

**INVASIIVISTEN SIKIÖTUTKIMUSTEN
AIHEUTTAMIEN SIKIÖNMENETYSTEN
ESIINTYVYYS TAMPEREEN
YLIOPISTOLLISESSA SAIRAALASSA
VUOSINA 2000-2009**

Minna Veijanen (Vainio)

Syventävienopintojen kirjallinen työ

Tampereen yliopisto

Lääketieteen yksikkö

Syyskuu 2012

Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö
Naistentauti- ja synnytysoppi

VEIJANEN MINNA: INVASIIVISTEN SIKIÖTUTKIMUSTEN
AIHEUTTAMIEN SIKIÖN MENETYSTEN ESIINTYVYYS TAMPEREEN
YLIOPISTOLLISESSA SAIRAALASSA VUOSINA 2000-2009

Kirjallinen työ, 24 s

Ohjaajat: Dosentti Jukka Uotila ja LT Outi Palomäki

Syyskuu 2012

Avainsanat: Istukkabiopsia, lapsivesipunktio, postpunktionaalinen
komplikaatio, keskenmeno, riskitekijät

Tässä tutkimuksessa käsiteltiin odottavia äitejä, joille oli tehty Tays: ssa vuosien 2000-2009 aikana invasiivinen sikiödiagnostinen tutkimus ja joiden raskaus oli toimenpiteen jälkeen myöhäisemmässä raskauden vaiheessa päätynyt sikiön menetykseen. Jokaiselle näistä äideistä satunnaisesti kaltaistettiin 3 verrokkia niistä odottajista, joilla ei toimenpiteen jälkeistä komplikaatiota ilmennyt. Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää kuinka suuri riski sikiön menetykselle invasiivinen sikiötutkimus on, ja mitkä tekijät mahdollisesti assosioituvat näihin menetyksiin.

Vuosien 2000-2009 aikana Tays: ssa tehtiin 3507 invasiivista sikiötutkimusta, joista istukkabiopsioita oli 1039 ja lapsivesipunktioita 2468. Aineiston joukossa oli 34 sikiön menetystä. Näistä 29 tapahtui ennen raskausviikkoa 24. Tapauskohtaisen tarkastelun jälkeen todettiin, että punktion jälkeisiä, ilman muuta lääketieteellistä selitystä jääneitä sikiön menetyksiä oli kaiken kaikkiaan 17, joista 11:ssa oli tehty lapsivesipunktio ja lopuissa istukkabiopsia.

Tutkimuksesta saatujen tulosten perusteella voidaan katsoa että invasiivisissa sikiötutkimuksissa on noin 0,5 %:n riski sikiön menetykselle. Toimenpidekohtaisesti lapsivesipunktiossa riskiprosentti on 0,4 % ja istukkabiopsiassa 0,6 %. Nämä arvot vastaavat melko lailla kansainvälisissä tutkimuksissa saatuja arvoja sekä aiempia kliiniseen kokemukseen perustuvia arvioita. Saaduista tuloksista ei noussut esiin sellaisia postpunktionaalisiin menetyksiin liittyviä riskitekijöitä, joilla olisi tilastollista merkitsevyyttä. Äidin iän, äidin painoindeksin ja aiempien keskenmenojen voidaan tämän tutkimuksen perusteella katsoa olevan mahdollisesti myötävaikuttavia tekijöitä menetyksille. Tulevaisuudessa halutessa tarkemmin selvittää edellä mainittujen tai joidenkin muiden tekijöiden vaikutusta postpunktionaalisten menetysten esiintyvyyteen on aiheellista tehdä uusi suurempaan aineistoon pohjautuva tutkimus.

SISÄLLYS

1 JOHDANTO	1
2 SIKIÖDIAGNOSTIIKKA	1
2.1 Istukkatutkimus.....	3
2.2 Lapsivesitutkimus.....	3
2.3 Invasiivisten tutkimusten komplikaatoriskit.....	3
3 TUTKIMUSMETODI	4
3.1 Aineisto.....	4
3.2 Menetelmät.....	6
4 TULOKSET	8
4.1 Odottajien ikä.....	9
4.2 Odottajan painoindeksi.....	10
4.3 Odottajan sairaudet, krooninen lääkitys, infektioherkkyys ja genitaalipoikkeavuudet.....	11
4.4 Odottajan päihteiden käyttö.....	12
4.5 Graviditeetti ja pariteetti.....	12
4.6 Tutkimuksen indikaatio.....	13
4.7 Raskauden kesto.....	15
4.8 Istukan sijainti.....	16
4.9 Toimenpiteen tiedot.....	16
4.10 Toimenpiteen tekijä.....	17
5 POHDINTA	18
LÄHTEET	23

1 JOHDANTO

Invasiiviset sikiödiagnostiset tutkimukset saivat alkunsa 1960-luvulla. Siitä lähtien on jouduttu puntaroimaan hyötyjen ja riskien välillä ja mietittävänä on ollut, mille kohderyhmälle tutkimuksia kannattaa suositella ja tehdä. Yhtenä suurimpana pohdintaa ja huolta herättävänä riskinä ovat olleet tutkimuksista seuranneet sikiön menetykset ja niiden esiintymisfrekvenssi. Yksittäisissä tutkimuksissa esitetyt matalimmat punktioriskit on esitetty ainoastaan 0,06%-0,13% suuruisiksi (Eddleman ym. 2006, Odibo ym. 2008). Viimeaikaisten systemaattisten katsausten ja yhden suuren rekisteritutkimuksen perusteella kuitenkin potilaiden neuvonnan pohjana voidaan pitää edelleen 0,5-1%:a sekä lapsivesipunktion että istukkanäytteen osalta (Tabor ym. 2010). Suomalaisia aihetta käsitteleviä tutkimuksia ei juurikaan ole tehty. Riskin todellisesta suuruudesta ei siis ole tarkkaa kotimaista tutkimustietoa.

Tämän retrospektiivisen tapaus-verrokki tutkimuksen tavoitteena oli selvittää Tampereen yliopistollisen sairaalan potilasmateriaalia käyttäen, kuinka suuri toimenpiteen jälkeisen sikiön menetyksen riski on ja korreloituvatko jotkin tekijät menetyksiin. Tuloksia voidaan hyödyntää yksikkökohtaisessa potilasneuvonnassa ja toimenpiteiden suuntaamisessa oikeille kohderyhmille.

2 SIKIÖDIAGNOSTIIKKA

Sikiödiagnostiikalla selvitetään sikiön synnynnäisiä kehityshäiriöitä, joita ovat kromosomi- ja geeniviat, synnynnäiset epämuodostumat ja sairaudet. Sikiödiagnostiikka perustuu pääasiassa

perusterveydenhuollon järjestämään vapaaehtoiseen raskausajan sikiöseulontaan ja jatkotutkimuksina tehtäviin erikoissairaanhoidossa tapahtuviin invasiivisiin tutkimuksiin. Sosiaali- ja terveysministeriön seulantaryhmän asettamien tavoitteiden mukaan kromosomipoikkeavuuksia ja vaikeita rakennepoikkeavuuksia tulee seuloa ensisijaisesti joko varhaisraskauden yhdistelmäseulonnalla, jossa veriseula tehtynä raskausviikolla 9+0- 11+6 ja niskaturvotusmittaus raskausviikolla 11+0- 13+6 tai vaihtoehtoisesti keskiraskauden seerumiseulonnalla raskausviikolla 15+0- 16+6 (<http://www.finlex.fi/fi/laki/alkup/2011/20110339>). Lisäksi tulee vaikeiden rakennepoikkeavuuksien selvittäminen ultraäänitutkimuksella järjestää raskausviikolla 18-21 tai raskausviikon 24 jälkeen. Jos seulonnoissa saadut tulokset viittaavat suurentuneeseen kehityshäiriön riskiin, on mahdollista järjestää jatkotutkimuksina sikiön tarkempi kaikututkimus tai magneettitutkimus sekä sikiön kromosomiston selvittämiseksi istukka- tai lapsivesinäytetutkimus. (<http://www.finlex.fi/fi/laki/alkup/2011/20110339>)

Invasiivisten sikiötutkimusten eli istukka- tai lapsivesitutkimusten indikaatiot ovat Terveiden ja hyvinvoinnin laitoksen laatiman määritelmän mukaan odottajan ikä yli 40 vuotta, perheen aiemman lapsen tai jommankumman vanhemman diagnosoitu kromosomipoikkeavuus, suurentunutta riskiä osoittava tulos seerumi- tai yhdistelmäseulonnassa sekä ultraäänitutkimuksen poikkeavat löydökset kuten niskaturvotus yli 95 persenttiä, plexus chorioideus – kysta, laajat munuaisaltaat, korostunut suolikaiusto, rakenteellinen kehityshäiriö (napatyryä, kumpurajalka, sydänvika) tai sikiön lisääntyvä kasvun hidastuma. Tutkimuksia pidetään luotettavina, yli 99 %: ssa tapauksista päästään varmaan tulokseen. (Autti-Rämö ym. 2005)

Invasiivisista tutkimuksista aiheutuvia komplikaatioita ovat mahdollisesti raskauden keskeytymiseen johtavat raskausongelmat kuten verenvuoto, lapsiveden tihkuminen tai valuminen,

korionamnioniitti, sikiövauriot, feto-maternaalin hemorrhagia, lisääntynyt pre-eklampsiariski istukkabiopsioissa sekä liian varhaisessa vaiheessa tehtyihin punktioihin liittyvät riskit, esimerkiksi talipes ja raajapuutokset. Nämä komplikaatiot voivat johtaa sikiön tai vastaavasti vastasyntyneen menetyksiin. (Evans & Wapner 2005, Farina 2011)

2.1 Istukkatutkimus

Istukkatutkimus eli istukkabiopsia tehdään vatsanpeitteiden päältä ultraääniohjatusti. Näyte voidaan ottaa 12. raskausviikolta lähtien, joten toimenpiteen ajankohta on varhaisempi kuin lapsivesitutkimuksen. Vastaukset tutkimuksesta saadaan nopeasti, jopa muutaman vuorokauden kuluessa jos ei näytettä tarvitse viljellä.

2.2 Lapsivesitutkimus

Lapsivesitutkimus on 1960-luvulla kliiniseen käyttöön tullut ja siitä eteenpäin eniten käytetty invasiivinen sikiödiagnostinen tutkimus. Lapsivesitutkimus eli lapsivesipunktio otetaan ultraääniohjatusti vatsanpeitteiden päältä raskausviikolta 15 lähtien. Tutkimuksessa saadaan näytteeksi lapsivettä, jossa olevia sikiön soluja viljellään kromosomitutkimuksia varten tai josta tehdään pcr-pohjainen osoitustesti. Tulokset osoitustestistä saadaan viikon sisällä ja viljelytutkimuksesta 2-3 viikon kuluttua näytteenotosta.

2.3 Invasiivisten tutkimusten komplikaatoriskit

Istukkatutkimukseen on arvioitu liittyvän noin 0,5- 1 %: n suuruinen sikiön keskenmenoriski. Englantilaisen vuonna 2003 julkaistun ja vuosina 1997-2003 kerättyyn aineistoon perustuvan katsauksen mukaan istukkabiopsiaan liittyvä keskenmenoriski olisi jopa näitä arvioita pienempi, 0,23 % (Nanal ym. 2003). Katsauksen aineiston

potilasmateriaali koostui yksi-sikiöisistä raskauksista, joille tehtiin invasiivinen sikiötutkimus bristolilaisessa St Michael's Hospital: ssa. Kun on tarkasteltu useampia kansainvälisiä tutkimuksia istukkabiopsiassa raskauden sikiön menetyksen todennäköisyys 14 vuorokauden kuluessa näytteen otosta on 0,7 %, ennen 24. raskausviikkoa 1,3 % ja kokonaisuudessaan 2 %. (Mujezinovic ja Alfirevic 2007)

Lapsivesipunktioon on arvioitu liittyvän noin 0,5 % suuri sikiön menetyksen riski. Aiemmin jo esiin nostetussa tutkimuksessa lapsivesipunktion jälkeinen keskenmenoriski oli 0,7 % (0,2-1,8 95 %-luottamusväli). Kaikissa näissä tapauksissa oli histologisesti nähtävissä korionamnioniittiin sopivat löydökset. (Nanal ym. 2003)

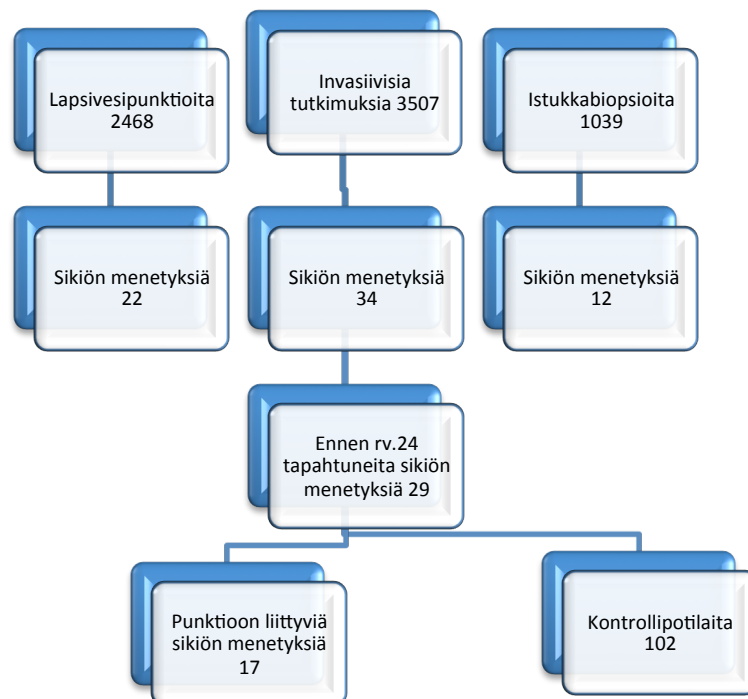
Julkaistuja tutkimuksia tarkasteltaessa lapsivesinäytteen kohdalla keskenmenon riski 14 vuorokauden kuluessa punktiosta on 0,6 % kasvaen 0,9 %: iin ennen raskausviikkoa 24 ja 1,9 %: iin koko raskauden aikana. (Mujezinovic ja Alfirevic 2007)

3 TUTKIMUSMETODI

3.1 Aineisto

Tutkimuksen aineisto koostui Tampereen yliopistollisen sairaalan äitiyspoliklinikalla vuosien 2000-2009 aikana kerätyistä ja kansioihin talletetuista potilastiedoista. Henkilötiedot ja tieto ilmentyneestä komplikaatiosta oli kerättyinä kaikilta niiltä raskaana olleilta naisilta, jotka olivat edellä mainitun ajanjakson aikana käyneet äitiyspoliklinikalla ja joille oli tehty invasiivinen alku- tai

keskiraskauden sikiötutkimus. Tarkasteltavia invasiivisia tutkimuksia olivat istukkabiopsia (CVB) ja lapsivesipunktio (LVP). Aineistosta oli valmiiksi eroteltuna ja merkittynä ne tapaukset, joissa tutkimuksen jälkeen ilmeni komplikaatio, näitä oli yhteensä 34. Komplikaatioiksi luettiin keskenmeno, sikiön menehtyminen, lapsiveden valuminen tai muu kirjattu vakava komplikaatio. Kullekin komplikaatiolle poimittiin 3 satunnaisesti kaltaistettua verrokkia aineiston niistä potilaista, joilla ei ilmennyt komplikaatiota (102 potilasta). Tämän jälkeen komplikaatiotapauksista (34 potilasta), sairauskertomustekstejä läpikäyden erotettiin ne tapaukset (17 potilasta), joissa on komplikaationa todennäköisesti punktiosta johtuva sikiön menetys tai joissa menetykselle ei ole olemassa muuta selittävää syytä. Nämä 17 potilasta valikoituivat lopullisiksi tutkimuspotilaiksi, joita verrattiin kontrolliryhmän potilaisiin (102 potilasta). Kaiken kaikkiaan tilastolliset vertailut siis tehtiin 17 tapauksen ja 102:n verrokin välillä. (Kaavio 1).



Kaavio 1. Aineisto

3.2 Menetelmät

Komplikaatiopotilaiden ja verrokkien tutkimustiedot kerättiin paperimuotoisista sairauskertomuksista sekä Miranda-sairauskertomusjärjestelmästä. Sairauskertomusteksteistä kerättiin Excel-taulukkoon taustatiedot potilaasta ja tiedot raskauden kulkuun vaikuttavista tekijöistä sekä vastasyntyneestä mikäli raskaus oli päättynyt synnytykseen. (Taulukko 1).

Aiempien synnytystietojen mukaan äidit jaoteltiin ensi- ja uudelleensynnyttäjiin. Graviditeetin ja pariteetin perusteella saatiin selville olivatko odottajan mahdolliset aiemmat raskaudet päättäneet synnytykseen vai olivatko raskaudet keskeytyneet tai keskeytetty. Invasiivisten sikiödiagnostisten tutkimusten indikaatiot jakautuivat kuuteen ryhmään: ikäperusteinen seulonta, poikkeava tulos yhdistelmäseulossa, seulonnassa havaittu sikiön niskaturvotus, sikiön muu poikkeavuus, vanhemmille syntyneen aiemman lapsen kromosomihäiriö tai jokin muu erikseen määritelty merkittävä syy. Istukan sijaintina oli etuseinä, takaseinä tai sivuseinä, kylki tai kohdun fundus-osa.

Tutkimuksesta aiheutuneet sikiön menetykset eroteltiin omaksi alaryhmäkseen, johon tutkimuksen pääkiinnostus kohdistui. Näitä olivat ne tapaukset, joissa sikiöllä ei voitu todeta merkittävää sairautta, kromosomipoikkeavuutta tai anomalioita, eikä graavia sikiöaikaista kasvun hidastumaa ja raskaus keskeytyi 24. raskausviikkoon mennessä.

Äitien painoindeksit laskettiin ja saadut arvot luokiteltiin WHO:n luokitusta apuna käyttäen kuuteen ryhmään (alipaino alle 18,5 kg/ m², normaalipaino 18,5-24,9 kg/ m², lievä lihavuus 25,0-29,9 kg/ m², merkittävä lihavuus 30,0-34,9 kg/ m² , vaikea lihavuus 35,0-39,9 kg/ m² ja sairaaloinen lihavuus 40 kg/ m² tai enemmän) (<http://apps.who.int/bmi/index.jsp>).

Äidin sairauksista kerättiin omiin sarakkeisiinsa raskausaikana puhjenneet sairaudet ja äidin krooniset sairaudet. Tutkimusjoukosta löytyneitä kroonisia sairauksia olivat muun muassa hypertensio, hyper- tai hypotyreoosi, tyypin I diabetes, astma, epilepsia, tulehdukselliset suolistosairaudet ja psyykkiset sairaudet. Äidin infektio kuten virtsatieinfektio tai sinuiitti raskauden aikana kirjattiin ylös, kuin myös mahdolliset genitaalipoikkeavuudet. Äidin raskausaikana käytössä olleet lääkitykset taulukoitiin mikäli ne oli löydettävissä sairauskertomusteksteistä.

Sikiöllä todetut sairaudet taulukoitiin.

Synnytystiedoista poimittiin ylös lapsen syntymäviikko, ensimmäisen ja viidennen minuutin apgar-pisteet, mahdollinen syntymän jälkeisen tehohoidon tarve ja sen syy mahdollista myöhempää tarvetta varten. Tämän tutkimuksen puitteissa näitä tietoja ei analysoitu.

Tilastollinen analyysi tehtiin käyttäen IBM SPSS Statistics 20- ohjelmaa. Käytetyt tilastolliset menetelmät olivat ristiintaulukointi ja ryhmien välisen eron analysoinnissa Fisher's exact test. Tilastollinen merkitsevyys asetettiin p:n arvolle $<0,05$.

Taustatekijät	Toimenpiteeseen liittyvät tekijät
Äidin ikä	Raskauden kesto tutkimusajankohtana
Graviditeetti	Istukan sijainti
Pariteetti	Tutkimuksen indikaatio
Äidin painoindeksi	Tutkimuksen tekijän kokeneisuus (kokemus erikoislääkärinä)
Äidin krooniset sairaudet	Pistojen lukumäärä
Raskausajan diabetes tai äidillä aiemmin diagnosoitu diabetes	Imaisujen lukumäärä
Äidin genitaalipoikkeavuudet	
Äidin infektioherkkyys (raskausajan tiedossa olevat infektiot)	Vastasyntyneen tiedot
Äidin lääkitys	Paino ja pituus
Raskausajan tupakointi	Apgar-pisteet
Raskausajan alkoholin käyttö	Vastasyntyneen tehohoidon tarve
Tutkimuksen indikaatio	
Tutkimuksen jälkeiset tapahtumat	
Komplikaation ilmaantumisaikakohta	
Keskenmenon uhka	
Mahdollisesti ilmennyt vuoto	
Raskauden keskeytyminen	
Raskauden keskeytys	

Taulukko 1. Sairauskertomuksista kerätyt tiedot.

4 TULOKSET

Yhteensä Tays: n äitiyspoliklinikalla tehtiin vuosina 2000-2009 3507 invasiivista toimenpidettä, joista istukkabiopsioiden osuus oli 1039 (29,6 %) ja lapsivesipunktioiden osuus 2468 (70,4 %).

Sikiön menetykseen johtaneita aiemmin mainitut ehdot täyttäneitä komplikaatioita oli yhteensä 17 kappaletta, näiden osuus koko siitä potilasmäärästä (3507 potilasta), joille jompikumpi toimenpiteistä tutkimusvuosien aikana tehtiin, oli 0,48 %. Näistä seitsemästätoista sikiönmenetyksistä tapauksesta kuudelle tehtiin istukkabiopsia ja yhdelletoista lapsivesipunktio. Tutkimusaikana tehdyistä kaikista istukkatutkimuksista (1039 kappaletta) sikiön menetykseen johtaneiden komplikaatioiden osuus oli 0,58 %. Lapsivesitutkimusten (2468 kappaletta) kohdalla vastaava prosenttiluku oli 0,45 %. Sikiön menetykset tapahtuivat 0-43 vuorokautta toimenpiteen jälkeen. Mediaaniksi sikiön menetyksen ajankohdalle saatiin 18 vuorokautta toimenpiteen jälkeen (minimi 12,4, maksimi 25,5 vuorokautta).

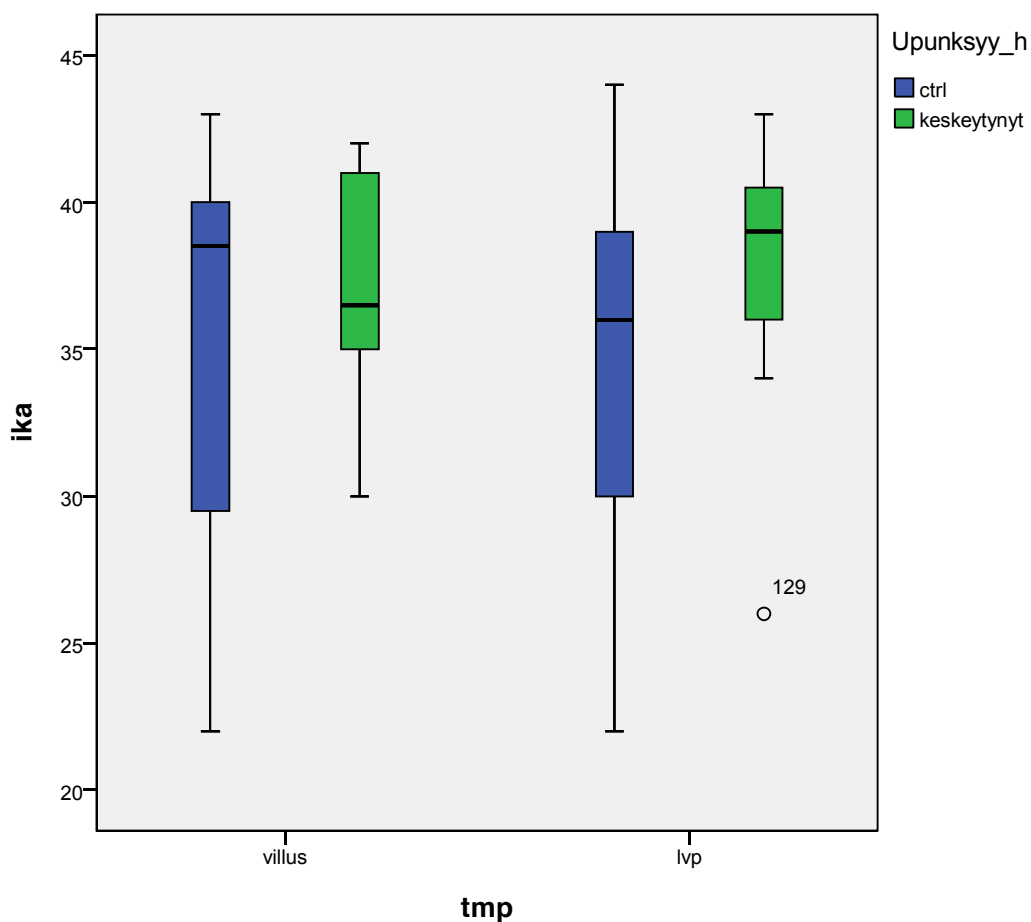
4.1 Odottajan ikä

Äideistä 50,8 % oli yli 35-vuotiaita, iän mediaani 36 vuotta (minimi 34, maksimi 36 vuotta). Yli 40-vuotiaita oli jopa 17,5 % koko joukosta. Äitien keski-ikä molempien toimenpiteiden kohdalla oli samaa luokkaa, istukkabiopsiassa 34,2 vuotta ja lapsivesipunktiossa 34,6 vuotta. Yli 35-vuotiaiden äitien osuus toimenpiteiden kokonaismäärästä oli molemmissa samaa luokkaa. Istukkabiopsioista 51,7 % tehtiin 35-vuotiaalle tai sitä vanhemmalle naiselle, lapsivesipunktioista 58,5 % tehtiin 35 vuotta täyttäneille tai tämän iän ylittäneille.

Komplikaatioon johtaneiden tapausten ja näiden verrokkien sekä ikäjakauman välillä ei nähty tilastollista riippuvuutta. (Taulukko 2, kaavio 2)

Tapauksista jopa 41,2 % oli iältään 40- vuotiaita tai sitä vanhempia. Verrokeilla vastaava luku oli 26,5 %. Sig- arvoa tarkasteltaessa tilastollista riippuvuutta ei kuitenkaan noussut esiin tapausten ja iän kesken.

ika



Kaavio 2. Äidin iän yhteys postpunktionaaliin sikiön menetyksiin toimenpidekohtaisesti. (Upunksyy_h= punktiosta todennäköisesti seurannut sikiön menetys, ctrl= verrokki, keskeytynyt= postpunktionaalinen sikiön menetystapaus, ika= äidin ikä, tmp= tehty toimenpide, villus= istukkabiopsia, lvp= lapsivesipunktio).

4.2 Odottajan painoindeksi

Tutkittavien paino- ja pituustietoja uupui alkuperäisestä aineistosta, tiedot löytyivät 113 äidiltä. Tapauksista edellä mainitut tiedot puuttuivat kahdelta odottajalta, verrokeista 20:lta odottajalta.

Painoindeksejä tarkasteltaessa normaalipainoisten osuus kaikista 113:sta äidistä oli 57,6%, lievästi lihavia oli 22,2 %, merkittävästi lihavia 10,4 %, vaikeasti lihavia 9,0 % ja sairaalloisen lihavia 0,7 %.

Tapaus- ja verrokkijoukolla ei kummallakaan ollut todettavissa BMI: n

kanssa tilastollisesti merkittävää riippuvuutta, mitään tiettyä bmi-luokkaa ei siis voitu yhdistää kumpaankaan ryhmään (Taulukko 2). Tapausten ja BMI: n välillä ei todettu tilastollista riippuvuutta. (Taulukko 2). Tapaukset sijoittuvat valtaosin luokkiin normaali paino ja lievä lihavuus, sairaalloista lihavuutta ei esiintynyt lainkaan (Kaavio 4). Verrokeista 1 sijoittui sairaalloisesti lihaviin luokkaan. Tapausten keskuudessa painoindeksin mediaaniksi saatiin 26,3 kg/m² (minimi 24,0 kg/m², maksimi 30,1 kg/m²). Muilla tutkimuksessa mukana olleista BMI: n mediaani oli 24,4 kg/m².

4.3 Odottajan sairaudet, krooninen lääkitys, infektioherkkyys ja genitaalipoikkeavuudet

Koko aineiston äideistä 47:llä (25,7 %) oli tiedossa oleva sairaus, sairaustiedot puuttuivat 5:ltä äidiltä. Gestaatiodiabetes oli kehittynyt 19 äidille (10,4 %). Postpunktionaalisten sikiön menetysten joukossa 3:lla äidillä oli krooninen sairaus ja gestatiidiabetes yhdellä äidillä. Verrokeilla kroonisen sairauden ja gestatiidiabeteksen esiintyvyydet olivat suuremmat. (Taulukko 2)

Säännöllinen lääkitys oli odotusaikana vain muutamalla tutkimuksen odottajalla. Lääkkeet olivat epilepsian, kilpirauhassairauksien, verenpainetaudin, tulehduksellisten suolistosairauksien, astman, diabeteksen, psyykkisten sairauksien, toistuvien virtsatieinfektioiden ja myastenia graviksen hoitoon. Tapausten joukossa ei ollut yhtään kroonista lääkitystä käyttävää äitiä. Verrokeista jatkuvaa säännöllistä lääkitystä käytti 10 äitiä.

Raskauden ajan infektioita tai lisääntyntä infektioitaipumusta todettiin noin 8,4 %: lla kaikista äideistä. Tapauksista vain yhdellä äidillä löytyi sairauskertomusteksteistä merkintä raskauden aikaisesta infektiosta. Genitaalipoikkeavuus oli yhdellä tämän ryhmän odottajista.

4.4 Odottajan päihteiden käyttö

Alkoholin käytöstä raskauden aikana löytyi tiedot lähes kaikkien odottajien tiedoista. Vain kahdeksan (4,4 %) äidin alkoholin käytöstä ei ollut tietoa saatavilla, nämä tapaukset eivät kuuluneet postpunkcionalisten sikiön menetysten joukkoon. Tapauksissa, joissa oli tapahtunut punktion jälkeinen sikiön menetys, ei yhdessäkään ollut sairauskertomuksissa merkintää alkoholin käytöstä raskausaikana. Alkoholin käytöllä ei näin ollen ollut todettavissa tilastollisesti merkittävää riippuvuutta sikiön menetysten tai muiden komplikaatioiden ilmaantumisen kanssa.

Tupakointia esiintyi melko tasaisesti molemmissa tutkimuksessa mukana olleista ryhmistä. Postpunkcionalisten menetysten ryhmästä 3 (17,6 %) ja verrokeista 10 (10,2 %) tupakoi. Tilastollisesti analysoituna ei kuitenkaan saatu aikaan tekijöiden välisiä riippuvuus-suhteita.

4.5 Graviditeetti ja pariteetti

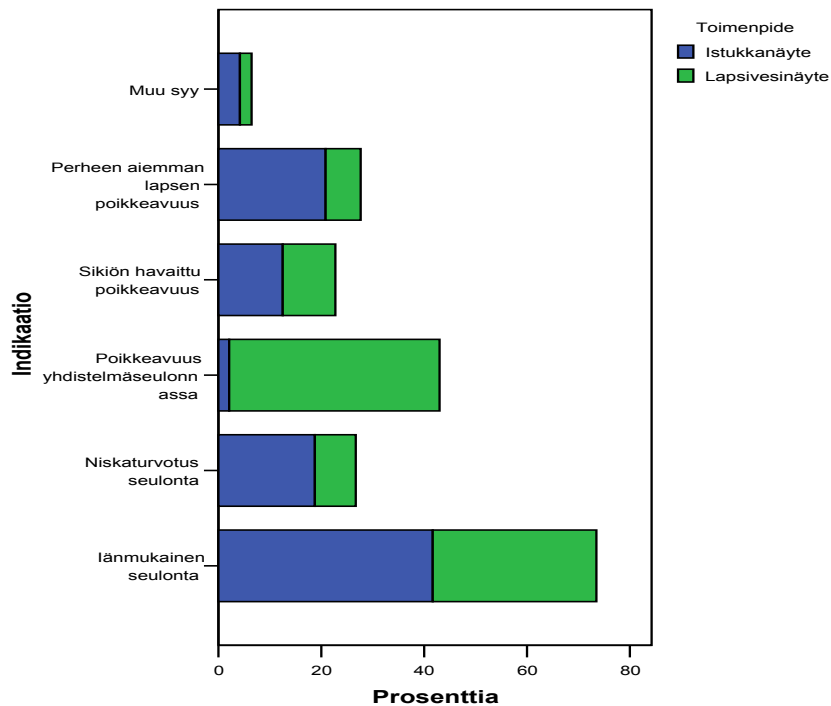
Synnyttäneisyyden suhteen tutkimusryhmien välillä ei saatu merkittävää eroa aikaiseksi. Tapauksissa synnyttämättömien osuus oli alle 20 % ja verrokkien alle 40 %. Toimenpiteiden kesken ei myöskään havaittu eroja synnyttäneiden ja synnyttämättömien odottajien välillä. Verrokkeja ja tapauksia mahdollisten aiempien raskauksien kesken vertailtaessa, kävi ilmi että tapausten kohdalla jopa 70,6 % raskauksista oli keskeytynyt tai mahdollisesti keskeytetty ennen synnytystä. Vastaava luku oli verrokeilla 45,1 %. Ero ryhmien välillä on lähes tilastollisesti merkitsevä ($p=0,067$). Syitä aiemmille raskauden keskeytymisille ei ole tiedossa. Tietojen puuttuessa ei voida myöskään sanoa, kuinka suuri osuus aiemmista raskauksista on odottajan omasta tahdosta keskeytetty.

Mitään merkittävää tulosta tai eroa ei saatu aikaiseksi kun vertailtiin toimenpiteitä keskenään. Aiempiin raskauksiin liittyviä sikiön

menetyksiä tai keskeytyksiä oli lähes saman verran ryhmissä, riippumatta siitä, tehtiinkö diagnostisena tutkimuksena nyt istukkabiopsia vai lapsivesipunktio.

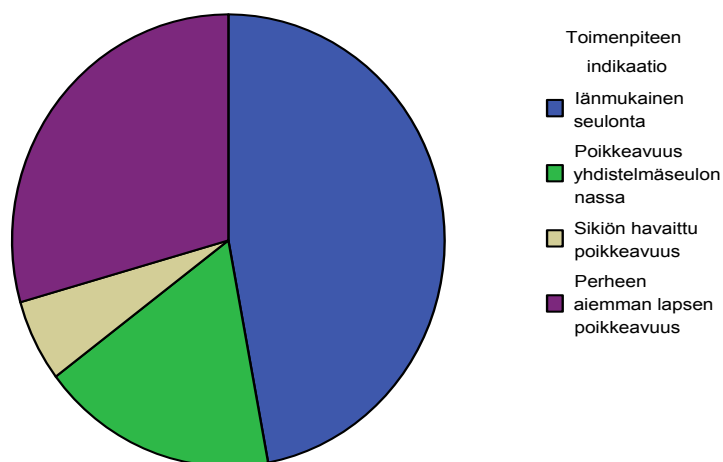
4.6 Tutkimuksen indikaatio

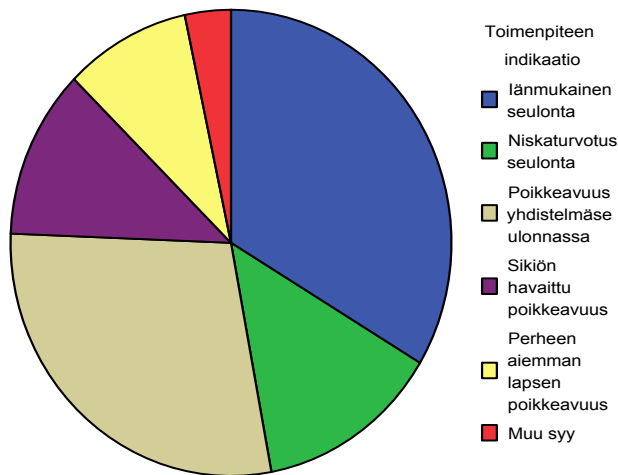
Indikaatioina toimenpiteille olivat iänmukainen seulonta, niskaturvotus seulonnan poikkeava löydös, poikkeava löydös yhdistelmäseulonnassa, sikiöllä havaittu poikkeavuus (muu kuin niskaturvotus), perheen aiemman lapsen kromosomipoikkeavuus tai muu indikaatio. Näitä muita indikaatioita olivat muun muassa istukan vajaatoiminta, sikiön veriryhmämääritys, trombosytoosi, sisaruksen vaikea sairaus (ei-perinnöllinen) tai suvussa esiintyvä vaikea sairaus (IP-tauti). Istukatutkimuksissa yleisin indikaatio oli äidin ikä, kun taas lapsivesipunktioissa yleisimmäksi syyksi kyseiselle tutkimukselle nousi poikkeava tulos yhdistelmäseulassa (Kaavio 3). Kun katsottiin molempia toimenpiteitä samanaikaisesti, yleisin indikaatio oli äidin korkea ikä. Tilastollisesti tutkittuna saatiin esiin erittäin merkitsevä riippuvuus toimenpiteen ja indikaation välillä ($p < 0,001$). (Kaavio 3)



Kaavio 3. Toimenpideindikaatiot.

Kun tarkasteltiin ja vertailtiin toimenpideindikaatioiden esiintymistä eri tutkimusryhmien kesken, saatiin myös riippuvuussuhde, tosin epäluotettavampi sellainen ($p < 0,05$). (Kaavio 4). Lähes puolessa (47,1%) sikiön menetystapauksista indikaationa oli äänmukainen seulonta. Muusta tutkimusaineistosta 38,2 %:lla oli indikaationa äänmukainen seulonta.





Kaavio 4. Invasiivisten toimenpiteiden indikaatiot postpunktionalisissa sikiön menetys tapauksissa (ylhäällä) ja muun aineiston keskuudessa (alhaalla).

4.7 Raskauden kesto

Raskaudenkesto toimenpiteen suorittamisajankohtana oli tutkimusryhmissä likimain suositusten mukainen, sen suhteen ei noussut esiin huomioitavaa. Komplikaatioiden ilmaantumista ja keskenmenoja selittävää ei voitu todeta, riippuvuutta eri tekijöiden välillä ei nähty. Istukkabiopsioissa raskauden keston mediaani tutkimusajankohtana oli sikiön menetykseen johtaneissa tapauksissa 12+2 viikkoa. Verrokeilla mediaani oli 12+1 viikkoa. Lapsivesipunktion kohdalla sikiön menetystapauksissa raskauden keston mediaani oli 15+2 ja loppuaineistossa 16+0 viikkoa.

4.8 Istukan sijainti

Istukan sijainnin suhteen selkeästi yleisimmäksi paikaksi kaikkien 183 tutkimuksessa tarkasteltavana olleen odottajan kesken paljastui etuseinä (53,0 %). Takaseinäistukka nousi kiistatta toiseksi yleisimmäksi (40,4 %). Yhdeltä odottajalta tieto istukan sijainnista puuttui.

Istukan sijaintia tarkasteltaessa ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa tutkimusryhmien välillä.

4.9 Toimenpiteen tiedot

Aineistoa läpikäydessä 7 potilaan tiedoista uupui toimenpidettä koskevat yksityiskohtaiset tiedot, muun muassa tieto punktioiden ja istukkabiopsioiden yhteydessä tapahtuneiden näytteenimaisujen määristä. Näistä äideistä kukaan ei kuulunut tapausten joukkoon, eli siihen ryhmään, joiden toimenpiteestä voidaan epäillä seuranneen sikiön menetys.

Pistojen lukumäärä toimenpiteissä vaihteli yhdestä pistosta kolmeen pistoon. Tutkimusryhmiä tarkasteltaessa valtaosassa tapauksia pistoja oli yksi tai kaksi kappaletta, näissä jakauma sekä tapausten että verrokkien kohdalla oli samanlainen. Tapaukset, joissa jouduttiin pistämään useampia kertoja kuuluivat pääasiassa verrokkiryhmään, ja seurauksena oli korkeintaan postpunktionaalinen kipu tai toimenpiteen jälkeinen pistopaikan tihkuttelu, ei sikiön menetys. Vain yhdessä sikiön menetystapauksessa pistoja oli enemmän kuin yksi. (Taulukko 2).

4.10 Toimenpiteen tekijä

Toimenpiteen tekijää tarkasteltiin kahdella eri tavalla: Oliko toimenpiteen tekijä perinatologi tai oliko toimenpiteen tekijällä erikoislääkärikokemusta alle vai yli 10 vuotta.

Tutkimuksen perinatologeista 13 %: lla tehdyn toimenpiteen seurauksena oli sikiön menetys ja ei-perinatologeilla 17 %: lla. Erikoislääkärinä kokemusta ollessa yli 10 vuotta tapahtui tehdyn toimenpiteen jälkeen 19 %: lla punktion jälkeinen sikiön menetys.

Vastaava arvo oli 13 % alle 10 vuoden kokemuksen omaavilla.
(Taulukko 2).

Muuttuja	Sikiön menetys (n=17)	Ei sikiön menetystä (n=102)	p-arvo
Äidin ikä, mediaani (95%:n LV)	37 vuotta (32-38)	35 vuotta (30-35)	
Istukkabiopsia (CVB)	36 (30-42)	38 (22-43)	
Lapsivesipunktio (LVP)	39 (26-43)	36 (22-44)	
Äidin ikä yli 40 vuotta	7 (41,2 %)	27 (26,5 %)	p=0,250
Äidin BMI			
Istukkabiopsia (CVB)	24,3 kg/m ² (20,1-35,4)	25,0 kg/m ² (19,6-41,0)	
Lapsivesipunktio (LVP)	26,5 kg/m ² (21,1-35,7)	24,3 kg/m ² (18,7-39,6)	
BMI 30 kg/m ² tai yli	5 (33,3 %)	18 (22,0 %)	
BMI 40 kg/m ² tai yli	0 (0 %)	1 (1,2 %)	
Aiempi keskenmeno	12 (70,6 %)	46 (45,1 %)	p=0,038
Ensisynnyttäjät	3 (17,6 %)	36 (35,3 %)	p=0,176
Raskausaikana tupakointia	3 (17,6 %)	10 (10,2 %)	p=0,405
Raskausaikana alkoholin käyttöä	0 (0 %)	1 (1,0 %)	p=1,000
Äidillä krooninen sairaus	3 (17,6 %)	25 (25,5 %)	p=0,560
Äidillä gestatiidiabetes	1 (5,9 %)	17 (17,3 %)	p=0,304
Äidillä raskausaikana jatkuva pysyvä lääkitys	0 (0 %)	10 (10,2 %)	p=0,354
Raskauden kesto toimenpideajankohtana, mediaani (95%:n LV)			
Istukkabiopsia (CVB)	12+2 (11+5-14+5)	12+1 (11+4-23+2)	
Lapsivesipunktio (LVP)	15+2 (14+4-17+1)	16+0(14+5-21+6)	
Istukan sijainti			p=0,463
Etuseinä	9 (52,9 %)	63 (53,4 %)	
Takaseinä	8 (47,1 %)	46 (39,0 %)	
Kylki/fundus	0 (0 %)	9 (7,6 %)	
Toimenpide			
Istukkabiopsia (CVB)	6 (35,3 %)	11 (10,8 %)	
Lapsivesipunktio (LVP)	10 (76,9 %)	113 (66,5 %)	
Toimenpideindikaatio			
länmukainen seulonta	8 (47,1 %)	39 (38,2 %)	p=0,491
Toimenpiteen tekijä			
Perinatologi	10 (58,8 %)	67 (65,7 %)	p=0,584
Kokemusta erikoislääkärinä vähintään 10 vuotta	6 (35,3 %)	25 (24,5 %)	p=0,255
Pistoja enemmän kuin yksi	1 (5,9 %)	6 (6,2 %)	p=1,000
*0,01<p<0,05 tilastollisesti melkein merkitsevä			
**0,001<p<0,01 tilastollisesti merkitsevä			
***p<0,001 tilastollisesti erittäin merkitsevä			
0,05<p<0,1 tilastollisesti suuntaa antava			

Taulukko 2. Eri tekijöiden yhteys postpunktionaliisiin sikiön menetyksiin.

5 POHDINTA

Tässä tutkimuksessa tärkeimpänä tavoitteena oli saada käsitys invasiivisten sikiödiagnostisten tutkimusten todennäköisesti aiheuttamien sikiön menetysten määristä, ja niistä muuttujista, jotka ovat selittämässä tai vaikuttamassa näihin raskauksien keskeytymisiin. Tutkimuksessa pyrittiin myös tarkastelemaan mahdollisia eroja eri invasiivisten toimenpiteiden välillä.

Tutkimuksessa käytetty potilasaineisto oli kooltaan pieni, eikä kaikkia tulokseen vaikuttavia tekijöitä varmastikaan saatu esiin. Aineiston koon

kasvaessa erot ja yhteydet nousisivat varmasti vahvemmin esiin, ja jopa uusia yhteyksiä tekijöiden välille voisi ilmaantua.

Tietojen keruuvaiheessa osa tiedoista puuttui, mikä väistämättä vaikuttaa tuloksiin ja johtopäätöksiin. Puuttuvia tietoja olivat muun muassa äidin painoindeksi sekä äidin tupakointi. Verrokkien osalta lapsen syntymätietoja puuttui, sillä osa synnytyksistä oli hoidettu pienemmissä alue- ja keskus-sairaaloissa. Tässä tutkimuksessa lasten syntymätietoja ei käsitelty, joten näiden tietojen puuttuminen ei vaikuttanut tulosten käsittelyyn ja analysointiin.

Aineiston koon ollessa pieni, muutamakin puuttuva tieto on merkityksellinen, ja tehtäessä johtopäätöksiä tuloksista, tämä on huomioitava asia.

Yksi kliinisestikin merkittävimmistä havainnoista tässä tutkimuksessa oli että äidin iän ja punktion jälkeisen sikiön menetyksen välillä on nähtävissä yhteys, joskaan ei tilastollisesti merkitsevä. Äidin iän noustessa yli 40. ikävuoden, sikiön postpunktionaalisten menetysten määrä kasvaa. Eräs tanskalainen tutkimus poikkeaa hieman nyt saaduista tuloksista. Sen mukaan tämänkaltaista yhteyttä ei ole voitu todeta. Kööpenhaminalaisessa sairaalassa vuosien 1996-2006 välisenä aikana kerättyyn aineistoon perustuvan tutkimuksen mukaan vanhemmilla äideillä tapahtuvat raskauden keskeytykset tapahtuvat muista syistä (iän mukanaan tuomat raskauden kulun häiriöt), riippumatta siitä tehdäänkö invasiivisia raskausajan tutkimuksia vai ei. (Tabor ym. 2009).

Eräessä toisessa, virginialaisessa yliopistossa toteutetussa erityisesti lapsivesipunktioihin keskittyvässä katsauksessa saatiin sen sijaan toisenlainen tulos, mikä vahvistaa nyt tehdyn tutkimuksen tuloksia. Siinä todettiin että yhteys äidin iän ja sikiön menetysten välillä on olemassa erityisesti silloin jos mukana on myös poikkeava tulos seerumiseulassa (Seeds 2004). Yleisesti tiedetään, että invasiivisiin tutkimuksiin raskausaikana osallistuvat erityisesti ne raskaana olevat äidit, joilla ikää on yli 35 vuotta ja joilla näin ollen riskit sikiön

kromosomipoikkeavuuksille ovat jo iän perusteella lisääntyneet. Tämän ikäryhmän naisilla kohdun funktioiden ja elimistön hormonaalisen toiminnan on arveltu myös olevan nuorempiin naisiin verrattuna heikompaa (Mujezinovic & Alfirevic 2007). Ennen invasiivisia tutkimuksia odottajille tehdään normaalin protokollan mukaisesti keskiraskauden seerumiseula (yhdistelmäseula), ja iäkkäämmillä äideillä siitä saadut tulokset ovat vielä nuorempia odottajia herkemmin poikkeavia, sillä tuloksena saatavaan riskisuhteeseen vaikuttaa olennaisesti myös äidin ikä. On myös muistettava että aikavälillä, jolta kyseisen tutkimuksen aineisto kerättiin, ikä yli 40 vuotta oli jo yksinäänkin indikaatio invasiivisille sikiötutkimuksille, täysin ilman minkäänlaisia poikkeavia tuloksia aiemmista kokeista (Evans & Wapner 2005). Tässä tutkimuksessa saatuja tuloksia tarkasteltaessa on siis muistettava että äidin korkea ikä on itsenäinen riskitekijä sikiön menetyksille. Invasiivinen sikiödiagnostinen tutkimus moninkertaistaa jo entisestään olemassa olevaa sikiön menetyksen riskiä, joten pelkästään ikäindikaatiolla tehtäviin punktioihin tulisi suhtautua kriittisesti.

Toisena havaintona tuloksista voitiin huomata että ylipainoa esiintyi äideillä hieman verrokkejaan useammin niissä raskauksissa, joihin sikiön spontaanit menetykset liittyivät, tilastollista merkitsevyyttä ei kuitenkaan havaittu. Aiemmin tehtyjen useiden tutkimusten mukaan äidillä jo ennen raskautta olleen selkeän ylipainon (BMI>30 kg/m²) ja sikiön spontaanien menetysten välillä on olemassa yhteys. On arvioitu että ylipainoisten odottajien riski loppuraskauden sikiön menetyksille olisi jopa 3,5-4,6-kertainen normaalipainoisiin odottajiin verrattuna. Syiksi on arveltu istukan toimintahäiriöitä, äidin uniapneasta johtuvaa verenhappipitoisuuden ajoittaista laskua unen aikana, metabolisia poikkeavuuksia ja äidin ylipainon vuoksi heikentyntä kykyä tuntea sikiön liikkeitä, ja näin tarkkailla itse raskauden etenemistä. (Tennant ym. 2011)

Tutkimukset, joihin edellä viitattiin, eivät suoranaisesti ota kantaa invasiivisten sikiödiagnostisten toimenpiteiden jälkeisten sikiönmenetysten ja äidin ylipainon välisiin mahdollisiin yhteyksiin. Tämän tutkimuksen perusteella äidin ylipainon ei voida katsoa aiheuttavan suurentunutta riskiä punktion jälkeiselle sikiön menetykselle. Ylipaino on kuitenkin muuten haitallista sekä äidin että kehittyvän sikiön terveydelle, joten sen välttäminen ja siihen puuttuminen on ensiarvoisen tärkeää jo raskautta suunniteltaessa.

Tuloksista voitiin havaita, että toimenpideindikaation ja valitun toimenpiteen välillä esiintyi selvä tilastollisesti merkitsevä riippuvuus ($p < 0,001$). Istukkabiopsioille selvästi yleisin toimenpideindikaatio oli äidin ikä. Lapsivesipunktion tekemisen syynä taas useimmin oli seerumiseulassa saatu poikkeava tulos. Valtaosassa spontaaneista punktion jälkeisistä sikiönmenetys tapauksista invasiivista tutkimusta oli lähdetty tekemään indikaationa äidin korkea ikä, kun taas muussa vertailuna olevassa aineistossa indikaatiot jakautuivat tasaisemmin lapsivesipunktioiden ja istukkabiopsioiden kesken.

Koko aineistoa tarkasteltaessa lapsivesitutkimus oli yleisempi kuin istukkatutkimus. Istukkatutkimuksella näytti tulosten perusteella olevan lapsivesitutkimusta suurempi riski sikiön menetyksen ilmaantumiselle, tilastollinen merkitsevyys puuttui. Tilastollinen merkitsevyys puuttuu myös muissa aiemmin aihetta käsitelleissä tutkimuksissa. Itse asiassa niissä on todettu että tilanne on päinvastainen, suurempi raskauden keskeytymisen riski liittyy useammin istukkatutkimuksiin, koska ne tehdään pienemmillä raskausviikoilla kuin raskauden keski- kolmanneksen lapsivesitutkimukset. Tiedetään että mitä varhaisemmassa vaiheessa raskaus on, sitä suurempi riski on olemassa spontaanille sikiön menetykselle (Mujezinovic & Alfirevic 2007). Vaikeaa tällaisissa tilanteissa on tietää, onko tehdyillä invasiivisilla tutkimuksilla osuutta keskenmenoihin, vai olisivatko raskaudet päättyneet varhaisessa vaiheessa ilman näitä tutkimuksiakin.

Tutkimuksessa oli punktion jälkeisten sikiön menetysten suhteen tehty rajausta raskausviikkoon 24, sen jälkeen tapahtuneita sikiön menetyksiä ei enää tarkasteltu suoranaisesti punktioon liittyvinä. Yli 2/3 nämä ehdot täyttäneistä todennäköisesti punktioon liittyneistä sikiön menetystapauksista tapahtui kuten monissa aiemminkin tehdyissä tutkimuksissa on havaittu, kolmen viikon kuluessa tutkimuksesta. Voidaan todeta, että toimenpiteen jälkeisistä sikiön menetyksistä suurin osa tapahtuu kolmen viikon kuluessa ja myöhäisimmät punktioon mahdollisesta yhteydestä olevat menetykset ilmaantuvat noin viiden- seitsemän viikon jälkeen. (Mujezinovic & Alfirevic 2007)

Toimenpiteen tekijän kokemus ei noussut tilastollisesti merkitseväksi tekijäksi, mihin aineiston pienellä koolla on varmasti vaikutusta. Suuremmilla aineistoilla kokemusta tarkasteltaessa eroa voisi olettaa muodostuvan. Aiempien tutkimusten mukaan onkin todettu, että tekijän kokemuksen lisäksi merkittävänä tekijänä voidaan pitää tekijän erikoispuoleisuutta ja tiettyihin alueisiin suuntautuneisuutta. Sillä, onko tekijä perinatologi, geneetikko vai perinteinen synnytyksiin suuntautunut gynekologi on eroa komplikaatioita ja menetyksiä tarkasteltaessa. (Papp & Papp 2003, Mujezinovic & Alfirevic 2007). Tässä tutkimuksessa erikoislääkäreillä ja pidemmän kokemuksen omaavilla tekijöillä tapahtui enemmän postpunktionaalisia sikiön menetyksiä. Tätä voi selittää yksilölliset erot toimenpiteiden vaativuudessa. Usein kokeneemmat tekijät suorittavat haastavammat toimenpiteet, joissa riskit ovat suuremmat. Lapsivesipunktion osalta on tutkimusten perusteella arvioitu että yksittäisen lääkärin on tehtävä vuosittain vähintään 50, ja kunkin toimenpiteitä tarjoavan yksikön vähintään 500 toimenpidettä, ylläpitääkseen ammattitaitoaan. Toimenpiteen suorittamistaitojen lisäksi tärkeää on panostaa mahdollisesti siitä aiheutuvien komplikaatioiden hallintaan. (Nizard 2010).

Toimenpiteen suorittamiseen liittyvien ongelmien ja sikiön menetysten välistä riippuvuutta käsitteleviä tutkimuksia ei juurikaan ole julkaistu.

Tässä tutkimuksessa todennäköisesti tutkimuksesta aiheutuneiden sikiön menetysten välittömiä syitä ei ollut tiedossa. Todennäköisimpinä ja yleisimpänä pidettynä syynä voidaan ajatella punktoitaessa tapahtunutta bakteerien tunkeutumista kohtuonteloon, ja siitä seurannutta korionamnioniittia. Kyseisen tilanteen salakavaluus piilee siinä, että äiti on usein oireeton, sikiön menehtyminen on ensimmäinen merkki infektiosta.

Yhtä kaikki, tutkimustulosten perusteella voidaan todeta, että komplikaatiot näyttäisivät tilastollisen merkittävyyden puutteesta huolimatta assosioituvan korkeampaan ikään, aiempiin keskenmenoihin ja jossain määrin äidin ylipainoon (Taulukko 1). Toimenpiteiden postpunktionaalisten sikiön menetysten riski vastaa aiemmin tehdyistä kansainvälisistä tutkimuksista saatuja tuloksia.

LÄHTEET

BMI classification. WHO. <http://apps.who.int/bmi/index.jsp>. Viitattu 27.3.2012.

Brambati B, Tului L. Chorionic villus sampling and amniocentesis (Review) (36 refs). *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology* 2005;17(2):197-201.

Eddleman KA, Malone FD, Sullivan L, Dukes K, Berkowitz RL, Kharbutli Y, Porter TF, Luthy DA, Comstock CH, Saade GR, Klugman S, Dugoff L, Craigo SD, Timor-Tritsch IE, Carr SR, Wolfe HM, D'Alton ME. Pregnancy loss rates after midtrimester amniocentesis. *Obstetrics & Gynecology* 2006;108(5):1067-72.

Evans MI & Wapner RI. *Invasive Prenatal Diagnostic Procedures* 2005. *Semin Perinatol* 29:215-18 © Elsevier 2005.

Farina A. Nonabortal pregnancy complications of chorionic villous sampling. *Current opinion in Obstetrics & Gynecology* 2011;23:129-34.

<http://www.finlex.fi/fi/laki/alkup/2011/20110339>.

Mujezinovic F, Alfirovic Z. Procedure-related complications of amniocentesis and chorionic villous sampling: a systematic review. (Review) (44 refs). *Obstetrics & Gynecology* 2007;110(3):779.

Nanal R, Kyle P, Soothill P W. A classification of pregnancy losses after invasive prenatal diagnostic procedures: an approach to allow comparison of units with a different case mix. *Prenat Diagn* 2003;23:488-92.

Nizard J. Amniocentesis: technique and education. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2010. 22:152-4.

Odibo AO, Gray DL, Dicke JM, Stamilio DM, Macones GA, Crane JP. Revisiting the Fetal Loss Rate After Second-Trimester Genetic Amniocentesis. *Obstetrics & Gynecology* 2008; 111(3):589.

Papp C, Papp Z. Chorionic villus sampling and amniocentesis: what are the risks in current practise? (Review) (53 refs). *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology* 2003;15(2):159-65.

Seeds JW. Diagnostic mid trimester amniocentesis: How safe? *American Journal in Obstet Gynecol* 2004;191:608-16.

Stakes/FinOHTA Autti-Rämö Ilona, Koskinen Hanna, Mäkelä Marjukka, Ritvanen Annukka, Taipale Pekka & asiantuntijaryhmä. Raskauden ajan ultraäänitutkimukset ja seerumiseulonnat rakenne- ja kromosomipoikkeavuuksien tunnistamisessa raportti 27/2005.

Tabor A, Vestergaard CHF, Lidegaard. Fetal loss rate after chorionic villus sampling and amniocentesis: an 11-year national registry study. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2009;34:19-24.

Tabor A ja Alfirovic Z. Update on Procedure-Related Risks for Prenatal Diagnosis Techniques. *Fetal Diagnosis and Therapy* 2010;27:1-7.

Tennant PWG, Rankin J, Bell R. Maternal body mass index and the risk of fetal and infant death: a cohort study from the North of England. *Human Reproduction* 2011;26:1501-11.