Pre-eklampsia ja muu raskaudenaikainen verenpaineen nousu. Duodecim; 2011.
- (15) Caddell J. Magnesium therapy in infants with postneonatal apnea. Magnesium 1988.
- (16) Hoitoketju: Raskauden aikainen verenpaine. Terveystieto 2015.
- (17) Valtonen R, Mustonen K, Lyytinen P, Ahonen T. Lene-arvio apuna 1. luokalla ilmenevien oppimisvaikeuksien ennakoinnissa. Suomen Lääkärilehti 2007;62(4):275-281.

Liite 1. Magnesiumin vaikutusaika

Taulukko 1. Magnesiuminfuusion keston riippuvuus äidin ja raskauden taustatekijöistä sekä synnytyksen kulusta

Äidin taustatietojen ja raskauden kulun yhteys magnesiuminfuusion keston

Kruskal-Wallis testi (K) tai Mann-Whitney U -testi (M)

Muuttuja	.Sig	Testi	Huom!
Diabetes	.855	K	
Hypertensio	1.000	M	
Krooninen sairaus	.160	K	
Hedelmöitysmenetelmä	.721	K	
Aiempi ennenaikainen synnytys	.206	M	
Aiempi epäsäännöllinen synnytys	.353	M	
Raskausdiabetes	.868	K	
Raskaushypertensio	.470	M	
(Pre-)eklampsia	.023	M	Raskausmyrkytyksen eri muodoissa keskiarvo 33 h ja muuten 23 h.
HELLP	.173	M	
Korioamnioniitti	.633	K	
Saga	.036	M	Vain 1 kpl Saga-positiivisiä
Oligohydramnion	.332	M	
Polyhydramnion	.912	M	
Etinen istukka	.421	M	
Ablaatio	.632	M	
Synnytyksen käynnistyminen	.074	K	
Liikehälytys	.034	M	Liikehälytyksessä keskiarvo 18 h ja muuten 30 h.
IUGR	.472	M	
KTG	.267	M	
Synnytystapa	.057	K	
Antibioottihoito	.292	K	

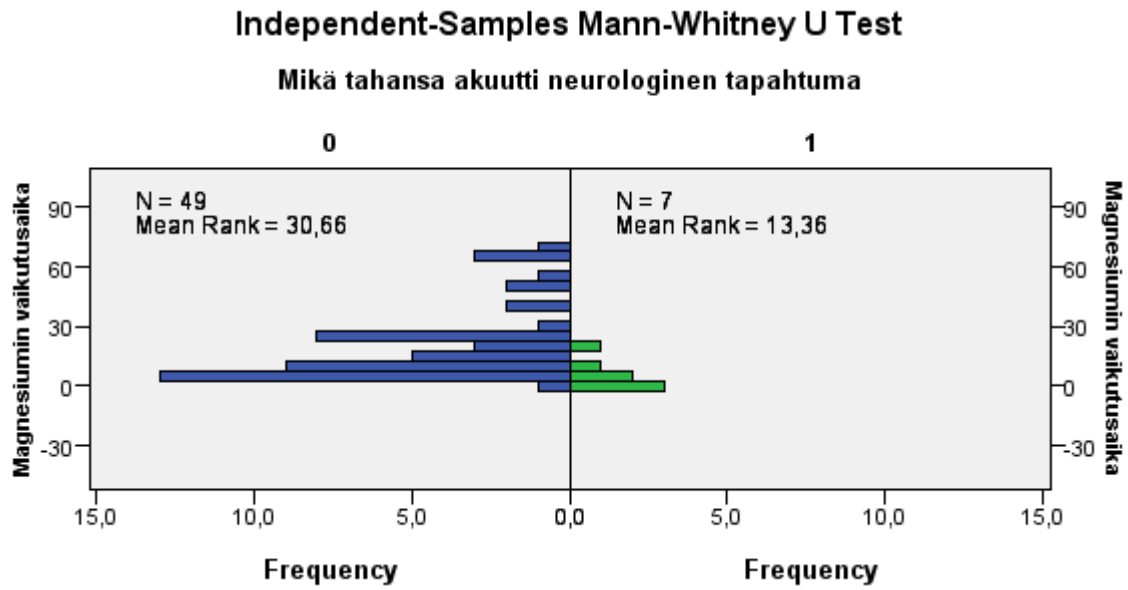
Liite 2. Magnesiumin vaikutusajan merkitys

Taulukko 1. Magnesiuminfuusion vaikutusajan korrelaatio sikiön ja äidin muuttujiin, luokitellut muuttujat

Magnesiumin infuusioajan yhteys lapsen ja äidin tietoihin

Kruskal-Wallis testi (K) tai Mann-Whitney U -testi (M)

Muuttuja	.Sig	Testi	Huom!
Hypoglykemia	.372	M	
Neonataali-infektio	.806	M	
Sepsis	.129	M	
NEC	.259	M	
Aivoverenvuoto	.038	K	Parivertailussa merkittävä ero (p=0.009) "2. asteen aivoverenvuoto" ja "Ei aivoverenvuotoa" ryhmien välillä
Aivoinfarkti	---		Vain 1 kpl tapahtumia
Kouristukset	---		Vain 3 kpl tapahtumia
Hydrokefalus	---		Ei tapahtumia
PVL	---		Vain 3 kpl tapahtumia
Mikä tahansa akuutti neurologinen tapahtuma	.007	M	
Apnea	.991	M	
Lisähapen tarve	.258	M	
Mekaaninen ventilaatio	.534	M	
Triggaava nasaali	.812	K	
Intubaatio	.700	M	
Hengityskonehoito	.755	M	
CPAP	.759	M	
Typpioksidi	.509	M	
Elvytys	.317	M	
Elvytyslääkkeiden käyttö	.367	M	
Hypotonia	.885	M	
RDS	.247	M	
BPD	.297	K	
Glukokortikoidihoito	.513	M	
Sydänvika	.495	K	
ROP	.836	M	
CPAP	.400	M	
Neurologinen poikkeavuus	.453	K	
Syndrooma	.944	M	
Kuolinsyy	.457	K	
Menehtyminen tai pitkäaikainen neurologinen ongelma	.835	M	
Antibioottihoidot	.949	K	
Vauvan menehtyminen	.988	K	
Haittavaikutus äidille	.865	K	



Kuva 1. Magnesiumin vaikutusajan suhde akuuttien neurologisten tapahtumien ilmenemiseen: kuvaaja.

Total N	56
Mann-Whitney U	65,500
Wilcoxon W	93,500
Test Statistic	65,500
Standard Error	40,302
Standardized Test Statistic	-2,630
Asymptotic Sig. (2-sided test)	,009
Exact Sig. (2-sided test)	,007

Kuva 2. Magnesiumin vaikutusajan suhde akuuttien neurologisten tapahtumien ilmenemiseen: tarkemmat tiedot.