

Hanna Hautamäki, Pirkko Peuranpää, Jenni Heikkinen-Eloranta ja Aila Tiitinen

Toistuva keskenmeno – edelleen mysteeri?

Toistuvan keskenmenon kohtaa 1–3 % raskautta yrittävistä pareista. He tarvitsevat tukea surussaan ja toivovat syyn selvittäviä tutkimuksia. Tilanne saattaa turhauttaa hoitavaa lääkärinä, koska nykyisillä menetelmillä syy löytyy alle puolessa tapauksista. Taustatekijöitä valottavaa tutkimusta tarvitaan kipeästi. Selvityksissä kartoitetaan elintavat, yleissairaudet, kohdun poikkeamat, fosfolipidivasta-aineet ja molempien kromosomit. Terveelliset elintavat ja perussairauksien hoito ovat tärkeitä, ja foolihapon sekä D-vitamiinin käyttöä suositellaan kaikille. Fosfolipidivasta-aineoireyhtymän yhteydessä aloitetaan tukostenestolääkitys heti alkuraskauden aikana. Parille tulisi kertoa heidän henkilökohtaisesta ennusteestaan onnistua raskaudessa. Selvimmin sitä huonontavat lisääntyvä keskenmenojen määrä ja naisen ikä. Lohdullista on, että alle 35-vuotiaalla on kolmen keskenmenon jälkeen erinomainen noin 70–80 %:n mahdollisuus saada lapsi.

Toistuva keskenmeno on kuormittava elämäntapahtuma lasta toivovalle parille. Satunnainen keskenmeno koskettaa 10–15 %:a pareista, ja sen esiintyvyys riippuu naisen iästä. Raskauden menetyksen vähintään kaksi tai kolme kertaa peräkkäin kohtaa 1–3 % pareista.

Toistuva keskenmeno on tavattu määrittellä parin vähintään kolmen peräkkäisen kliinisen raskauden menetyksenä, jolloin kohdun sisällä on todettu sikiöpussi, raskauden kesto on säännöllisessä kuukautiskierrossa vähintään kuusi viikkoa tai raskaus todetaan histopatologisesti keskenmenon hoidon yhteydessä. Mukaan ei lasketa kohdunulkoisia tai sijainniltaan määrittelemättömäksi jääviä raskauksia.

Tuoreissa eurooppalaisessa ja yhdysvaltalaisessa toistuvan keskenmenon hoitosuosituksessa on kuitenkin päädytty harkitsemaan arviota jo kahden keskenmenon jälkeen (1,2). Suomessa julkisen terveydenhuollon käytäntönä on aloittaa tutkimukset kolmen keskenmenon jälkeen, mutta aiempiakin selvittelyjä voidaan harkita pitkittyneen raskausyrityksen tai toisen raskauskolmanneksen keskenmenon vuoksi.

Toistuva keskenmeno voi olla joko primaarinen tai sekundaarinen. Sekundaarista edeltää onnistunut raskaus. Valitettavan harvoin, vain

alle puolessa tapauksista, löydetään nykyisillä tutkimusmenetelmillä syy toistuvalla keskenmenolle. Kohdennettua ja vaikuttavaksi todettua hoitoa on siksi tarjolla vain harvoille. Modernit tieteellisen tutkimuksen menetelmät mahdollistavat toistuvan keskenmenon syiden selvittämisen uusista näkökulmista, mikä voi tulevaisuudessa mahdollistaa uusien ja täsmällisten hoitojen kehittämisen.

Syyt

Satunnaisen ja toistuvan keskenmenon yleisin syy on sikiön aneuploidia eli kromosomimäärän poikkeavuus, joka syntyy sporadisesti (3). Tämä on sitä yleisempää, mitä vanhempi raskautta yrittävä nainen on. Naisen ja miehen ikääntyessä sukusolujen laatu heikkenee, mikä altistaa poikkeavalle hedelmöitymiselle ja aneuploidialle (4). Muita toistuvalla keskenmenolle altistavia tekijöitä ovat fosfolipidivasta-aineoireyhtymä, naisen tai miehen rakenteellinen kromosomipoikkeavuus, kohdun rakennepoikkeavuudet, autoimmunisairaudet tai muut vakavat sairaudet sekä siittiöiden DNA:n vauriot (**TAULUKKO**) (5).

Molempien ylipaino lisää keskenmenon todennäköisyyttä, samoin todennäköisesti naisen

TAULUKKO. Toistuvan keskenmenon tunnettuja ja mahdollisia syitä.

Tunnetut syyt
Kromosomien poikkeavuudet
Aneuploidia (sikiön)
Rakennepoikkeavuudet (naisen ja miehen)
• Translokaatio
• Inversio
Fosfolipidivasta-aineoireyhtymä
Kohdun rakennepoikkeavuus
Väliseinä, yksisarvinen tai herttamainen kohtu
Autoimmuunisairaudet
Kilpirauhasen vajaatoiminta (hoitamaton)
Reumasairaudet
Diabetes
Keliakia (hoitamaton)
Naisen ylipaino
Mahdolliset syyt
Kilpirauhasen liikatoiminta
Myoomat
Miehen ylipaino
Naisen alipaino
D-vitamiinin puutos
Tukostaipumus
Kohdunkaulan heikkous (toisen raskauskolmanneksen keskenmenot)
Immunologisen säätelyn häiriöt
Siittiöiden DNA:n vauriot
Vähentynyt munasarjojen munarakkularanto

alipaino (6). Tupakoimattomuus on tärkeää ja alkoholinkäytön on syytä olla kohtuullista. Myös altistuminen torjunta-aineille, säteilylle tai raskasmetalleille on haitallista. Sen sijaan neuvonnassa voi olla tarpeen oikaista väärinkäsityksiä: stressi, kahvinjuonti, liikunta, turvallisesti toteutetut röntgentutkimukset tai yhdyntä raskauden aikana eivät aiheuta toistuvaa keskenmenoa.

Tutkimukset

Parin ja lähisuvun terveyshistoria luovat perustan toistuvan keskenmenon tutkimusten yksilölliselle suunnittelulle. Julkisella sektorilla tutkitaan alle 40-vuotiaita naisia, koska iän myötä heikentyneen munasolujen laadun ajatellaan tätä vanhempien osalta selittävän valtaosan keskenmenoista. Viimeaikaisen tutkimustiedon

valossa miehen terveydentilan ja sukusolujen laadun merkitys korostuvat (7,8).

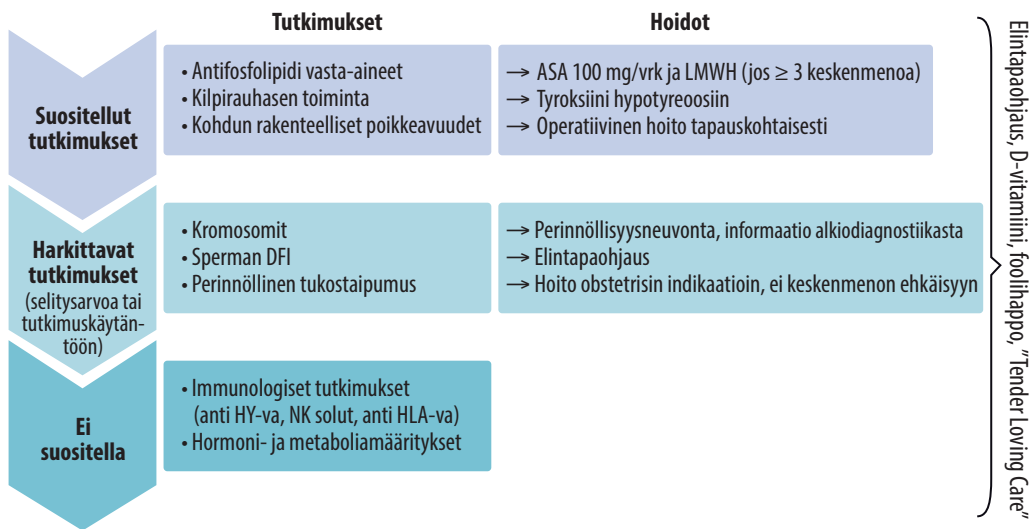
Perusteellisen anamneesin ja elintapojen selvittelyn lisäksi eurooppalainen hoitosuositus ohjeistaa tutkimaan naiselta ainoastaan kilpirauhastoiminnan, kohdun rakenteen ja fosfolipidivasta-aineet (KUVA 1). Suomalaisena käytäntönä on kuitenkin ollut tutkia edellä mainittujen perustutkimusten lisäksi naisen pieni verenkuvaa anemian poissulkemiseksi sekä molempien kromosomit.

Eurooppalainen hoitosuositus ehdottaa, että kromosomeja ei tutkita kaikilta, vaan kohdennetusti korkeintaan 39-vuotiailta naisilta tai jos suvun esitiedot antavat tähän aiheutta. Kromosomaalisen poikkeavuuden esiintyvyys toistuvaa keskenmenoa selittävänä tekijänä on tutkimuksissa ollut 1,9–3,5 %. Näille pareille voidaan tarjota perinnöllisyysneuvontaa, ja joissakin tapauksissa keskenmenoja voidaan ehkäistä alkiodiagnostiikan avulla.

Yksilöllisen harkinnan mukaan voidaan lisäksi tutkia muun muassa tromboosialttius, prolaktiinipitoisuus (jos kuukautiskierron häiriötä), keliakiavasta-aineet ja sperman DNA:n pilkkoutuminen (DNA:n fragmentaatioindeksi, DFI). Hoitosuositus ei sen sijaan suosita toistuvan keskenmenon ehkäisemiseen munasarjojen munarakkularannon, verenkierron hormonipitoisuuksien, veren glukoosipitoisuuden, insuliiniresistenssin tai D-vitamiinin tutkimista.

Täytyy kuitenkin muistaa, että kansainvälisten hoitosuositusten ohjeet perustuvat vahvaan tutkimusnäyttöön, ja koska sellainen usein puuttuu, ei moniakaan tutkimuksia voida siksi suositella. On luonnollisesti myös mahdollista, että parilla on useita toistuvan keskenmenon riskitekijöitä yhtä aikaa.

Perusterveydenhuollossa tulisi kartoittaa elintavat sekä hoitaa molempien mahdolliset sairaudet hyvään hoitotasapainoon. Anemia ja kilpirauhasen toimintahäiriöt on hyvä sulkea pois (perusverenkuvaa sekä tyreotropiini- ja T4v-arvot). Jos on syytä epäillä häiriötä glukoosinsiedossa tai keliakiaa, kannattaa tutkia veren glukoosipitoisuus ja keliakiavasta-aineet. Näissä tutkimuksissa havaitut poikkeavuudet tai sairaudet hoidetaan ensin perusterveyden-



KUVA 1. Toistuvan keskenmenon suositellut tutkimukset ja hoidot eurooppalaisen hoitosuosituksen mukaan (1). LMWH = pienimolekyylinen hepariini, HY = male-specific minor histocompatibility, HLA = human leucocyte antigen, NK-solut = luonnolliset tappajasolut, DFI = DNA fragmentation index, va = vasta-aine

huollossa lisääntymisterveyden parantamiseksi. Sitten pari voidaan lähettää erikoissairaanhoidon arvioon.

Toistuvan keskenmenon selvittelystä on hiljattain ilmestynyt käytännönläheinen ohjeistus Lääkärilehdessä, ja Lääkäriin käsikirjan ohje on päivitetty vuonna 2019 (9,10).

Hoito

Toistuvalla keskenmenolla löytyy selitys alle puolessa tapauksista, ja valitettavan harvalle voidaan siksi tarjota kohdennettua hoitoa. Lohdullista on, että raskauden onnistumisen mahdollisuus on jatkossa hyvä ilman hoitoakin (11).

Elintapoihin on syytä kiinnittää huomiota. Molempien tulisi pyrkiä normaalipainoon. D-vitamiinin ja foolihapon käyttöä suositellaan kaikille. Todettu hyperprolaktinemia, keliakia ja kilpirauhasen liika- tai vajaatoiminta tulee hoitaa. Tutkimusnäyttö subkliinisen hypotyreoosin hoidon hyödystä toistuvan keskenmenon osalta on hataraa. Siitä huolimatta tyroksiinihoitoa suositellaan, jos tyreotropiinipitoisuus on yli 3,0 mU/l ja kilpirauhasperoksidaasi (TPO) -vasta-ainepitoisuudet ovat suurentuneet.

Fosfolipidivasta-aineoireyhtymä on väestössä harvinainen, mutta vasta-aineita löytyy arviolta 10 %:lta toistuvan keskenmenon kohdanneista (12). Jos fosfolipidivasta-aineoireyhtymän diagnoosi voidaan asettaa, suositellaan hoidoksi jo ennen hedelmöitymistä asetyylisalisyylihappoa (75–100 mg/vrk) ja positiivisesta raskaustestistä alkaen pienimolekyylistä hepariinia (LMWH) profylaktisin annoksin koko raskauden ajan. Sen sijaan naisille, joilla on perinnöllinen tukostaipumus, ei suositella LMWH:ta keskenmenon estoon, vaan sitä käytetään raskauden ajan suositusten mukaisesti tarvittaessa.

Kohdun väliseinä voidaan hoitaa hysteroskopioteitse, mutta leikkaushoidon hyödystä ei ole saatu vakuuttavaa näyttöä hoitosuosituksen antamiseksi (1). Kohdun limakalvonalaisten myooman tai ontelon kiinnikkeiden avaamista hysteroskopiassa voidaan harkita yksilöllisesti. Jos taustalla on toisen raskauskolmanneksen keskenmenoja, kannattaa kohdunkaulaa seurata kaikukuvauksin ja harkita tukilangan asettamista.

Mikäli todetaan kromosomipoikkeavuus, tulee parille tarjota perinnöllisyysneuvontaa.

Tietyissä tapauksissa, esimerkiksi kromo-

Ydinasiat

- ▶ Toistuvia keskenmenoja esiintyy 1–3 %:lla lasta toivovista pareista.
- ▶ Toistuvan keskenmenon määritelmä on 2–3 perättäistä keskenmenoa samassa parisuhteessa.
- ▶ Taustalla voivat olla esimerkiksi kilpirauhassairaus, fosfolipidivasta-aineoireyhtymä, vanhempien tai sikiön kromosomipoikkeavuus, kohdun poikkeava rakenne tai siittiöiden DNA:n vauriot.
- ▶ Etiologian tutkimus mahdollistaa tulevaisuudessa täsmähoitojen kehittämisen.
- ▶ Parit tarvitsevat tukea, neuvontaa ja arviota yksilöllisestä raskauden onnistumisen ennusteestaan.

somin rakenteellisen poikkeaman yhteydessä (translokaatio tai inversio), on mahdollista tehdä PGT alkiodiagnostiikkahoito (PGT-SR, preimplantation genetic testing for structural rearrangements) jolloin koeputkihedelmöityshoidon jälkeen alkionsiirtoon valikoidaan vain normaaleiksi todetut alkiot.

PGT-A aneuploidisten alkoiden löytämiseksi ei sen sijaan ole osoittautunut hyödylliseksi toistuvan keskenmenon hoitona (13). Pareilla voi olla taustalla myös lapsettomuutta. Useimmiten raskauden alkaminen ei kuitenkaan ole parin ongelma, joten hedelmöityshoidoilla ei kannata hoitaa toistuvaa keskenmenoa. Hoito-alkuisiin raskauksiin tiedetään liittyvän enemmän keskenmenoja kuin spontaanisti alkaneisiin (14).

Toistuvaan keskenmenoon on kokeiltu lukuisia empiirisiä hoitoja, kuten suonensisäistä immunoglobuliinia (IVIG-hoito), valkosolukasvutekijää, glukokortikoidia, keltarauhastukea progesteronilla ja antikoagulantteja, mikä kuvastaa hyvin tämän kuormittavan elämäntapahtuman vaativuutta myös hoitavan tahon näkökulmasta. Edellä mainittujen hoitojen hyödyistä puuttuu kuitenkin luotettava tutkimusnäyttö. Osa niistä on myös aiheuttanut haittavaikutuksia, joten niitä ei ole syytä tarjota kuin tutkimusolosuhteissa.

Tutkimuksesta avaimia täsmähoidon kehittämiseen?

Koska iso osa toistuvista keskenmenoista jää nykytutkimuksilla vaille selitystä, taustalla olevia, vielä tuntemattomia mekanismeja valettava tieteellinen tutkimus on välttämätöntä. Nykyisin tutkimuksen keskiössä ovat istukan ja kohdun limakalvon välinen kommunikaatio ja immuunipuolustus sekä sukusolujen laadun – ikääntyvän munasolun ja happiradikaalien vaurioittaman siittiön – vaikutukset raskauden onnistumiseen (3).

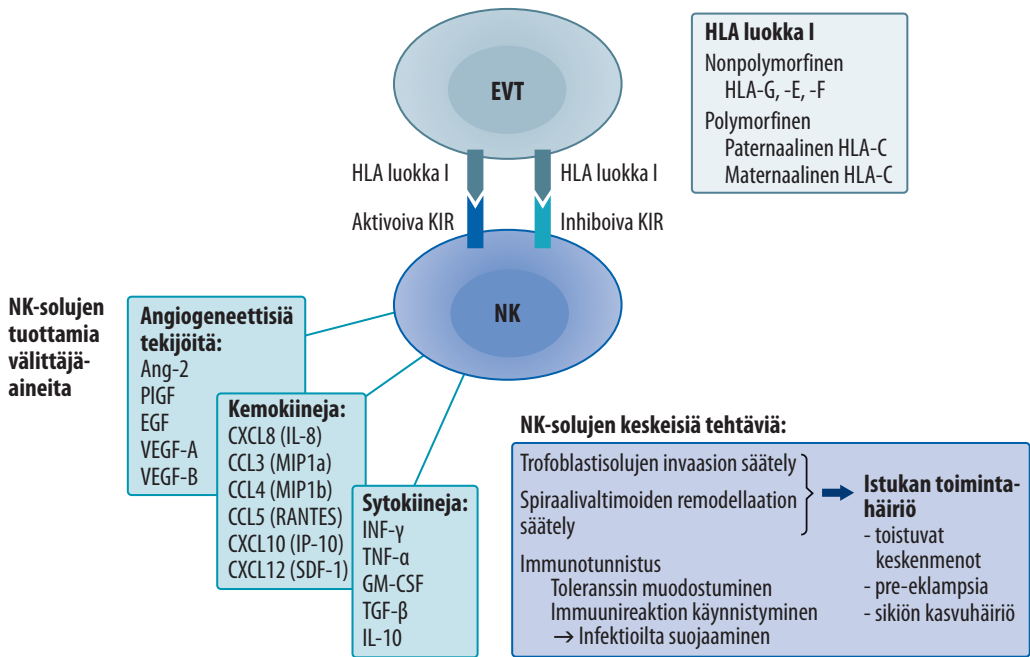
Kohdun limakalvon toiminta saattaa olla muuttunut naisilla, joiden raskaudet päättyvät toistuvasti keskenmenoon. On esitetty, että normaali kohdun limakalvo valikoi hyvälaatuiset alkiot kiinnittymään ja hylkää heikot, kehityskelvottomat alkiot (15). Niin sanottujen ylihedelmiäisten naisten limakalvo sallii laadultaan heikkojenkin alkoiden kiinnittymisen, mutta koska näillä ei ole edellytyksiä kehittyä eteenpäin, raskaus keskeytyy (16).

Keskenmenon immunologiaa

Kiinnittyvä alkio kohtaa kohdun limakalvolla äidin immuunijärjestelmän soluja. Näistä soluista suurimman populaation, noin 70 %, muodostavat luonnolliset tappajasolut (NK-solut). Niillä on keskeisiä tehtäviä istukan kehityksessä, esimerkiksi istukkasolujen invaasion säätelyä ja sytokiinien tuottamista.

NK-solut kommunikoivat ympäristönsä kanssa killer inhibitory -reseptoreiden (KIR) välityksellä. NK-solu tunnistaa kehon oman solun HLA-luokan I molekyylin kautta. Ilman tätä tunnistusta NK-solu aktivoituu ja tuhoaa solun sen kohdatessaan. Äidin limakalvolle invasoituvien sikiön istukkasolujen pinnalla ilmentyvät HLA-luokan I ei-polymorfiset HLA-G-, -E-, ja -F-molekyylit sekä polymorfinen ja siten immunogeeninen HLA-C (KUVA 2).

HLA-G on tärkeä suoja istukan soluille, koska sillä on immuunivastetta muuntavia, tulehdusta estäviä ja toleranssia aikaansaavia vaikutuksia. HLA-G:tä esiintyy reseptorina solujen pinnalla ja liukoisena muotona (sHLA-G). Immunogenetiikan tutkimuksissa on havaittu, että



KUVA 2. Solutason immunologisia tekijöitä istukan ja kohdun limakalvon rajapinnassa.

EVT = ekstravillosinen trofoblasti, äidin kudokseen invasoituva istukkasolu; NK-solu = luonnollinen tappajasolu, HLA = human leucocyte antigen, KIR = killer inhibitory receptor

toistuvan keskenmenon kokeneilla on insertio HLA-G-geenin jälkeisellä säätelyalueella merkitsevästi useammin kuin taustaväestössä (17).

Tämä insertio liittyy homotsygoottisena genotyyppinä esiintyessään pieneen sHLA-G:n määrään. Mielenkiintoista on, että pienentyneitä sHLA-G-pitoisuuksia on mitattu sekä toistuvan keskenmenon että pre-eklampsian yhteydessä (18,19). Ajatellaankin, että osa toistuvista keskenmenoista saattaa selittyä samalla syntymekanismilla kuin istukaperäiset raskaushäiriöt, kuten pre-eklampsia ja vaikea sikiön kasvun hidastuminen ja että häiriön vaikeus vaihtelee.

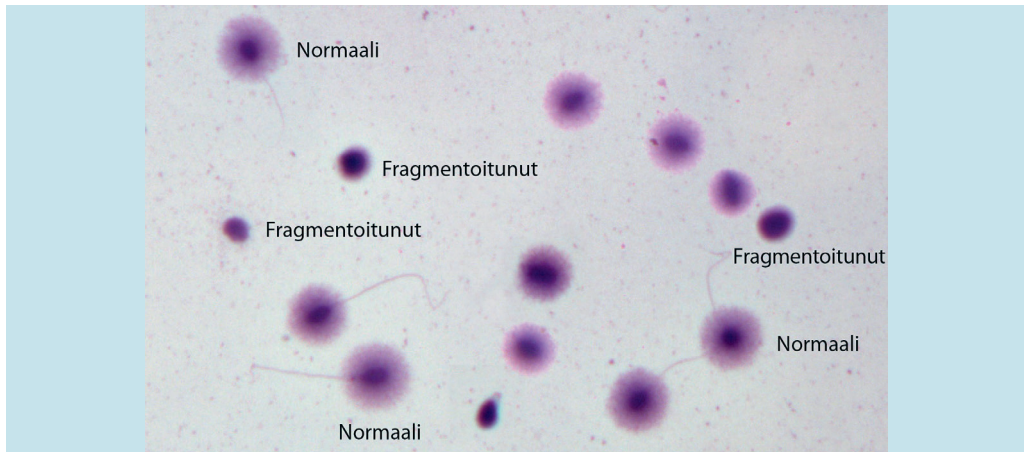
Isältä lapselle periytyvä ja istukkasolujen ilmentämä HLA-C on äidille täysin vierasta ja voi siksi aiheuttaa puolustusreaktion istukkasoluja kohtaan. Jotkin KIR:t aktivoivat immuunireaktiota ja jotkin taas ovat signaloinniltaan estäviä. Keskeisiä vuorovaikutuksessa ovat äidin NK-solujen KIR-repertuaari ja sikiön perimän HLA-C-genotyyppi.

Toistuvan keskenmenon on todettu liittyvän

erilaisiin KIR- ja HLA-C-genotyyppiyhdistelmiin. Toistaiseksi tutkimusaineistot ja -menetelmät ovat kuitenkin olleet kirjavia, joten päätelmien tekeminen on vaikeaa (20).

Toistuvia keskenmenoja kokeneilla on osoitettu vertailuväestöstä enemmän HLA-C-vasta-aineita (21). Lisäksi heillä on todettu tietyn isältä periytyvän HLA-C-alleelin (HLA-C*07) esiintyvyys ja sitä vastaan kehittyneiden vasta-aineiden (HLA-C*07 ja -*17) pitoisuudet suuremmiksi kuin verrokeilla (22).

Komplementtijärjestelmän klassisen reitin aktivaatiotekijää C4d on löydetty istukasta 40 %:lta toistuvasta keskenmenosta kärsivistä, mutta vain 27 %:lta sporadisista keskenmenoja ja 10 %:lta raskauden keskeytyksen kokeneista (23). C4 aktivoituu vasta-ainevälitteisesti, ja C4d:tä pidetään vasta-ainevälitteisen hyljintäreaktion merkinä esimerkiksi elinsiirtojen yhteydessä. Voidaan siis ajatella, että sikiö- ja istukkaspesifiset vasta-aineet käynnistävät vastaavanlaisen hyljintäreaktion raskautta kohtaan ja johtavat keskenmenoon.



KUVA 3. Siittiöiden DNA:n hajoamista voidaan määrittää laskemalla DFI-arvo (DNA fragmentation index). Yli 30 %:n lukema tulkitaan poikkeavan suureksi. Kuvassa Halosperm-menetelmä.

Edellä käsitellyt HLA-G- ja -C sekä KIR:t ovat ensilinjassa sikiön ja äidin solujen välisessä kohtaamisessa. Siksi ne ovat keskeisiä toistuvan keskenmenon ja raskaushäiriöiden immunologisten mekanismien selvittämisessä.

Munasarjojen munarakkulavaranto

Naisen vanhentuuessa munasarjojen munarakkulavaranto pienenee, munasolujen laatu heikkenee ja keskenmenon riski suurenee (24). Munarakkulavaranto saattaa vähentyä jo nuoremalla iällä esimerkiksi munasarjoihin kohdistuneen leikkauksen, tulehdusten, syöpähoitojen tai tuntemattoman syyn seurauksena.

Vähentyneen munarakkulavarannon itsestä, iästä riippumatonta vaikutusta keskenmenorisktiin on tutkittu, ja tulokset ovat olleet ristiriitaisia. Munarakkulavarantoa kuvaavan seerumin, Müllerin tiehyitä surkastuttavan peptidin (antimüllerian hormone, AMH) pitoisuus oli naisilla, jotka kokivat (selittämättömän) toistuvan keskenmenon, pienempi kuin verrokeilla (25,26). AMH ei kuitenkaan liittynyt keskenmenorisktiin naisilla, joilla oli aiemmin ollut 1–2 keskenmeno isossa yli 1 200 naisen kohortissa tai seurantatutkimuksessa (27,28).

Omassa tutkimuksessa emme havainneet suurentunutta keskenmenoriskiä koeputkihedelmoityshoidetuilla naisilla, joilla oli pieni (< 1,0 µg/l) tai kohtalaisen pieni (1,0–1,9 µg/l)

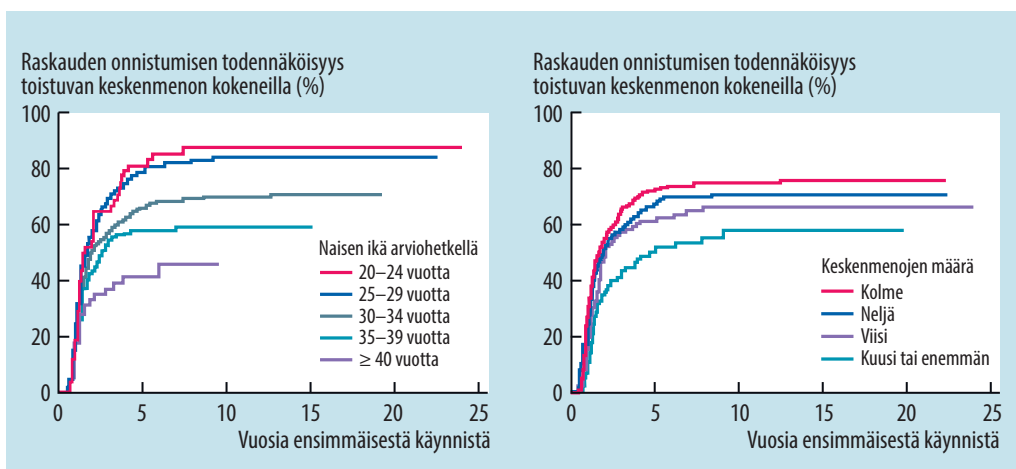
AMH-pitoisuus verrattuna naisiin, joiden AMH-pitoisuus oli normaali ($\geq 2,0$ µg/l) (29). Iästä riippumattoman vähentyneen munarakkulavarannon merkitys keskenmenoissa on siis vielä epäselvä. Siksi munarakkulavarannon arviointia ei suositella perustutkimukseksi toistuvan keskenmenon yhteydessä.

Siittiöiden DNA:n vauriot

Siittiöiden DNA:n vaurioiden on epäilty liittyvän keskenmenoriskin suurentumiseen. Vaurioita voivat aiheuttaa ulkoiset tekijät, kuten tupakointi, ylipaino, tulehdukset, kiveskohjut, kivesten liikalämpöisyys ja tietyt lääkkeet. Haitalliset vaikutukset välittyvät suurelta osin siemennesteen vapaiden happiradikaalien muodostumisen lisääntymisen kautta (30).

Siittiö, jonka DNA on vaurioitunut (KUVA 3), pystyy hedelmöittämään munasolun. Munasolu korjaa lievän siittiöperäisen DNA-vaurion, mutta jos siittiössä on paljon pilkkoutunutta DNA:ta, munasolun korjauskapasiteetti ylittyy ja alkion laatu jää huonoksi. Jos raskaus alkaa, keskenmenon riski on suurentunut (31,32).

Miehillä, joiden puolisoilla oli toistuvia keskenmenoja, havaittiin meta-analyyseissä enemmän siittiöiden DNA:n pilkkoutumista kuin verrokeilla (7). Tutkimuksia ennusteesta tai näyttöä DNA:n vaurioita vähentävistä interventioista ei kuitenkaan juuri ole.



KUVA 4. Raskauden onnistumisen ennuste naisen iän ja keskenmenojen määrän perusteella. Kuva pohjautuu artikkeliin Lund ym. 2012 (11).

Lopuksi

Parit toivovat selityksen löytymistä, syyhyn kohdistuvaa hoitoa ja arviota yksilöllisestä raskauden onnistumisen mahdollisuudestaan. Avuksi ennusteen arvioimiseen suositellaan naisen ikään ja koettujen keskenmenojen määrään perustuvan mallin käyttämistä (**KUVA 4**) (11).

Täsmällistä hoitoa on valitettavan harvoin tarjolla, ja yli puolessa tapauksissa toistuvan

keskenmenon syy jää tuntemattomaksi nykyisillä tutkimusmenetelmillä. Siksi tutkimus uusista näkökulmista, kuten immunologisista mekanismeista sekä siittiö- ja munasolutekijöistä, on tervetullutta. Parit toivovat empaattista kohtaamista raskauden menetyksen aiheuttaman surun keskellä ja tarvitsevat usein psykologista tukea. Lohdullista on, että kolmen keskenmenon jälkeen raskaus onnistuu 60–80 %:lla pareista. ■

HANNA HAUTAMÄKI, LT, osastonlääkäri

HUS, naistentaudit ja synnytykset, lisääntymislääketiede ja Helsingin yliopisto

PIRKKO PEURANPÄÄ, LL, osastonlääkäri

HUS, Hyvinkään sairaala, naistentaudit ja synnytykset ja Helsingin yliopisto

JENNI HEIKKINEN-ELORANTA, LT, osastonlääkäri

HUS, naistentaudit ja synnytykset, perinatologia ja Helsingin yliopisto

AILA TIITINEN, emeritaprofessori, naistentautien ja synnytysten ja gynekologisen endokrinologian erikoislääkäri

Helsingin yliopisto

VASTUUTOIMITTAJA

Hanna Savolainen-Peltonen

SIDONNAISUUDET

Hanna Hautamäki: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Ferring, Gedeon Richter, Merck), luottamustoimet (Suomen Gynekologiyhdistyksen Reproduktiioendokrinologian pientyöryhmä, Suomen Menopausitutkimusseura)

Pirkko Peuranpää: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Gedeon Richter)

Jenni Heikkinen-Eloranta: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Merck Oy)

Aila Tiitinen: Ei sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUTTA

1. Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, ym. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod Open* 2018;2018:hoy004.
2. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Fertil Steril* 2012;98:1103–11.
3. Saravelos SH, Li TC. Unexplained recurrent miscarriage: how can we explain it? *Hum Reprod* 2012;27:1882–6.
4. Hassold T, Hunt P. To err (meiotically) is human: the genesis of human aneuploidy. *Nat Rev Genet* 2001;2:280–91.
5. Rai R, Regan L. Recurrent miscarriage. *Lancet* 2006;368:601–11.
6. Lo W, Rai R, Hameed A, ym. The effect of body mass index on the outcome of pregnancy in women with recurrent miscarriage. *J Family Community Med* 2012;19:167–71.
7. McQueen DB, Zhang J, Robins JC. Sperm DNA fragmentation and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2019;112:54–60.
8. Kamkar N, Ramezani F, Sabbaghian M. The relationship between sperm DNA fragmentation, free radicals and antioxidant capacity with idiopathic repeated pregnancy loss. *Reprod Biol* 2018;18:330–5.
9. Hallamaa M, Jokimaa V. Toistuvien keskenmenojen syiden selvittely. *Suom Lääkäril* 2019;74:2937–40.
10. Varila E, Nikander E. Toistuva keskenmeno. Lääkärin käsikirja 2019. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2019.
11. Lund M, Kamper-Jorgensen M, Nielsen HS, ym. Prognosis for live birth in women with recurrent miscarriage: what is the best measure of success? *Obstet Gynecol* 2012;119:37–43.
12. Rai RS, Regan L, Clifford K, ym. Antiphospholipid antibodies and beta 2-glycoprotein-I in 500 women with recurrent miscarriage: results of a comprehensive screening approach. *Hum Reprod* 1995;10:2001–5.
13. Kirshenbaum M, Orvieto R. Should we offer in vitro fertilization to couples with unexplained recurrent pregnancy loss? *J of Clin Med* 2019;8:2001.
14. Farr SL, Schieve LA, Jamieson DJ. Pregnancy loss among pregnancies conceived through assisted reproductive technology, United States, 1999–2002. *Am J of Epidemiol* 2007;165:1380–8.
15. Macklon NS, Brosens JJ. The human endometrium as a sensor of embryo quality. *Biol Reprod* 2014;91:98.
16. Teklenburg G, Salker M, Heijnen C, ym. The molecular basis of recurrent pregnancy loss: impaired natural embryo selection. *Mol Hum Reprod* 2010;16:886–95.
17. Monti M, Lupoli R, Sosa Fernandez LM, ym. Association of human leukocyte antigen-G 14 bp polymorphism with recurrent pregnancy loss in European countries: a meta-analysis of literature studies. *Fertil Steril* 2019;112:577–85.
18. Kalotra V, Lall M, Verma IC, ym. The HLA-G 14 bp insertion/deletion polymorphism and its association with soluble HLA-G levels in women with recurrent miscarriages. *HLA* 2018;91:167–74.
19. Steinborn A, Varkonyi T, Scharf A, ym. Early detection of decreased soluble HLA-G levels in the maternal circulation predicts the occurrence of preeclampsia and intrauterine growth retardation during further course of pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 2007;57:277–86.
20. Colucci F. The role of KIR and HLA interactions in pregnancy complications. *Immunogenetics* 2017;69:557–65.
21. Meuleman T, van Beelen E, Kaaja RJ, ym. HLA-C antibodies in women with recurrent miscarriage suggests that antibody mediated rejection is one of the mechanisms leading to recurrent miscarriage. *J Reprod Immunol* 2016;116:28–34.
22. Meuleman T, Haasnoot GW, van Lith JM, ym. Paternal HLA-C is a risk factor in unexplained recurrent miscarriage. *Am J Reprod Immunol*, julkaistu verkossa 4.12.2017. DOI:10.1111/aji.12797.
23. Meuleman T, Cohen D, Swings GM, ym. Increased complement C4d deposition at the maternal-fetal interface in unexplained recurrent miscarriage. *J Reprod Immunol* 2016;113:54–60.
24. Magnus MC, Wilcox AJ, Morken NH, ym. Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register based study. *BMJ* 2019;364:l869.
25. Pils S, Promberger R, Springer S, ym. Decreased ovarian reserve predicts inexplicability of recurrent miscarriage? A retrospective analysis. *PLoS One* 2016;11:e0161606.
26. Atasever M, Soyman Z, Demirel E, ym. Diminished ovarian reserve: is it a neglected cause in the assessment of recurrent miscarriage? A cohort study. *Fertil Steril* 2016;105:1236–40.
27. Zarek SM, Mitchell EM, Sjaarda LA, ym. Antimüllerian hormone and pregnancy loss from the Effects of Aspirin in Gestation and Reproduction trial. *Fertil Steril* 2016;105:946–52.
28. Pils S, Stepien N, Kurz C, ym. Does anti-Müllerian hormone predict the outcome of further pregnancies in idiopathic recurrent miscarriage? A retrospective cohort study. *Arch Gynecol Obstet* 2019;299:259–65.
29. Peuranpää P, Hautamäki H, Halttunen-Nieminen M, ym. Low anti-Müllerian hormone level is not a risk factor for early pregnancy loss in IVF/ICSI treatment. *Hum Reprod* 2020;35:504–15.
30. Koskimies Al, Savander M, Ann-Marie N, ym. Siittiöiden DNA:n vauriot ja miehen hedelmättömyys. *Duodecim* 2010;126:2837–42.
31. Simon L, Murphy K, Shamsi MB, ym. Paternal influence of sperm DNA integrity on early embryonic development. *Hum Reprod* 2014;29:2402–12.
32. Borges E, Jr, Zanetti BF, Setti AS, ym. Sperm DNA fragmentation is correlated with poor embryo development, lower implantation rate, and higher miscarriage rate in reproductive cycles of non-male factor infertility. *Fertil Steril* 2019;112:483–90.