

Roosa Kulo

## PIKKUKESKOSTEN KEUHKOFUNKTIO LAPSUUSIÄSSÄ

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Kevätlukukausi 2022

Roosa Kulo

## PIKKUKESKOSTEN KEUHKOFUNKTIO LAPSUUSIÄSSÄ

Kliininen laitos

Kevätlukukausi 2022

Vastuhenkilöt: Kjell Helenius, Varpu Elenius

*Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.*

TURUN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

KULO, ROOSA: Pikkukeskosten keuhkofunktio lapsuusiässä

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 21 s.

Lastentautioppi

Huhtikuu 2022

---

Bronkopulmonaalinen dysplasia (BPD) on keskosena, eli ennen raskausviikkoa 37, syntyneiden lasten yleisin krooninen keuhkosairaus. Se on monitekijäinen ja vaikeasti määriteltävä tauti, joka aiheuttaa lapsen hengitystoiminnan poikkeavuutta, astman kaltaista uloshengitysvaikeutta ja altistaa hengitystieinfektioille. Aiemmat tutkimukset ovat osoittaneet, että keskosilla, etenkin BPD-diagnosoituilla, on riski matalampaan keuhkofunktioon myöhemmin elämässä.

Keskosten keuhkofunktiota oli TYKS Lasten ja Nuorten klinikalla seulottu melko säännönmukaisesti noin kymmenen vuoden ajan ja tämän tutkimuksen aineistona käytettiin TYKS Lasten ja Nuorten klinikalla vuosina 2010–2016 syntyneitä pikkukeskosia, jotka ovat joko syntyneet ennen raskausviikkoa 28 tai joilla on diagnosoitu BPD. Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää keskosten keuhkofunktiota lapsuusiässä ja mahdollisesti identifioida seulonnasta erityisesti hyötyviä alaryhmiä. Lisäksi tavoitteena oli kartoittaa keskosten mahdollista astman yli- ja alidiagnostiikkaa ja yli- ja alihoitoa.

Aineistoon kuuluvien lasten keuhkofunktio oli alentunut keskimäärin noin 10 %. Tarkempaa analyysia varten lapset jaettiin mm. BPD-diagnoosin, syntymäpainon ja syntymäviikkojen mukaisesti alaryhmiin ja erityisesti astman ilmaantuvuudessa oli alaryhmien välillä eroja. Tämän tutkimuksen perusteella keuhkofunktion seulonnoista hyötyisivätkin erityisesti ne keskoset, jotka kotiutuvat sairaalasta lisähapen turvin tai saavat lapsuudessa hengitysvaikeuskohtauksen. Molempien edellä mainittujen tilanteiden merkittävä ennustava tekijä oli BPD-diagnoosi. Tutkimustulokset ovat aiempiin tutkimuksiin verrattuna yhteneviä. Tulevaisuudessa aiheesta kuitenkin tarvitaan lisää tutkimustietoa isommilla aineistoilla juuri keskosten lapsuuden keuhkofunktion ja astman esiintyvyyden luotettavampaa kartoittamista varten.

Avainsanat: keskosuus, bronkopulmonaalinen dysplasia, keuhkofunktio, astma

## Sisällysluettelo

1 JOHDANTO .....	2
2 TUTKIMUSAINEISTO- JA MENETELMÄT .....	3
2.1 Aineisto.....	3
2.2 Raskauden ja synnytyksen tiedot.....	4
2.3 Syntyneen lapsen tiedot.....	4
2.4 Keuhkofunktio lapsuudessa.....	5
2.5 Analyysimenetelmät .....	6
3 TULOKSET .....	6
3.1 Lapsuuden keuhkofunktiokeiden tulokset.....	8
3.2 Bronkopulmonaalisen dysplasian yhteys keuhkofunktioon ja astmaan .....	9
3.3 Syntymäpainon yhteys keuhkofunktioon ja astmaan .....	11
3.4 Syntymäviikkojen yhteys keuhkofunktioon ja astmaan .....	12
3.5 Hengitysvaikeuskohtauksen yhteys keuhkofunktioon ja astmaan .....	14
3.6 Kotiutusvaiheen happilisän yhteys keuhkofunktioon ja astmaan.....	14
4 POHDINTA .....	15
4.1 Keitä kannattaa seuloa? .....	15
4.2 Astman yli- ja alidiagnostiikka ja yli- ja alihoito .....	16
4.3 Tutkimuksen luotettavuus .....	17
5 JOHTOPÄÄTÖKSET.....	17
LÄHDELUETTELO.....	19

# 1 JOHDANTO

Kaikista Suomessa syntyvistä lapsista noin 6 % syntyy keskosena, eli ennen raskausviikkoa 37, ja noin 1 % pikkukeskosena, eli ennen raskausviikkoa 32 tai alle 1500 g painoisena (Tapanainen ja Rajantie, 2016; Terveyskylä.fi, 2019). Erittäin ennen aikaiseksi luokitellaan ennen raskausviikkoa 28 syntyneet lapset ja erittäin pienipainoiseksi syntymäpainoltaan alle 1000 g lapset. Maailmanlaajuisesti on arvioitu, että noin 11 % lapsista syntyy keskosena ja tämän luvun on arvioitu olevan nousussa (Harrison ja Goldenberg, 2016).

Monien synnykseen, raskauteen, ympäristöön ja ravitsemukseen liittyvien tekijöiden on todettu lisäävän ennen aikaisen syntymän riskiä. Näihin kuuluvat mm. monisikiöinen raskaus, äidin ali- tai ylipaino, huonossa hoitotasapainossa oleva krooninen sairaus, päihteiden käyttö ja kohtutulehdus. Valtaosassa synnytyksistä ei kuitenkaan voida identifioida ennen aikaisen synnytyksen aiheuttajaa. (Vogel et al., 2018; Tiitinen, 2021.)

Keskosuuteen liittyvä merkittävä kuolleisuus, joka vaihtelee syntymäviikoista riippuen keskimäärin välillä 7-12 %, mutta hyvin varhaisilla viikoilla syntyneillä se on jopa 30 % (Harrison ja Goldenberg, 2016; Tapanainen ja Rajantie, 2016). Myös sairastuvuuden riski on keskosilla suurempi verrattuna täysiaikaisiin. Esimerkiksi nekrotisoiva enterokoliitti, refluksi, keskosien verkkokalvosairaus, aivoverenvuoto ja keuhkosairauksista keskosien hengitysvaikeusoireyhtymä ja krooninen keuhkosairaus (bronkopulmonaalinen dysplasia, BPD) ovat tyypillisesti keskosilla useammin esiintyviä sairauksia (Kelly, 2006).

Bronkopulmonaalinen dysplasia on yleisin keskosena syntyneiden lasten krooninen keuhkosairaus (Kalikkot Thekkevedu, Guaman ja Shivanna, 2017). Sen taustalla on monta tekijää, joihin kuuluvat esimerkiksi keuhkojen epäkypsyys, tulehdustila ja hengityskonehoidon ja lisähapen keuhkoja vahingoittava vaikutus. Se aiheuttaa lapsen hengitystoiminnan poikkeavuutta ja astman kaltaista uloshengitysvaikeutta sekä altistaa hengitystieinfektioille. Se jaotellaan lievään, keskivaikeaan ja vaikeaan muotoon. Keskivaikean tai vaikean BPD:n esiintyvyys Suomessa on 15-30% ennen raskausviikkoa 30 syntyneissä, eli 0,1-0,15% kaikista vastasyntyneistä (Hallman, 2012).

Aiemmat tutkimukset ovat osoittaneet, että niin pienillä keskosilla kuin BPD:tä sairastavilla lapsillakin on suurentunut riski huonompaan keuhkofunktioon myöhemmin elämässään (Cazzato et al., 2013). Myös todennäköisyys astmalle tai sen kaltaiselle

oireilulle on suurempi (Been *et al.*, 2014). On myös näyttöä, että varsinaisen astman yli- tai alidiagnostiikka on melko yleistä (Caudri *et al.*, 2011). Hoitamattomana sekä myös turhaan hoidettuna astma vaikuttaa negatiivisesti lapsen kasvuun ja kehitykseen.

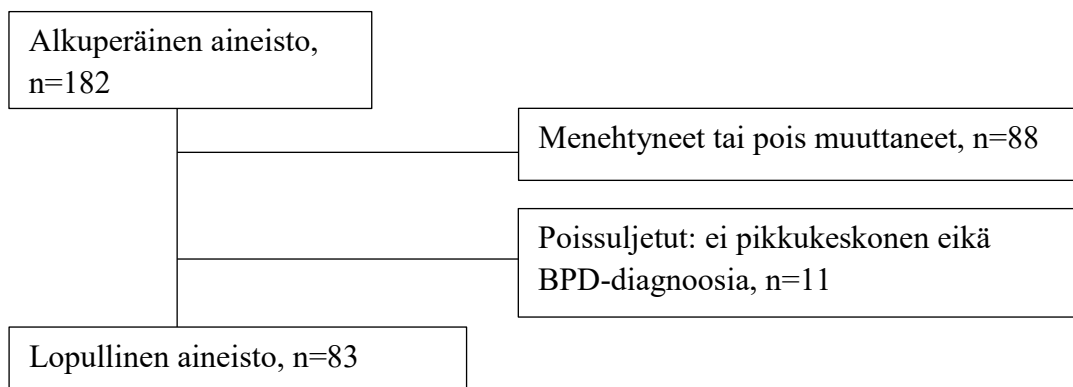
Keskosten keuhkofunktion seulomiseksi oli TYKS Lasten ja Nuorten klinikalla ohjelmoitu melko säännönmukaisesti keuhkofunktio tutkimuksia keskosille, jotka ovat syntyneet ennen raskausviikkoa 30 tai joilla on diagnosoitu BPD. Tutkimukset on pyritty tekemään kouluiän kynnyksellä, jolloin esimerkiksi spirometria onnistuu yleensä riittävän luotettavasti. Tämän tutkimuksen tavoitteena onkin siis kartoittaa pienten keskosten keuhkofunktiota lapsuusiässä ja heidän mahdollisen astman yli- tai alidiagnostiikkaa ja yli- tai alihoitoa. Lisäksi tavoitteena on tunnistaa mahdollisia alaryhmiä, jotka erityisesti hyötyisivät rutiininomaisista keuhkofunktio tutkimuksista.

## **2 TUTKIMUSAINEISTO- JA MENETELMÄT**

### **2.1 Aineisto**

Aineistona käytettiin TYKS Lasten ja Nuorten klinikalla vuosina 2010–2016 syntyneitä keskusia, jotka ovat joko syntyneet ennen raskausviikkoa 28 tai joilla on diagnosoitu BPD. Tämä valikointi tehtiin siksi, että molemmat ryhmät saatiin identifioitua omilla ICD-10 diagnoosikoodeillaan (P07.2 ja P27.1). Haussa hyödynnettiin lisämääreinä myös spirometrian, spirometrian ja bronkodilataation sekä impulssioskillometrian toimenpidekoodeja, mutta niitä ei käytetty potilaiden rajaamiseen. Aineistosta poistettiin Varsinais-Suomen alueelta pois muuttaneet lapset, koska heidän mahdollisista myöhemmistä keuhkofunktio tutkimuksista tai lääkityksistä ei ole varmuutta. Lisäksi aineistosta poistettiin menehtyneet lapset. Analyysivaiheessa aineistoa rajattiin vielä koskemaan vain pikkukeskosia ja myöhemmin syntyneitä, joilla on diagnosoituna BPD. (Kuva 1.)

Kaikki lasten tiedot on kerätty Turun yliopistollisen keskussairaalan Uranus - potilastietojärjestelmästä. Kerättävät tiedot sisälsivät tietoja synnytyksestä, syntyneen lapsen varhaisvaiheen hoidosta ja toimenpiteistä sekä myöhemmin lapsuudessa tehdyistä keuhkofunktio tutkimuksista ja muista lapsuudessa keuhkofunktioon vaikuttavista tekijöistä.



Kuva 1. Aineisto

## 2.2 Raskauden ja synnytyksen tiedot

Synnytykseen liittyvät esitiedot kerättiin synnytyskertomuksesta ja muista potilasteksteistä. Kerättäviä tietoja olivat syntyvän lapsen sukupuoli ja etnisyys, raskausviikot sekä syntymäpaino ja sen keskihajonta. Lisäksi kerättiin tieto äidin mahdollisesta antenataalisen kortikosteroidin saamisesta ja mikäli siitä ei ollut mainintaa, oli oletuksena, ettei sitä ollut käytetty. Etnisyys rajattiin vaihtoehtoihin eurooppalainen, aasialainen, afrikkalainen, amerikkalainen, Lähi-itä ja muu/ei tiedossa.

Syntymäpainon absoluuttisten arvojen lisäksi kerättiin syntymäpainon keskihajonnat potilasteksteistä. Mikäli tästä arvosta ei ollut mainintaa, laskettiin arvo itse lapsen tietojen perusteella. Analyysivaiheessa lapset jaettiin syntymäpainon perusteella alle 800 g, 800–999 g, 1000–1500 g ja yli 1500 g ryhmiin, jotta saatiin mahdollisimman hyvin eroteltua syntymäpainon vaikutus ja minimoitua otoksen rajauksen aiheuttama harha vanhempien lapsien keuhkofunktion.

## 2.3 Syntyneen lapsen tiedot

Syntyneen lapsen sairaalahoidosta kerättiin tiedot surfaktantin, diureetin ja postnataalisen kortikosteroidin käytöstä, hengityskonehoidosta ja lisähapen tarpeesta, valtimotiehyeestä ja sen sulkeutumisesta sekä mahdollisesta BPD diagnoosista.

Varsinaisiksi hengityskonehoidoiksi määriteltiin invasiiviset hengityksen tukimuodot sekä lisäksi NIV-NAVA, eli non-invasiivinen neuraalisesti säädelty hengitystuki, koska näiden käyttöajat olivat selkeästi potilasteksteihin kirjattu. Hengityskonehoidosta kerättiin sen kokonaispituus, mutta sen lisäksi eriteltiin vielä yksinään korkeataajuusrespiraattoritärteen pituus. Aineistosta kerättiin myös tieto

ylipainehengitystuen- tai lisähapentarpeesta raskausviikolla 36, koska se liittyy BPD-diagnoosin määritelmään. Myös lisähapen tarve kotiutumisvaiheessa kirjattiin.

Valtimotiehyeestä kirjattiin tieto sen aukiolosta. Mikäli valtimotiehyt oli jäänyt auki, kerättiin myös sen sulkutapa tai tieto edelleen auki jääneestä valtimotiehyeestä.

BPD-diagnoosi kerättiin kaikilta niiltä, joilla se oli virallisissa diagnooseissa tai siitä oli selkeä maininta potilasteksteissä. Lisäksi kerättiin tieto BPD-diagnoosin vaikeusasteesta. Vaikeusaste on rajattu lievään, keskivaikeaan ja vaikeaan. BPD-diagnoosin vaikeusasteen määrittely on kuitenkin haastavaa ja monien potilaiden kohdalla vaikeusastetta ei ollut määritelty.

## **2.4 Keuhkofunktio lapsuudessa**

Lapsen lapsuudenaikaisista tiedoista kerättiin tiedot mahdollisesti tehdyistä spirometrioista ja impulssioskillometrioista. Myös mahdollinen astmadiagnoosi, allergiat ja astmalääkkeiden käyttö kirjattiin ylös. Lisäksi kerättiin tieto lapsuuden sairaalahoitoa vaatineista hengitysvaikeuskohtauksista.

Sekä spirometrioista että impulssioskillometrioista valittiin ensimmäinen onnistunut yritys ja kirjattiin potilaan ikä sen aikana. Osalla lapsista oli astmalääke käytössä jo ennen ensimmäistä onnistunutta keuhkofunktio tutkimusta.

Spirometrioihin liittyvistä muuttujista kerättiin absoluuttiset FEV1-, FVC- ja FEV1/FVC-arvot. Lisäksi kerättiin näiden prosenttiosuudet ikäluokan viitearvosta ja z-arvot, jotta tulokset olisivat vertailukelpoisia keskenään. Analyysivaiheessa hyödynnettiin tulosten prosenttiosuuksia viitearvoista, koska niille oli annettu numeerinen arvo kaikissa spirometrioissa. Lisäksi kerättiin myös mahdollinen sanallinen arvio bronkodilataatiovasteesta ja spirometrian diagnostisesta tuloksesta.

Impulssioskillometrioista kerätyt arvot sisälsivät R5Hz- ja Xrs 5Hz -arvot, sekä näiden z-arvot. Myös sanallinen arvio bronkodilataatiovasteesta ja impulssioskillometrian diagnostisesta tuloksesta kerättiin, mikäli se oltiin potilasteksteissä mainittu.

Astmadiagnoosit kerättiin potilastekstien perusteella. Astmadiagnoosi kerättiin joko virallisista diagnooseista tai potilastekstistä, mikäli maininta oli selkeä. Kerätyt diagnoosikoodit olivat J45.0 Allerginen astma, J45.1 Ei-allerginen astma ja J45.9 määrittämätön astma.



Astmalääkityksiin liittyvinä tietoina kerättiin käytössä olevat ja joskus käytössä olleet astmalääkkeet. Tiedot lääkityksistä kerättiin ensisijaisesti potilastekstien perusteella. Epäselvissä tapauksissa tarkistettiin tiedot reseptikeskuksesta. Mikäli lapsella oli astmalääkkeisiin edelleen resepti voimassa tai reseptin umpeutumisesta oli niin vähän aikaa, että lääkkeitä todennäköisesti olisi vielä jäljellä, oletettiin astmalääkkeiden olevan käytössä. Lääkkeiden käytöstä kerättiin myös tieto sen käyttötiheydestä. Käyttö jaoteltiin ryhmiin jatkuva, tarvittaessa, aikaisemmin käytetty ja ei koskaan.

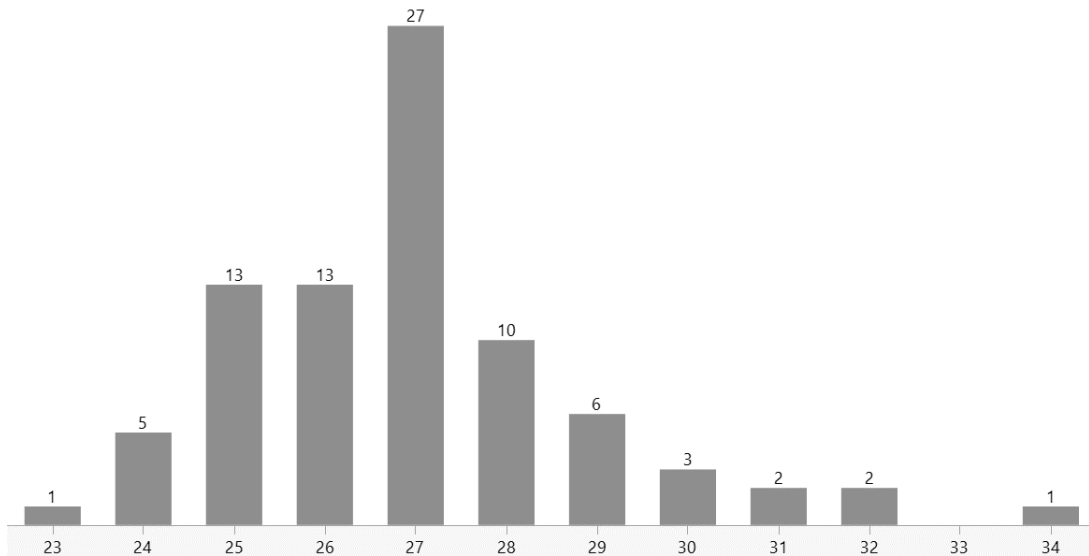
## 2.5 Analyysimenetelmät

Lapsien tunnistetiedot muutettiin tutkimusnumeroiksi ja tutkimusmuuttujat kerättiin Excel-taulukkoon. Koottua dataa analysoitiin JMP Pro 16 -analyysiohjelmalla. Normaalisti jakautuneita numeerisia muuttujia analysoitaessa käytettiin t-testiä, yksisuuntaista ANOVAa tai Welchin testiä muuttujien määrästä ja variansseista riippuen. Normaalisti jakautuneiden muuttujien monivertailussa käytettiin Tukeyn testiä. Mikäli jakauma ei ollut normaalisti jakautunut, käytettiin muuttujien määrästä riippuen Wilcoxon signed rank -testiä, Wilcoxon rank sum -testiä tai Kruskal-Wallis-testiä. Näiden monivertailussa käytettiin Steel-Dwass-testiä. Ei-numeeristen muuttujien analysoinnissa käytettiin khiin neliö -testiä. Mikäli jonkun osajoukon otoskoko oli pienempi kuin viisi, käytettiin Fisherin tarkkaa testiä.

## 3 TULOKSET

Lopulliseen tutkimusaineistoon kuului 83 lasta. Heistä poikia oli 60 % (n=50) ja tyttöjä 40 % (n=33). Etnisyydeltään eurooppalaisia oli 95 % (n=79) ja Lähi-idästä 5 % (n=4). Aineiston raskausviikkojen keskiarvo ja mediaani oli 27+3 (Kuva 2.)

Lasten syntymäpainon mediaani [Q1, Q3] oli 880 [715, 1050] g ja keskiarvo 941 g. Syntymäpainoltaan yli 1500 g, eli pikkukeskosuuden painorajan ylittäviä, oli lapsista 5 % (n=4). Syntymäpainon keskihajonta oli keskiarvoltaan -1,2 [CI 95 % -1.55, -0.92] ja se vaihteli välillä -4,3 – 3,6. Antenataalista kortikosteroidia oli annettu 94 %:ssa (n=78) synnytyksistä. Surfactanttia oli saanut 88 % lapsista (n=73).

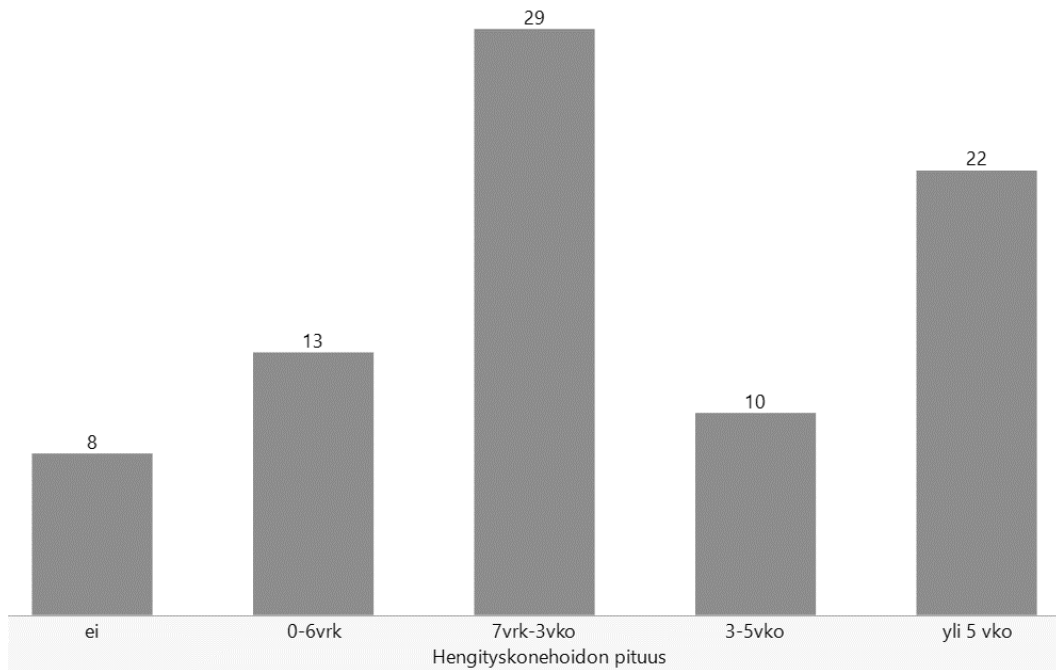


Kuva 2. Aineiston jakauma syntymäviikoittain

Bronkopulmonaalinen dysplasia oli sairaalahoidon yhteydessä diagnosoitu lapsista 78 %:lle (n=65). BPD:n vaikeusaste oli vielä erikseen määritelty heistä 52 %:lle (n=34). Lievä BPD oli 32 %:lla (n=11), keskivaikea 21 %:lla (n=7) ja vaikea 47 %:lla (n=16). Hengityskonehoidon pituus oli määritelty 82 lapsen potilastiedoissa.

Hengityskonehoidon pituuden keskiarvo oli 23 vuorokautta ja mediaani [Q1, Q3] oli 13 [7, 42] vuorokautta. 10 % (n=8) lapsista ei tarvinnut lainkaan hengityskonehoitoa, kun taas pisin hengityskonehoidon tarve oli 120 vuorokautta. Lapsista 29 % (n=24) tarvitsi korkeataajuusrespiraattoria, ja heistä 25 % (n=6) tarvitsi sitä yli kaksi viikkoa. 13 %:lla (n=3) ei ollut määritelty korkeataajuusrespiraattorihoidon tarkkaa pituutta. Kun kokonaishengityskonehoidon pituus jaettiin pienempiin ryhmiin, huomattiin, että sen pituus painottui 7-21 vuorokauden (35 %, n=29) ja yli viiden viikon (27 %, n=22) jaksoihin. (Kuva 3.)

Diureettilääkitystä tarvitsi 36 % (n=30) ja postnataalista kortikosteroidia 8 % (n=7). Hengitystukea vielä raskausviikkoa 36 vastaavalla viikolla tarvitsi 54 % (n=45) lapsista. Kotiutumisvaiheessa ja kotona lisähappea tarvitsi 8 % (n=7) lapsista. Valtimotiehyt oli syntymän jälkeen jäänyt avoimeksi 73 %:lla (n=61). Se suljettiin pääasiassa indometasiinilla (54 %, n=33) tai operoimalla (34 %, n=21). 10 %:lla (n=6) valtimotiehyt jäi avoimeksi sulkuryityksistä huolimatta.



Kuva 3. Hengityskonehoidon pituuden jakautuminen

### 3.1 Lapsuuden keuhkofunktiokokeiden tulokset

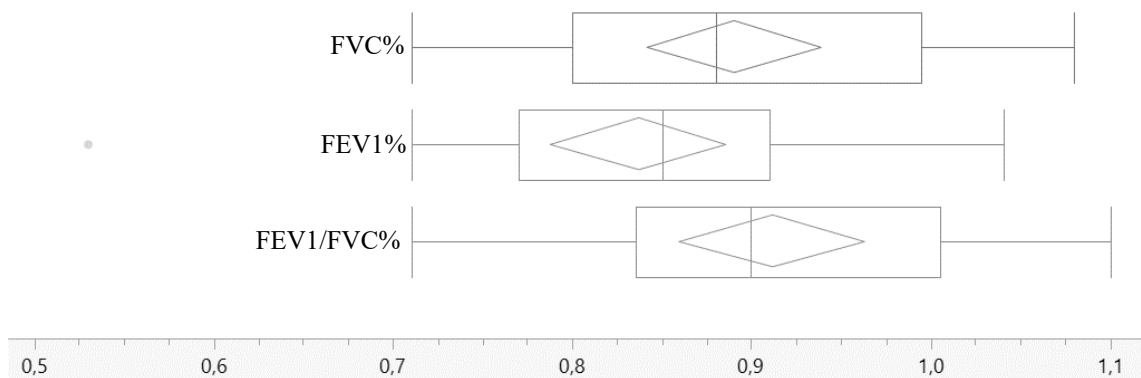
Spirometria oli tehty 25 %:lle (n=21) ja impulssioskillometria oli tehty 6 %:lle (n=5). Lapsista neljälle oli tehty molemmat keuhkofunktiokokeet, joten kokonaisuudessa keuhkofunktiomittauksia oli tehty 27 %:lle (n=22). Hoitoa vaatineita hengitysvaikeuskohtauksia lapsuuden aikana oli kuitenkin ollut lapsista 60 %:lla (n=50). Spirometrioista 81 % (n=17) oli tehty lapsille, joilla oli ollut hengitysvaikeuskohtaus.

Ensimmäinen onnistunut spirometria oli tehty keskimäärin kuuden vuoden iässä. Nuorimmat olivat olleet neljävuotiaita ja vanhin kahdeksan vuotta vanha.

Spirometrioiden vertailussa ikäluokan keskiarvoa kuvaa arvo 1. Tässä aineistossa FVC% oli keskiarvoltaan 0,89 [CI 95 % 0.84, 0.94], FEV1% oli keskiarvoltaan 0,84 [CI 95 % 0.79, 0.89] ja FEV1/FVC% oli keskiarvoltaan 0,91 [CI 95 % 0.86, 0.96]. (Kuva 4.) Aineiston tulokset olivat siis keskimääräistä huonompia (FVC%  $p < 0,0001$ , FEV1%  $p < 0,0001$ , FEV1/FVC%  $p < 0,001$ ). Numeeriset z-arvot olivat kirjattu 29 % (n=6) spirometrioista. Keskiarvoltaan FVC:n z-arvo oli näiden spirometrioiden perusteella -1,81 ja FEV1:n -1,88. Bronkodilataatiovaste oli merkitsevä 19 %:ssa (n=4).

Impulssioskillometria oli tehty lapsille keskimäärin nuoremmissa iässä. Lasten ikä impulssioskillometriaa tehtäessä vaihteli kolmesta kuuteen vuoteen.

Impulssioskillometrioista 60 % (n=3) oli astmalle diagnostisia.



Kuva 4. Aineiston spirometrioiden tulokset

Astma oli diagnosoitu 24 %:lle (n=20) aineiston lapsista, kun keskimäärin lasten astman esiintyvyyttä on noin 8 % (Stern, Pier and Litonjua, 2020). Eniten aineiston lapsille on diagnosoitu ei-allergista astmaa (J45.1) sen osuuden ollessa 65 % (n=13). Diagnooseista 20 % (n=4) oli allergista astmaa (J45.0) ja 15 % (n=3) määrittämätöntä astmaa (J45.9). Astmalääkitys oli käytössä 28 %:lla (n=23) lapsista. Näistä 52 % (n=12) tarvitsi astmalääkettä säännöllisesti, kun taas 48 % (n=11) käytti sitä vain tarvittaessa. Lisäksi aikaisemmin astmalääkettä käyttäneitä oli 22 % (n=18) lapsista. Kaiken kaikkiaan siis 49 %:lla (n=41) oli tutkimushetkellä edelleen astmalääke käytössä tai oli ainakin tehty astmalääkekokeilu oireilun perusteella.

### 3.2 Bronkopulmonaalisen dysplasian yhteys keuhkofunktion ja astmaan

Taulukko 1. Bronkopulmonaalisen dysplasian vaikutus tuloksiin

	<b>BPD-diagnoosi (n=65)</b>	<b>Ei BPD- diagnoosia (n=18)</b>	<b>p-arvo</b>
Raskausviikot, mediaani [Q1, Q3]	27+3 [25+6, 28+2]	27+5 [26+4, 28+2]	0,54
Syntymäpaino, g, mediaani [Q1, Q3]	860 [683, 1020]	1023 [870, 1173]	0,016
Syntymäpainon SD, keskiarvo [CI 95 %]	-1.39 [-1.76, -1,01]	-0.68 [-1.21, -0.16]	0,068
Hengityskonehoidon pituus*, vrk, mediaani [Q1, Q3]	19 [10, 47]	3 [0, 9]	<0,0001
Hengitysvaikeuskohtaus, % (n)	66 % (n=43)	39 % (n=7)	0,037
Spirometria tehty	28 % (n=18)	17 % (n=3)	0,27
- FVC%, keskiarvo, [CI 95 %]	0.88 [0.83, 0.94]	0.92 [0.80, 1.05]	0,57
- FEV1%, keskiarvo, [CI 95 %]	0.83 [0.78, 0.89]	0.87 [0.67, 1.07]	0,57
- FEV1/FVC% keskiarvo, [CI 95 %]	0.91 [0.85, 0.97]	0.90 [0.76, 1.03]	0,82
Astmadiagnoosi	28 % (n=18)	11 % (n=2)	0,12

- Allerginen astma (J45.0)	22 % (n=4)	0,0 %	0,38**
- Ei-allerginen astma (J45.1)	67 % (n=12)	50 % (n=1)	
- Määrittämätön (J45.9)	11 % (n=2)	50 % (n=1)	
Astmalääke käytössä			0,28**
- Jatkuva	17 % (n=11)	6 % (n=1)	
- Tarvittaessa	15 % (n=10)	6 % (n=1)	
- Lääkekokeilu	23 % (n=15)	17 % (n=3)	
- Ei ollenkaan	45 % (n=29)	72 % (n=13)	0,038

\* Yhdeltä puuttui hengityskonehoidon kokonaispituus

\*\* Kuvaa muuttujan vaihtoehtojen jakautumisen eroa BPD-diagnosoitujen ja ei-diagnosoitujen välillä

Kun aineisto jaettiin bronkopulmonaalisen dysplasian diagnoosin perusteella, huomattiin, että syntymäviikkojen mediaani poikkeaa vain kahdella päivällä ryhmien välillä, eikä syntymäviikoissa ollut siis eroa ( $p=0,54$ ). Sen sijaan syntymäpaino oli BPD-diagnoosin saaneilla alhaisempi ( $p=0,016$ ) ja hengityskonehoidon pituus pidempi ( $p<0,0001$ ). Molempien ryhmien syntymäpainon keskihajonnan arvot olivat alentuneita verrattuna nollatasoon. Lisäksi BPD-diagnosoituilla arvot olivat vielä ei-BPD-diagnosoituihinkin verrattuna hieman alhaisemmat ( $p=0,068$ ). BPD-diagnosoitujen ryhmässä myös lapsuuden aikaisia hoitoa vaatineita hengityskohtauksia oli enemmän ( $p=0,037$ ). (Taulukko 1.)

Spirometria oli tehty BPD-diagnosoitujen ryhmässä useammin. Kun verrattiin tuloksia ikäluokan keskimääräiseen tulokseen, olivat BPD-diagnosoitujen keuhkofunktiokokeiden tulokset keskimääräistä huonommat (FVC%  $p=0,0005$ , FEV1%  $p<0,0001$  ja FEV1/FVC%  $p=0,0082$ ). Ei-BPD-diagnosoitujen ryhmässä tulokset eivät poikenneet ikäluokan keskiarvosta (FVC%  $p=0,12$ , FEV1%  $p=0,11$  ja FEV1/FVC%  $p=0,083$ ). Ryhmät eivät eronneet myöskään keskenään toisistaan (FVC%  $p=0,57$ , FEV1%  $p=0,57$  ja FEV1/FVC%  $p=0,82$ ). (Taulukko 1.)

Astmadiagnoosi oli yleisempi BPD-diagnosoitujen ryhmässä. Erityisesti ei-allerginen astma (J45.1) oli prosentuaalisesti huomattavasti yleisempi BPD-diagnoosin saaneilla lapsilla ( $p=0,38$ ). Astmalääkkeen käytön jakautuminen ei kokonaisuudessaan kuitenkaan eronnut ryhmien välillä ( $p=0,28$ ). Ei-BPD-diagnosoituilla lapsilla oli kuitenkin huomattavasti todennäköisempää olla tarvitsematta astmalääkettä tai -lääkekokeilua lapsuutensa aikana ( $p=0,038$ ). (Taulukko 1.)

### 3.3 Syntymäpainon yhteys keuhkofunktioon ja astmaan

Taulukko 2. Syntymäpainon vaikutus tuloksiin

	<b>Alle 800 g (n=30)</b>	<b>800–999 g (n=25)</b>	<b>1000– 1500 g (n=23)</b>	<b>Yli 1500 g (n=5)</b>	<b>p-arvo</b>
Raskausviikot, mediaani, [Q1, Q3]	26+0 [25+1, 27+4]	26+6 [26+1, 27+6]	27+6 [27+3, 29+1]	32+2 [30+2, 33+2]	<0,0001
BPD-diagnoosi, % (n)	93 % (n=28)	76 % (n=19)	57 % (n=13)	100 % (n=5)	0,0088
Hengityskonehoidon pituus*, mediaani [Q1, Q3]	27 [12, 47]	16 [6, 49]	2 [0, 13]	10 [7, 52]	0,0002
Hengitysvaikeuskohtaus	60 % (n=18)	68 % (n=17)	48 % (n=11)	80 % (n=4)	0,44
Spirometria tehty	23 % (n=7)	24 % (n=6)	22 % (n=5)	60 % (n=3)	0,35
- FVC%, keskiarvo [CI 95 %)	0.93 [0.85, 1.02]	0.91 [0.82, 1,00]	0.86 [0.76, 0.96]	0.81 [0.68, 0.94]	0,37
- FEV1%, keskiarvo [CI 95 %)	0.87 [0.80, 0.94]	0.88 [0.80, 0.95]	0.85 [0.76, 0.93]	0.67 [0.56, 0.78]	0,019
- FEV1/FVC%, keskiarvo [CI 95 %)	0.91 [0.82, 0.99]	0.95 [0.86, 1.04]	0.96 [0.86, 1.06]	0.78 [0.65, 0.90]	0,12
Astmadiagnoosi	20 % (n=6)	32 % (n=8)	17 % (n=4)	40 % (n=2)	0,45
- Allerginen astma (J45.0)	0 %	50 % (n=4)	0 %	0 %	0,20**
- Ei-allerginen astma (J45.1)	83 % (n=5)	38 % (n=3)	75 % (n=3)	100 % (n=2)	
- Määrittämätön (J45.9)	17 % (n=1)	13 % (n=1)	25 % (n=1)	0 %	
Astmalääkkeen käyttö					0,38**
- Jatkuva	13 % (n=4)	20 % (n=5)	4 % (n=1)	40 % (n=2)	
- Tarvittaessa	7 % (n=2)	20 % (n=5)	13 % (n=3)	20 % (n=1)	
- Lääkekokeilu	27 % (n=8)	20 % (n=5)	17 % (n=4)	20 % (n=1)	
- Ei ollenkaan	53 % (n=16)	40 % (n=10)	65 % (n=15)	20 % (n=1)	

\* Yhdeltä puuttui hengityskonehoidon kokonaispituus

\*\* Kuvaa muuttujan vaihtoehtojen jakautumisen eroa syntymäpainoluokkien välillä

Kun aineisto jaettiin syntymäpainon mukaisiin ryhmiin, erosivat ryhmien välillä syntymäviikot, BPD-diagnoosin yleisyys ja hengityskonehoidon pituus. Syntymäviikot olivat alle 800 g syntyneiden ryhmässä pienimmät ja yli 1500 g syntyneiden ryhmässä suurimmat ( $p < 0,0001$ ). BPD-diagnoosin ilmaantuvuus väheni syntymäpainon kasvaessa, mutta taas lisääntyi yli 1500 g syntyneiden ryhmässä ( $p = 0,0088$ ). Samankaltainen ilmiö havaittiin hengityskonehoidon pituudessa, joka lyheni syntymäpainon kasvaessa, mutta taas piteni yli 1500 g ryhmässä ( $p = 0,0002$ ). Hengitysvaikeuskohtauksien yleisyydessä ei ollut ryhmien välillä eroa ( $p = 0,44$ ). (Taulukko 2.)

Keuhkofunktiokokeiden tuloksista FEV1% oli alhaisin yli 1500 g syntyneiden ryhmässä verrattuna muihin ryhmiin ( $p = 0,019$ ), mutta muut ryhmät eivät eronneet keskenään toisistaan. Myös muissa keuhkofunktiokokeissa huomattiin yli 1500 g syntyneiden lasten alhaisempi keuhkofunktio verrattuna muihin painoluokkiin. (Taulukko 2.)

Yli 1500 g syntyneiden poikkeavat tulokset selittynevät aineiston rajauksella pikkukeskosiin ja BPD-diagnosoituihin lapsiin, koska sen seurauksena kaikilla otoksen yli 1500 g syntymäpainoisilla lapsilla on BPD-diagnoosi. Kun muut painoluokat eroteltiin vielä BPD-diagnoosin perusteella, huomattiin, että näissä ryhmissä keuhkofunktio BPD-diagnosoitujen ja ei-diagnosoitujen välillä ei eronnut merkitsevästi. Voidaan siis mahdollisesti todeta, että pienipainoisilla keskosilla keuhkofunktio on joka tapauksessa huonontunut, mutta syntymäpainon kasvaessa bronkopulmonaalisen dysplasian merkitys keuhkofunktiolle kasvaa.

Astmediagnoosien määrässä tai tyyppissä ei ollut ryhmien välillä selkeää eroa. Myöskään astmalääkkeen käytön ja syntymäpainon välillä ei huomattu yhteyttä. (Taulukko 2.)

### 3.4 Syntymäviikkojen yhteys keuhkofunktioon ja astmaan

Taulukko 3. Syntymäviikkojen vaikutus tuloksiin

	< 26+0 (n=19)	26+0 – 27+6 (n=38)	≥ 28+0 (n=26)	p-arvo
Syntymäpaino, mediaani [Q1, Q3] g	720 [630, 795]	905 [759, 1025]	1075 [818, 1420]	<0,0001
BPD-diagnoosi	89 % (n=17)	68 % (n=26)	85 % (n=22)	0,17
Hengityskonehoidon pituus*, mediaani [Q1, Q3]	35 [15,56]	13 [4, 34]	10 [1, 16]	0,001
Hengitysvaikeuskohtaus	68 % (n=13)	55 % (n=21)	62 % (n=16)	0,62

Spirometria tehty	32 % (n=6)	18 % (n=7)	31 % (n=8)	0,41
- FVC%, keskiarvo [CI 95 %]	0.96 [0.85, 1.06]	0.90 [0.80, 1,00]	0.83 [0.76, 0.91]	0,089
- FEV1%, keskiarvo [CI 95 %]	0.86 [0.79, 0.93]	0.90 [0.82, 0.97]	0.77 [0.67, 0.87]	0,048
- FEV1/FVC%, keskiarvo [CI 95 %]	0.88 [0.77, 1.00]	0.96 [0.87, 1.05]	0.89 [0.78, 0.99]	0,36
Astmadiagnoosi	32 % (n=6)	24 % (n=9)	19 % (n=5)	0,63
- Allerginen astma (J45.0)	33 % (n=2)	22 % (n=2)	0 %	0,61**
- Ei-allerginen astma (J45.1)	50 % (n=3)	56 % (n=5)	100 % (n=5)	
- Määrittämätön (J45.9)	17 % (n=1)	22 % (n=2)	0 %	
Astmalääkkeen käyttö				0,94**
- Jatkuva	21 % (n=4)	11 % (n=4)	15 % (n=4)	
- Tarvittaessa	11 % (n=2)	13 % (n=5)	15 % (n=4)	
- Lääkekokeilu	16 % (n=3)	24 % (n=9)	23 % (n=6)	
- Ei koskaan	53 % (n=10)	53 % (n=20)	46 % (n=12)	

\* Yhdeltä puuttui hengityskonehoidon kokonaispituus

\*\* Kuvaa muuttujan vaihtoehtojen jakautumisen eroa syntymäviikkoluokkien välillä

Kun aineisto jaettiin ryhmiin syntymäviikkojen perusteella, olivat aikaisemmillä viikoilla syntyneet lapset pienipainoisempia ( $p < 0,0001$ ) ja he tarvitsivat pidempää hengityskonehoitoa ( $p = 0,001$ ). BPD-diagnoosien tai hengitysvaikeuskohtauksien ilmenemisen osuudet eivät eronneet merkitsevästi ryhmien välillä. (Taulukko 3.)

Spirometria oli tehty ryhmissä keskimäärin yhtä usein. Spirometrian tuloksista FEV1% erosi ryhmien välillä merkitsevästi ( $p = 0,048$ ). Tarkempi tarkastelu paljasti, että vain viikkojen 28+0 jälkeen syntyneiden tulos oli huonompi verrattuna viikoilla 26+0 – 27+6 syntyneisiin ( $p = 0,046$ ). Muissa vertailuissa eroja ei ollut. Tätäkin eroa todennäköisesti selittää jo aikaisemmin mainittu aineiston rajaus ja korostunut BPD-diagnoosin merkitys isompina syntyneillä lapsilla. Muissa spirometriamuuttujissa ei ollut ryhmien välillä merkitsevää eroa. Myöskään astmadiagnoosien jakauma tai astmalääkkeiden käyttö ei eronnut ryhmien välillä. (Taulukko 3.)



### **3.5 Hengitysvaikeuskohtauksen yhteys keuhkofunktioon ja astmaan**

Aineiston lapsista 60 %:lla (n=50) oli ollut lapsuuden aikana hoitoa vaatinut hengitysvaikeuskohtaus. Näistä lapsista 40 %:lle (n=20) oli diagnosoitu astma. Niillä lapsilla, joilla ei ollut lapsuuden aikaisia hoitoa vaatineita hengitysvaikeuskohtauksia, ei ollut yhtään astmadiagnoosia. Hengitysvaikeuskohtauksen saaneilla astman esiintyvyys oli siis korkeampi ( $p<0,0001$ ).

Vastaava yhteys huomattiin astmalääkkeiden käytön ja hengitysvaikeuskohtausten välillä ( $p<0,0001$ ). Niillä, joilla ei ollut hengitysvaikeuskohtausta lapsuudessa (n=33) vain yhdellä oli ollut astmalääkekokeilu ja muut eivät olleet ikinä käyttäneet astmalääkettä. Niistä, joilla oli ollut hengitysvaikeuskohtaus (n=50) oli 24 %:lla (n=12) jatkuva astmalääke ja 22 %:lla (n=11) tarvittaessa otettava astmalääke käytössä. Lisäksi 34 %:lla (n=17) oli ollut astmalääke joskus käytössä. Vain 20 % (n=10) ei ollut koskaan käyttänyt astmalääkettä.

Spirometrioista 81 % (n=17) oli tehty hengitysvaikeuskohtauksen saaneille lapsille. Lapsista, joille oli tehty spirometria, 65 %:lla (n=11) oli diagnosoitu astma. Tilastollisesti merkitsevää eroa spirometrian tuloksissa tällä jaottelulla ei kuitenkaan ollut.

### **3.6 Kotiutusvaiheen happilisan yhteys keuhkofunktioon ja astmaan**

Lapsi pyritään vieroittamaan lisähapesta ennen kotiutumista, mutta aina se ei onnistu. Tämän aineiston lapsista 8 % (n=7) oli kotiutunut happilisan kanssa ja heistä neljälle oli myöhemmin lapsuudessa tehty spirometria. Spirometriatuloksista kotihappiryhmän FEV1/FVC% -tulos oli huonompi verrattuna ilman kotihapetta kotiutuneisiin ( $p=0,012$ ). Myös FEV1% -tulos oli huonompi, mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä ( $p=0,055$ ). FVC% ei eronnut ryhmien välillä.

Seitsemästä lisähapella kotiutuneesta lapsesta neljällä oli astmadiagnoosi, kuudella astmalääkitys käytössä ja yhdelle oli tehty astmalääkekokeilu. Astmadiagnoosien jakauma ei eronnut ryhmien välillä, mutta astmalääkkeen tarve oli kotihappiryhmässä yleisempää ( $p=0,0007$ ). Kotihappiryhmän lapsista kaikilla oli myös ollut lapsuudessa hoitoa vaatinut hengitysvaikeuskohtaus ja lapsuudenaikaisen hengitysvaikeuskohtauksen todennäköisyys olikin kotihappiryhmässä suurempi ( $p=0,024$ ).

## 4 POHDINTA

### 4.1 Keitä kannattaa seuloa?

Tämän tutkimuksen perusteella selkein astmaoireilua ja -lääkitystä ennustava tekijä on lapsuudenaikainen hengitysvaikeuskohtaus. Hengitysvaikeuskohtausten ilmaantuvuus ei eronnut syntymäviikoista tai -painosta riippuen, mutta BPD-diagnosoituilla ja lisähapella kotiutuneilla se oli merkittävästi yleisempää. Koska BPD-diagnosi on ennustava tekijä myös kotihapen tarpeelle, voisi etenkin BPD-diagnoosin saaneiden lasten keuhkofunktiota olla jatkossakin hyvä seuloa.

Aikaisemmatkin tutkimukset suosittelivat kaikkien BPD-diagnosoitujen lasten keuhkofunktion seurantaan esimerkiksi juuri spiometrioidilla, vaikka tutkimustietoa aiheesta onkin rajallisesti (Duijts *et al.*, 2020). Spiometrioidia voidaan hyödyntää myös esimerkiksi astmalääkekokeilun tehon arvioinnissa. Astmalääkekokeilun indikaatioihin kuuluu mm. lapsen, etenkin BPD-diagnosoidun, hengitystieoireilu (Cristea *et al.*, 2021). Toisaalta, koska kotihapetta tarvitsevat lapset tarvitsevat useammin sairaalahoitoa ja astmalääkkeitä BPD-diagnosoituihinkin verrattuna (Greenough *et al.*, 2011; DeMauro *et al.*, 2019), voisi seulontojen rajausta pelkästään heihin olla myös hyvä, mutta suppeampi, vaihtoehto.

Syntymäpainon tai -viikkojen perusteella samanlaista rajausta ei voida tehdä, vaikka aineiston isoimmassa syntymäpaino- ja syntymäviikkoluokassa keuhkofunktio tulokset olivat selkeästi alhaisemmat ja astma yleisempää verrattuna muuten melko tasaiseen keuhkofunktioon ja astman ilmaantuvuuteen. Isoimmassa painoluokassa jokaisella lapsella oli BPD ja isoimmassa syntymäviikkoluokassakin BPD-diagnosoitujen lasten merkitys korostui aineiston rajauksesta johtuen. Aiempien tutkimusten perusteella keuhkofunktio on keskosilla yleisesti huonompi, mutta se ei eroa eri syntymäpainoisten keskosten välillä merkittävästi (Gibson *et al.*, 2015; Winck *et al.*, 2016).

Tyksin alueella on aikaisemmin seulottu säännönmukaisesti keskusia, jotka ovat syntyneet ennen raskausviikkoa 30 tai joilla on diagnosoitu BPD. Tällä hetkellä säännönmukaista seulontaa ei ole käytössä ja toistaiseksi aiheesta tarvitaankin lisää tutkimustietoa isoimmilla aineistoilla hoitolinjojen selkeyttämiseksi. Mahdollisesti tulevaisuudessa seulontaa voisikin tämän tutkimuksen perusteella kohdentaa esimerkiksi pelkästään lapsiin, joilla on BPD-diagnosi tai kaikkiin

hengitysvaikeuskohtauksen lapsuudessa saaneisiin keskosena syntyneisiin lapsiin tai lisähapella kotiutuneisiin lapsiin.

## **4.2 Astman yli- ja alidiagnostiikka sekä yli- ja alihoito**

Aiemmat tutkimukset ovat toistuvasti osoittaneet, että sekä BPD-diagnosoituilla että muillakin pikkukeskosilla on taipumusta alhaisempaan keuhkofunktioon ja astmaoireiluun myöhemmin lapsuudessa (Bader et al., 1987; Parat et al., 1995; Koumbourlis et al., 1996; O'Reilly, Sozo ja Harding, 2013; Davidson ja Berkelhamer, 2017). Myös tämän tutkimuksen aineiston lapsilla on lapsuudessa alhaisempi keuhkofunktio ja korkeampi astman esiintyvyys verrattuna täysiaikaisiin ikätovereihin.

Astman yli- ja alidiagnostiikka on lapsilla yleistä, koska hengitystieoireilu on heillä yleistä. Oireet voivat liittyä esimerkiksi hengitystieinfektioon, rasitukseen tai allergiaan. (Jurca et al., 2017; Gaillard et al., 2021.) Astman yli- ja alidiagnostiikan seurauksena on astman yli- ja alihoidon riski etenkin keskosilla merkittävä (Caudri *et al.*, 2011).

Hoitolinjoiden selkeyttämiseksi on esimerkiksi American Thoracic Society julkaissut ohjeistuksen BPD-diagnosoitujen keskosten astmaoireilun hoidosta. Sen mukaan ei ole kannattavaa rutiininomaisesti määrätä astmalääkettä, jos lapsella ei ole hengitystieoireita. Sen sijaan, esimerkiksi pidempiaikainen yskä tai hengityksen vinkuminen ovat indikaatio avaavan ja hoitavan astmalääkkeen kokeilemiselle. Hoidon tehoa on kuitenkin seurattava ja arvioitava, ja lopetettava lääkekokeilu, mikäli siitä ei ole hyötyä. (Cristea et al., 2021.) Lääkityksen tehoa voi kuitenkin olla vaikea seurata, koska on todettu, että vaste bronkodilaattorilääkitykseen on alhaisempi BPD-diagnosoituilla lapsilla, mutta toisaalta, avaava astmalääke myös auttaa yleisesti ottaen huonomman keuhkofunktion aiheuttamaan oireiluun (Duijts et al., 2020; Kim ja Story, 2021; Pérez-Tarazona et al., 2021).

Aineiston astmalääkekokeilujen määrä, sekä melko tasainen astmadiagnoosien ja astmalääkkeen käyttäjien määrä kaikissa alaryhmissä puhuvat sen puolesta, että aineistossa ei olisi suurta ongelmaa yli- tai alidiagnostiikan tai yli- tai alihoidon suhteen. Myös astmalääkitysten painottuminen hengitysvaikeuskohtauksia saaneisiin lapsiin tukee asiaa. Yleisesti ottaen voidaankin olettaa, että astmaoireiluun reagoidaan ja astmalääke aloitetaan rutiininomaisesti tarvittaessa. Lääkekokeilu myös lopetetaan, mikäli se koetaan hyödyttömäksi, tai toisaalta, mikäli lääkekokeilu auttaa oireiluun, annetaan lapselle myös astmadiagnoosi ja lääkitystä jatketaan ja säädetään. Varsinaisia

johtopäätöksiä astman yli- tai alidiagnostiikasta tai yli- tai alihoidosta eri ryhmissä ei kuitenkaan näiden tulosten perusteella voida tehdä, vaan se vaatisi diagnosoimattomien lasten oireilun kartoittamista sekä isommalle aineistolle tehdyt keuhkofunktio tutkimukset mieluiten lääketauon aikana.

### **4.3 Tutkimuksen luotettavuus**

Tämän tutkimuksen aineisto jäi varsin pienesti etenkin keuhkofunktiokokeiden osalta ja jaettaessa aineistoa pienempiin alaryhmiin. Merkitseviä eroja ei siis ryhmien välille monenkaan muuttujan kohdalla saatu vaikka eroja silmämääräisesti saattoikin olla. Lisäksi, koska keuhkofunktiokokeet oli tehty vain melko pienelle osalle kaikista seulontaryhmään varsinaisesti kuuluvista, on mahdollista, että esimerkiksi keuhkofunktiokokeisiin olisi valikoitunut keskimäärin huonomman keuhkofunktion omaavia, ja sen vuoksi oireilevia, lapsia ja tutkimusten ulkopuolelle olisi jäänyt paremman keuhkofunktion omaavia lapsia.

On myös huomioitava, että toisin kuin aikuisilla, niin lapsilla astmalääkitys voidaan joutua aloittamaan jo niin varhaisessa vaiheessa, ettei onnistuneita keuhkofunktiokokeita pystytä tekemään ennen lääkkeen aloitusta. Myöskään lääketaukojen pitäminen lapsilla ei ole välttämättä yhtä mielekäästä. Siksi tämänkin tutkimuksen tuloksia voi vääristää esimerkiksi se, että tässä tutkimuksessa ei huomioitu lasten mahdollista astmalääkkeiden käyttöä tai käyttötaukoa ensimmäisen onnistuneen keuhkofunktiokokeen aikana. Myöskään astmalääkkeen käytön lopettamisen syytä ei tässä tutkimuksessa ole eroteltu. Se olisi voinut olla hyödyllistä, jotta olisi saatu identifioitua esimerkiksi ne, jotka eivät saaneet lääkkeestä ollenkaan apua ja ne, jotka hyötyivät siitä, mutta myöhemmin pärjäsivät ilmankin sitä.

Aikaisempiin tutkimuksiin verrattuna tämän tutkimuksen tulokset vaikuttavat kuitenkin yhteneviltä, joten pienestä aineistosta huolimatta tuloksia voidaan pitää melko luotettavina ja ainakin suuntaa antavina.

## **5 JOHTOPÄÄTÖKSET**

Vaikka sekä pikkukeskosilla että BPD-diagnosoiduilla lapsilla on keskimäärin ikätovereita huonompi keuhkofunktio, kannattaisi keuhkofunktion rutiininomaista seurantaa jatkossa kohdentaa erityisesti niihin entisiin keskosiin, joilla on ollut BPD-

diagnoosi, tai hieman suppeammin niihin entisiin keskosiin, jotka ovat kotiutuneet lisähapen kanssa tai saavat lapsuuden aikana hengitysvaikeuskohtauksen.

## LÄHDELUETTELO

- Bader, D. *et al.* (1987) “Childhood sequelae of infant lung disease: exercise and pulmonary function abnormalities after bronchopulmonary dysplasia,” *The Journal of pediatrics*, 110(5), pp. 693–699. doi:10.1016/S0022-3476(87)80004-5.
- Been, J. v. *et al.* (2014) “Preterm Birth and Childhood Wheezing Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis,” *PLOS Medicine*, 11(1), p. e1001596. doi:10.1371/JOURNAL.PMED.1001596.
- Caudri, D. *et al.* (2011) “Asthma symptoms and medication in the PIAMA birth cohort: Evidence for under and overtreatment,” *Pediatric Allergy and Immunology*, 22(7), pp. 652–659. doi:10.1111/J.1399-3038.2011.01193.X.
- Cazzato, S. *et al.* (2013) “Lung function outcome at school age in very low birth weight children,” *Pediatric Pulmonology*, 48(8), pp. 830–837. doi:10.1002/PPUL.22676.
- Cristea, A.I. *et al.* (2021) “Outpatient Respiratory Management of Infants, Children, and Adolescents with Post-Prematurity Respiratory Disease: An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline,” <https://doi.org/10.1164/rccm.202110-2269ST>, 204(12), pp. E115–E133. doi:10.1164/RCCM.202110-2269ST.
- Davidson, L.M. and Berkelhamer, S.K. (2017) “Bronchopulmonary Dysplasia: Chronic Lung Disease of Infancy and Long-Term Pulmonary Outcomes,” *Journal of Clinical Medicine 2017, Vol. 6, Page 4*, 6(1), p. 4. doi:10.3390/JCM6010004.
- DeMauro, S.B. *et al.* (2019) “Home oxygen and 2-year outcomes of preterm infants with bronchopulmonary dysplasia,” *Pediatrics*, 143(5). doi:10.1542/PEDS.2018-2956/77065.
- Duijts, L. *et al.* (2020) “European Respiratory Society guideline on long-term management of children with bronchopulmonary dysplasia,” *European Respiratory Journal*, 55(1). doi:10.1183/13993003.00788-2019.
- Gaillard, E.A. *et al.* (2021) “European Respiratory Society clinical practice guidelines for the diagnosis of asthma in children aged 5–16 years,” *European Respiratory Journal*, 58(5). doi:10.1183/13993003.04173-2020.

- Gibson, A.M. *et al.* (2015) “Lung function in adult survivors of very low birth weight, with and without bronchopulmonary dysplasia,” *Pediatric pulmonology*, 50(10), pp. 987–994. doi:10.1002/PPUL.23093.
- Greenough, A. *et al.* (2011) “Respiratory morbidity, healthcare utilisation and cost of care at school age related to home oxygen status,” *European Journal of Pediatrics*, 170(8), pp. 969–975. doi:10.1007/S00431-010-1381-6.
- Hallman, M. (2012) “Keskosten hengitysvaikeudet - uudet haasteet,” *Suomalainen aikakauskirja Duodecim*, 128(24), pp. 2529–2536.
- Harrison, M.S. and Goldenberg, R.L. (2016) “Global burden of prematurity,” *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 21(2), pp. 74–79. doi:10.1016/J.SINY.2015.12.007.
- Jurca, M. *et al.* (2017) “Prevalence of cough throughout childhood: A cohort study,” *PloS one*, 12(5). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0177485.
- Kalikkot Thekkeveedu, R., Guaman, M.C. and Shivanna, B. (2017) “Bronchopulmonary dysplasia: A review of pathogenesis and pathophysiology,” *Respiratory Medicine*, 132, pp. 170–177. doi:10.1016/J.RMED.2017.10.014.
- Kelly, M.M. (2006) “The Basics of Prematurity,” *Journal of Pediatric Health Care*, 20(4), pp. 238–244. doi:10.1016/J.PEDHC.2006.01.001.
- Kim, J.S. and Story, R.E. (2021) “Bronchodilators,” *Allergy and Asthma: Practical Diagnosis and Management: Second Edition*, pp. 585–598. doi:10.1007/978-3-319-30835-7\_38.
- Koumbourlis, A.C. *et al.* (1996) “Longitudinal Follow-Up of Lung Function From Childhood to Adolescence in Prematurely Born Patients With Neonatal Chronic Lung Disease,” *Pediatric Pulmonology*, 21, pp. 28–34. doi:10.1002/(SICI)1099-0496(199601)21:1.
- O’Reilly, M., Sozo, F. and Harding, R. (2013) “Impact of preterm birth and bronchopulmonary dysplasia on the developing lung: long-term consequences for respiratory health,” *Clinical and experimental pharmacology & physiology*, 40(11), pp. 765–773. doi:10.1111/1440-1681.12068.

Parat, S. *et al.* (1995) “Long-term pulmonary functional outcome of bronchopulmonary dysplasia and premature birth,” *Pediatric pulmonology*, 20(5), pp. 289–296. doi:10.1002/PPUL.1950200506.

Pérez-Tarazona, S. *et al.* (2021) “Respiratory outcomes of ‘new’ bronchopulmonary dysplasia in adolescents: A multicenter study,” *Pediatric Pulmonology*, 56(5), pp. 1205–1214. doi:10.1002/PPUL.25226.

Stern, J., Pier, J. and Litonjua, A.A. (2020) “Asthma epidemiology and risk factors,” *Seminars in Immunopathology*, 42(1), pp. 5–15. doi:10.1007/S00281-020-00785-1/FIGURES/2.

Tapananainen, P. and Rajantie, J. (2016) “Vastasyntyneiden ongelmat, Lastentaudit Kustannus Oy Duodecim, Ita00008 (007.001).”

*Terveyskylä.fi* (2019) *Terveyskylä.fi*. Available at: <https://www.terveyskyla.fi/lastentalo/tietoa-lasten-sairauksista/keskosena-kotiin> (Accessed: February 15, 2022).

Tiitinen, A. (2021) “Ennenaikainen synnytys,” *Terveyskirjasto.fi* [Preprint].

Vogel, J.P. *et al.* (2018) “The global epidemiology of preterm birth,” *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*. Bailliere Tindall Ltd, pp. 3–12. doi:10.1016/j.bpobgyn.2018.04.003.

Winck, A.D. *et al.* (2016) “Growth, lung function, and physical activity in schoolchildren who were very-low-birth-weight preterm infants,” *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 42(4), pp. 254–260. doi:10.1590/S1806-37562015000000159.