TURUN YLIOPISTO

VUOSINA 1958-1959 TURUN YLIOPISTOLLISEN KESKUSSAIRAALAN VASTASYNTYNEIDEN OSASTOLLA HOIDETTUJEN KESKOSTEN PITKÄAIKAISENNUSTE

REKISTERIPOHJAINEN KOHORTTITUTKIMUS

Lääketieteellinen tiedekunta

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Laatija:

LK Veera Timonen

Vastuuhenkilöt:

Prof. Liisa Lehtonen, LT Kjell Helenius

03.03.2023

Turku

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

TURUN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

TIMONEN VEERA: Vuosina 1958–1959 Turun yliopistollisen keskussairaalan vastasyntyneiden osastolla hoidettujen keskosten pitkäaikaisennuste. Rekisteripohjainen kohorttitutkimus.

Vastuuhenkilöt: Prof. Liisa Lehtonen ja LT Kjell Helenius

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 23 s, 1 liites.
Lastentaudit
Maaliskuu 2023

Keskosella tarkoitetaan ennen raskausviikkoa 37 tai alle 2500 g:n painoisena syntynyttä lasta. Suomessa vuosittain noin 5–6 % lapsista syntyy keskosena. Neonatologia eli vastasyntyneiden tehohoito eriytyi omaksi erikoisalakseen vasta 1970-luvulla. Samoihin aikoihin keskosten hoito otti suuria kehitysaskeileita muun muassa uusien hengitystukihoitojen, äitien kortikosteroidihoidon sekä keskosten surfanktanttihoidon myötä. Ennen tätä keskosten hoito oli hyvin rajoitettua. Keskoshoidon kehittymisen jälkeen keskosten kuolleisuus vähentyi merkittävästi. Pienipainoisuus ja keskosuus on vahvasti liitetty lisääntyneeseen sairastavuuteen ja kuolleisuuteen isoissa kohorttitutkimuksissa. Tässä tutkimuksessa oli tarkoituksena selvittää vuosina 1958 ja 1959 Turun yliopistollisessa keskussairaalassa hoidettujen keskosten pitkäaikaisennustetta yli 60 vuoden ajalta, syntymästä aina vuoteen 2022 asti.

Tutkimuksen aineisto koostui Tyks Lasten ja nuorten klinikan vastasyntyneiden teho-osastolla vuosina 1958–1959 hoidetuista keskosista sekä samoina vuosina täysiaikaisena syntyneistä lapsista, jotka toimivat tutkimuksen verrokkeina. Tutkittavien paperisista ja sähköisistä potilasasiakirjoista dokumentoitiin varhaistiedot sekä tutkimuksen muuttujiksi määritetyt tautidiagnoosit ja sosiaaliset tekijät. Muuttujien avulla saatiin analysoitua keskosten ja verrokkien kuolleisuutta, sairastavuutta sekä sosiaalista ennustetta.

Tutkimuksen tulokset osottautuivat keskosten osalta paremmiksi, mitä tutkimuksen hypoteesina oli ajateltu. Keskosilla esiintyi muutamia tautidiagnooseja ennemmän kuin verrokeilla, esimerkiksi astmaa ja verenpainetautia. Pääasiassa keskoset elivät kuitenkin yhtä pitkään, kouluttautuivat yhtä pitkälle sekä sairastivat yhtä vähän kuin täysiaikaisena syntyneet verrokit. Tutkimuksen keskoset ovat syntyneet ennen keskoshoidon kehittymistä, joten sen ajan hoidoilla vain vahvimmat ja terveimmät jäivät henkiin tai saavuttivat aikuisiän. Tämä on varmasti yksi merkittävä syy, miksi ei suuria eroja keskosten ja verrokkien välillä esiintynyt. Vaikka tutkimuksen aineisto oli pieni, eikä sen vuoksi voida tehdä suoria johtopäätöksiä koko keskospopulaatioon, antaa tämä tutkimus kuitenkin poikkeavan pitkän seuranta-aikansa vuoksi ainutlaatuista tietoa 1950-luvun loppupuolella hoidettujen keskosten pitkäaikaisennusteesta täydentäen näin aiempaa tutkimustietoa.

Avainsanat: keskonen, ennenaikaisuus, neonatologia, pitkäaikaisennuste

SISÄLLYS

1. JOHDANTO 5
1.1. Keskosuuden määritelmä 5
1.2. Keskosuuden hoito 5
1.3. Keskosuuden pitkäaikaisennuste 6
1.4. Tutkimuksen tarkoitus 6
2. AINEISTO JA MENETELMÄT 8
2.1. Aineisto 8
2.2. Tiedonkeruu 8
2.3. Muuttujat 9
2.4. Eettisyys 10
3. TULOKSET 11
3.1. Varhaistiedot 11
3.2. Kuolleisuus 12
3.3. Lääketieteellinen pitkäaikaisennuste 12
3.4. Sosiaalinen pitkäaikaisennuste 13
4. POHDINTA 15
4.1. Tutkimuksen tulokset 15
4.2. Tutkimuksen rajoitteet ja vahvuudet 19
4.3. Keskosuus ennen ja nyt 19
4.4. Keskosten pitkäaikaisennusteesta 20

LÄHTEET 21
LIITTEET
Liite 1. ICD-koodit 25

Johdanto

1.1 Keskosuuden määritelmä

Keskosella tarkoitetaan ennen raskausviikkoa 37 tai alle 2500 g:n painoisena syntynyttä lasta. Keskosuus voidaan jaotella syntymäviikoittain seuraavalla tavalla: *extremely preterm* (ennen raskausviikkoa 28 syntyneet), *very preterm* (raskausviikoilla 28–32 syntyneet) ja *moderate to late preterm* (raskausviikoilla 32–36 syntyneet) [1]. Suomessa kliinisessä työssä jaotteluna käytetään usein jakoa keskosiin ja pikkukeskosiin. Tehohoitoa tarvitsevat erityisesti nämä pikkukeskosiksi kutsutut ennen raskausviikkoa 32 ja alle 1500 g:n painoisina syntyneet lapset.

Vuonna 2021 Suomessa syntyi 49,726 lasta, joista ennenaikaisesti syntyi 2,912. Näin ollen vuonna 2021 5,9 % lapsista syntyi ennenaikaisesti. [2] Vuonna 1987 ennenaikaisia synnytyksiä oli Suomessa 5,2 % [3]. Tämän aikaisempia tietoja ei ole rekistereissä saatavilla. Ennenaikaisten synnytysten määrä maailmalla vaihtelee maiden välillä 5–18 %. Kehittyneimmissä maissa prosenttiosuudet ovat pienemmät mahdollisesti paremman terveydenhuoltojärjestelmän ja raskaudenseurannan vuoksi.

Keskosuuden etiologiana voivat olla muun muassa monisikiöraskaudet, infektiot sekä odottavan äidin diabetes tai korkea verenpaine. Usein keskosuudelle ei kuitenkaan saada osoitettua selkeää syytä. Myös perimällä on todettu olevan vaikutusta keskosena syntymiseen. [1, 4]

1.2 Keskosuuden hoito

Sikiön kehityksessä tapahtuu paljon vielä viimeisillä raskausviikoilla. Esimerkiksi keuhkoissa keuhkorakkuloiden kehittyminen sekä aivojen kasvu ja poimuuntuminen ovat vielä keskosena syntyneellä lapsella kesken. Myös esimerkiksi iho, verkkokalvot ja munuaiset ovat keskosella epäkypsiä. Keskosten hoidossa keskiössä ovat näiden vielä keskeneräisten ja epäkypsien elimien ja elintoimintojen kypsytteleminen sekä niiden toiminnan tukeminen. [5]

Neonatologia eli vastasyntyneiden tehohoito eriytyi omaksi suppeaksi erikoisalakseen 1970-luvulla. Lisäksi alettiin panostaa aiempaa enemmän resursseja keskosten hoitoon ja tieteelliseen tutkimukseen. Muutosten myötä keskosten hoito otti suuria kehitysaskeleita 1970- ja 1980-luvuilla. Näihin aikoihin otettiin käyttöön muun muassa odottavien äitien kortikosteroidihoito sekä keskosten surfanktanttihoito [6, 7]. Lisäksi keskosten hengitystukihoidot kehittyivät valtavasti. Nämä hoitomuodot ovat tärkeitä keskosen

epäkypsille keuhkoille ja hengitystoiminnoille. Viime vuosikymmenenä on kehityksen jatkuessa otettu huomioon myös varhaisen ihokontaktin ja perhekeskeisyyden hyödyt keskosten sairaalahoidossa [5].

Keskoshoidon kehittymisen jälkeen keskosten kuolleisuus on vähentynyt. Nykyisillä hoidoilla tehohoitoa vaativista pikkukeskosista aikuisikään selviää kehittyneissä maissa 85–90 % [8].

Tässä tutkimuksessa tutkittiin 1950-luvun lopulla syntyneitä keskosia. 1950–1960-luvuilla keskosten hoito oli vielä hyvin rajoitettua. Hoitona olivat muun muassa lämmönsäätely kuvöösin avulla, äidinmaito, jonka lisänä annettiin lehmänmaitoa, K-vitamiini, penisilliini, sokeriliuos nesteytyksenä sekä verenvaihdot Rh-immunisaatioissa. Ennen 1950-lukua keskosten kehittymättömiä keuhkoja ja hengitysvaikeuksia oli ollut tapana hoitaa runsaalla lisähapella, kunnes todettiin runsaan hapen haitat muun muassa retinopatiaan sekä keuhkokudoksen traumojen suhteen. Hetkeksi lisähapen anto lopetettiin kokonaan (noin 1950-luvun lopulla), mikä toi mukanaan keskosten lisääntynyttä kuolleisuutta hengitysvajauksiin. Myöhemmin lisähapen hyödyt ja haitat opittiin tiedostamaan ja lisähapen tarkka annostelu otettiin käyttöön. [5, 9, tutkimuksen oma aineisto]

1.3 Keskosuuden pitkäaikaisennuste

Pienipainoisuus ja keskosuus on isoissa kohorttitutkimuksissa vahvasti liitetty lisääntyneeseen sairastavuuteen ja kuolleisuuteen [10, 11]. Keskosuuteen liitettyjä kroonisia sairauksia ovat muun muassa astma, CP-oireyhtymä ja epilepsia.

Tutkimuksia keskosten pitkäaikaisennusteesta tehdään koko ajan lisää. Suuria kohorttitutkimuksia on tehty tähän mennessä muuan muassa Pohjoismaissa, Kanadassa ja Australiassa. Suomessa aihetta on tutkittu runsaasti esimerkiksi Helsinki Study of Very Low Birth Weight Adults -tutkimusryhmässä [12]. Pienipainoisuuden ja keskosuuden pitkäaikaisennustetta tutkii tällä hetkellä myös PIPARI-tutkimus, jossa seurataan vuosina 2001–2006 Suomessa syntyneitä pikkukeskosia [13].

1.4 Tutkimuksen tarkoitus

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää vuosina 1958 ja 1959 Turun yliopistollisessa keskussairaalassa hoidettujen keskosten pitkäaikaisennustetta yli 60 vuoden ajalta, syntymästä aina tähän päivään saakka. Tarkoituksena oli Turun yliopistollisen keskussairaalan arkiston ja potilastietojärjestelmän potilasasiakirjojen avulla selvittää ja analysoida keskosten

varhaistiedot, sairastavuus ja kuolleisuus verrattuna samoina vuosina syntyneisiin täysiaikaisiin lapsiin. Lisäksi tarkoituksena oli selvittää keskosten sosiaalista ennustetta, esimerkiksi siviilisäädyn, koulutuksen sekä työelämässä olon kautta. Aiemmissa tutkimuksissa on liitetty keskosuuteen erilaisia kroonisia sairauksia sekä sosiaalisia ennusteita, kuten pidättyväisempää persoonallisuutta, alempaa koulutustasoa ja pienempää lapsilukua. Tässä tutkimuksessa haluttiin selvittää, eroaako tämän keskosotannan eliniän, pitkäaikaissairauksien ja sosiaalisen elämän ennuste täysiaikaisena syntyneiden verrokkien ennusteesta.

Tutkimuksen hypoteesina oli, että keskosten joukossa esiintyisi enemmän tutkimuksen lääketieteellisinä muuttujina toimivia tautidiagnooseja, kuten epilepsiaa tai astmaa. Hypoteesina oli myös, että keskosten sosiaalisissa muuttujissa esiintyisi eroa täysiaikaisena syntyneisiin verrattuna.

2 Aineisto ja menetelmät

2.1 Aineisto

Tutkimusaineisto koostui Tyks Lasten ja nuorten klinikan vastasyntyneiden teho-osastolla vuosina 1958–1959 hoidetuista keskosista (syntymäpaino alle 2500 g tai arvioidut raskausviikot alle 37). Vertailuryhmään poimittiin Auria Tiedepalvelun avulla satunnaisesti joukko samana vuonna, samassa sairaalassa syntyneitä täysiaikaisia lapsia. Poikkeavan kehitysennusteen vuoksi tutkimuksesta poissuljettiin lapset, joilla oli kliinisesti todettu merkittäviä synnynnäisiä epämuodostumia tai kromosomipoikkeavuuksia. Tutkimuksen aloitusmateriaalina toimi vastasyntyneiden teho-osaston arkistoidut potilasasiakirjat vuosilta 1958–1959. Potilasasiakirjoissa oli kirjattuna syntymäajat ja -mitat ja vanhempien ilmoittama nimi keskoselle sekä kuvia lapsista. Lisäksi osasta oli arkistoituna ensimmäisen vuoden kontrollikäynnin kuulumiset, mitat sekä kuvat.

Tutkittavien myöhemmät tiedot kerättiin sairauskertomustiedoista henkilötunnusten avulla. Henkilötunnukset tulivat Suomeen käyttöön vasta vuonna 1967, joten tutkittavien henkilötunnukset selvitettiin lasten nimien avulla. Henkilötunnusten ja nimien avulla löydettiin vanhoja paperisia potilasasiakirjoja, osasta aina vuoteen 2011 asti. Vuosien 2011–2022 potilasasiakirjat etsittiin Turun yliopistollisen keskussairaalan potilastietojärjestelmä Uranuksesta sähköisesti. Tutkimuksen kokonaisaineistona toimivat kaikki tutkittavista löydetyt paperiset ja sähköiset potilasasiakirjat vuosilta 1958–2022. Potilasasiakirjoja löytyi yhteensä 65 keskoselta ja 60 verrokilta.

2.2 Tiedonkeruu

Tutkimuksen tiedonkeruu tapahtui vuosina 2020–2022. Ensin paperiset potilasasiakirjat käsiteltiin fyysisesti Tiedepalvelun arkistossa, jonne tutkittavista löydetyt asiakirjat oli toimitettu. Osasta tutkittavista paperisia potilasasiakirjoja löytyi runsaammin, aina vuoteen 2011 asti ja osasta löytyi vain potilasasiakirja keskoshoitojaksosta. Asiakirjoista kerättiin tutkimuksen muuttujiksi valitut diagnoosit sekä sosiaaliset tekijät. Tutkimuksen diagnoosien dokumentoimista helpottamaan määritettiin muuttujina toimivista diagnooseista taulukko *ICD-8* (1977–1986), *ICD-9* (1987–1995) ja *ICD-10* (1996 alkaen) koodien perusteella. (Liite 1)

Kun paperiset potilasasiakirjat tutkittavista oli käsitelty ja muuttujat dokumentoitu, siirryttiin potilastietojärjestelmä Uranukseen käsittelemään tutkittavien sähköisiä potilasasiakirjoja. Potilastietojärjestelmästä dokumentoitiin mahdolliset diagnoosit ja sosiaaliset tekijät vuosilta 2011–2022.

Keväällä 2022 kaikki tutkimuksen data oli dokumentoitu. Kaikista tutkittavista ei löytynyt potilasasiakirjoja aikuisikään asti. Tutkittaville asetettiin tässä vaiheessa potilasasiakirjojen löytymisen perusteella tutkimuksen sisäänottokriteeriksi vähintään 30 vuoden seuranta-aika. Näin ollen aineistossa oli lopulta 19 keskosta ja 34 verrokkia. Verrokeista viisi osoittautui potilasasiakirjojen perusteella keskosiksi, joko syntymäviikkojensa tai syntymäpainonsa mukaan, joten heidät siirrettiin keskosten otosjoukkoon. Lopulta keskosia oli aineistossa 24 ja verrokkeja 29.

2.3 Muuttujat

Tutkittavien asiakirjoista dokumentoitiin taustatiedot, kuten syntymämitat (pituus ja paino), mahdolliset mitat myöhemmiltä ajoilta sekä tutkittavien äitien iät synnytyksen aikana. Lisäksi keskosilta laskettiin arvioidut raskausviikot syntymähetkellä äidin viimeisten kuukautisten mukaan, jos viimeisimmät kuukautiset olivat synnytysasiakirjoissa mainittuna. Myös yksöis-, kaksois- ja kolmoisraskaudet dokumentoitiin.

Tutkimuksen tulosmuuttujat jaettiin lääketieteellisiin sekä sosiaalisiin muuttujiin. Lääketieteellisinä muuttujina toimivat kuolleisuus ja kirjallisuudesta poimitut diagnoosit, joita keskosuuteen on tutkimuksissa saatettu liittää. Lääketieteellisiä muuttujia olivat seuraavat diagnoosiryhmät: astma, COPD, CP-oireyhtymä, epilepsia, sokeus, kuurous, masennus ja muut mielenterveyden sairaudet sekä diabetes ja verenpainetauti. Lisäksi diagnoosit mahdollisista sydän- ja munuaissairauksista dokumentoitiin.

Lääketieteellisten muuttujien lisäksi tutkimuksessa seurattiin keskosten ja vertailuryhmän sosiaalisia pitkäaikaisennusteita. Muuttujina tutkimukseen valittiin tupakointi, siviilisääty ja kognitiota karkeasti mittaamaan koulutustaso sekä työelämässä olo. Lisäksi tutkittavien naisten raskauksien ja synnytysten lukumäärät dokumentoitiin.

2.4 Eettisyys

Tutkimukselle myönnettiin Varsinais-Suomen Sairaanhoitopiirin tutkimuslupa (tutkimusnumero T46/2021). Eettisen toimikunnan hyväksyntää ei tarvittu voimassa olevan tutkimuslainsäädännön mukaisesti. Tutkittaviin ei oltu tutkimuksen aikana missään vaiheessa henkilökohtaisesti yhteydessä, vaan tutkimuksen muuttujat kerättiin tutkittavista paperisten ja sähköisten potilasasiakirjojen avulla. Tutkimuksesta ei aiheutunut hyötyä eikä haittaa tutkittaville. Tutkimusta aloittaessa tiedostettiin jo, että tutkimuksessa saaduista tuloksista ei voida pienen otoskoon sekä potilasasiakirjojen vaihtelevan saatavuuden vuoksi tehdä johtopäätöksiä keskosten pitkäaikaisennusteesta koko keskospopulaatiossa. Tästä tutkimuksesta voivat kuitenkin aiheesta kiinnostuneet, esimerkiksi keskosten parissa työskentelevät ammattilaiset, saada mielenkiintoista lisätietoa keskosten hoidosta Turun yliopistollisessa sairaalassa 1950-luvulla sekä siihen aikaan hoidettujen lasten pitkäaikaisennusteesta.

3 Tulokset

3.1 Varhaistiedot

Keskosista 13 (54 %) oli naisia ja 11 (46 %) miehiä. Verrokeista 11 (38 %) oli naisia ja 18 (62 %) miehiä. (Taulukko 1)

Keskosten (n = 19) syntymäpituuden mediaani oli 42 cm ja interkvartaaliväli (Q1, Q3) 41, 44 cm. Keskosten syntymäpituuden pienin arvo oli 39 cm ja suurin 48 cm. Verrokeista vain neljällä oli syntymäpituus ilmoitettuna asiakirjoissa. Mediaaniksi saatiin 52 cm (Q1, Q3: 50, 54 cm). Pienin pituus verrokeissa oli 50 cm ja suurin 54 cm. Jokaisesta tutkittavasta keskosesta (n = 24) oli syntymäpaino ilmoitettuna asiakirjoissa. Keskosten syntymäpainon keskiarvo oli 1790 g (SD 367,4). Pienin keskonen painoi syntyessään vain 1280 g ja painavin keskonen painoi 2690 g. Verrokeista myös useasta (n = 24) oli syntymäpaino kirjattuna asiakirjoihin. Keskiarvoksi saatiin 3532 g (SD 459,3). Pienin täysiaikaisena syntynyt painoi 2550 g ja suurin 4500 g. (Taulukko 1)

Osasta (n= 9) keskosesta oli asiakirjoissa arvioitu raskausviikot syntymähetkellä. Osasta (n=7) viikot saatiin laskettua, sillä äidin viimeisimmät kuukautiset oli mainittuna asiakirjoissa. Keskosten raskausviikkojen keskiarvo oli 33,7 (SD 2,0). Raskausviikkojen pienin arvo oli 29 ja suurin 36. (Taulukko 1)

Taulukko 1. Varhaistiedot.

	KESKOSET	TÄYSIAIKAISET
Sukupuoli, n (%)		
Nainen	13 (54)	11 (38)
Mies	11 (46)	18 (62)
Syntymävuosi, n (%)		
1958	19 (79)	20 (69)
1959	5 (21)	9 (31)
Syntymämitat		
Paino, g, mean (SD)	1790 (367.4)	3532 (459.3)
Pituus, cm, median (Q1, Q3)	42 (41, 44)	52 (50, 54)
Raskausviikot, mean (SD)	33,7 (2.0)	-
Äidin ikä vuosina, mean (SD)	27.9 (6.5)	28.0 (6.6)
Monikkoraskaudet, n (%)		
Yksöset	14 (58)	26 (90)
Kaksoset	10 (42)	0
Kolmoset	0	0
Ei tietoa	0	3 (10)

3.2 Kuolleisuus

Kummassakin ryhmässä elossa olevia tutkittavia oli 79 % seurantavuoteen 2022 mennessä. Molemmissa ryhmissä kahdelta puuttuivat henkilötunnukset, joten heidän elossa olostaan ei saatu tietoa. (Taulukko 2)

Menehtyneiden keskosten eliniän mediaani oli 56 vuotta (Q1, Q3: 56, 58). Menehtyneiden verrokkien eliniän mediaani oli 49 vuotta (Q1, Q3: 48, 55). Vain kahdella menehtyneellä oli ilmoitettuna kuolinsyy. Kuolinsyyt olivat määrittämätön keuhkokuume ja määrittämätön haimasyöpä. (Taulukko 2)

3.3 Lääketieteellinen pitkäaikaisennuste

Tutkittavien seuranta-ajan mediaani oli keskosilla 61,5 vuotta (Q1, Q3: 53, 63) ja verrokeilla 60 vuotta (Q1, Q3: 50, 62). (Taulukko 2)

Keskosilla astmadiagnooseja esiintyi neljällä (17 %) ja verrokeilla kolmella (10 %) tutkittavalla. COPD:n diagnoosia ei esiintynyt kummassakaan ryhmässä. (Taulukko 2)

CP-oireyhtymää, sokeutta tai epilepsiaa ei esiintynyt kummassakaan tutkimusryhmässä. Kuurouteen tai kuulonheikkouteen liittyvän diagnoosin oli saanut yksi (4 %) keskonen. (Taulukko 2)

Masennusdiagnoosia esiintyi keskosten joukossa kolmella (13 %) ja verrokeilla viidellä (17 %) tutkittavalla. Muita mielenterveyshäiriödiagnooseja esiintyi keskosilla kahdella (8 %) ja verrokeilla kahdella (7 %) tutkittavalla. Diagnooseja oli yleistynyt ahdistushäiriö, paniikkihäiriö sekä skitsoaffektiivinen häiriö. (Taulukko 2)

Tyypin 2 diabetes -diagnoosia esiintyi keskosten ryhmässä yhdellä (4 %) tutkittavalla. Täysiaikaisena syntyneiden joukossa esiintyi tyypin 1 diabetes -diagnoosi kahdella (7 %) tutkittavalla. (Taulukko 2)

Verenpainetaudin diagnoosin oli saanut keskosista kuusi (25 %) ja verrokeista viisi (17 %) tutkittavaa. Yhdellä täysiaikaisena syntyneellä lapsella oli ensimmäisen elinvuoden aikana todettu aortan koarktaatio. Muita vaskulaari- tai sydänsairauksia ei esiintynyt kummassakaan ryhmässä. Myöskään munuaissairauksien diagnooseja ei esiintynyt. (Taulukko 2)

Taulukko 2. Lääketieteelliset muuttujat.

	KESKOSET n= 24	TÄYSIAIKAISET n= 29
Seuranta-aika vuosina, median (Q1, Q3)	61.5 (53, 63)	60 (49.5, 62)
Elossa, n (%)	19 (79)	23 (79)
Ei tietoa, n (%)	2 (8)	2 (7)
Menehtyneet, n (%)	3 (13)	4 (14)
Elinikä, median (Q1, Q3)	56 (56, 58)	49 (48, 55)
Diagnoosit, n (%)		
Astma	4 (17)	3 (10)
COPD	0	0
CP-oireyhtymä	0	0
Sokeus	0	0
Kuurous	1 (4)	0
Epilepsia	0	0
Masennus	3 (13)	5 (17)
Muu mielenterveys	2 (8)	2 (7)
Diabetes	1 (4)	2 (7)
Verenpainetauti	6 (25)	5 (17)
Muu vaskulaari	0	1 (3)
Munuaistauti	0	0

3.4 Sosiaalinen pitkäaikaisennuste

Keskosista 7 (29 %) ja verrokeista 5 (17 %) tupakoi. (Taulukko 3)

Keskosista naimisissa tai avoliitossa oli 17 (71 %) tutkittavaa. Verrokeista naimisissa tai avoliitossa oli 16 (55 %) tutkittavaa. (Taulukko 3)

Keskosnaisista (n=13) yhdeksän (69 %) ja verrokkinaisista (n=11) yhdeksän (82 %) oli synnyttänyt. Lapsiluvun keskiarvo keskosnaisten joukossa oli 1,3 (SD 1,2) ja verrokeilla 1,4 (SD 0,7). Synnyttämättömiä naisia oli keskosissa kolme (23 %) ja verrokeissa yksi (9 %). (Taulukko 3)

Kuusi (25 %) keskosta ja viisi (17 %) verrokkia oli asiakirjoissa mainitun ammatin mukaan opiskellut yliopistossa tai korkeakoulussa. Koulutuksensa perus- tai ammattikouluun jättäneitä oli keskosissa kahdeksan (33 %) ja verrokeissa kymmenen (34 %). (Taulukko 3)

Työelämässä keskosia oli asiakirjojen mukaan ainakin kuusi (25 %) ja verrokkeja seitsemän (24 %). Eläkkeellä olevia keskosia oli neljä (17 %) ja verrokkeja seitsemän (24 %). Työttömiä oli keskosten joukossa kaksi (8 %), verrokeissa ei yhtään. (Taulukko 3)

Taulukko 3. Sosiaaliset muuttujat

	KESKOSET	TÄYSIAIKAISET
Tupakka, n (%)		
Kyllä	7 (29)	5 (17)
Ei	8 (33)	12 (41)
Ei tietoa	9 (38)	12 (41)
Naimisissa/avoliitossa, n (%)	17 (71)	16 (55)
Naiset, n	13	11
Synnyttänyt, n (%)	9 (69)	9 (82)
Ei synnyttänyt, n (%)	3 (23)	1 (9)
Ei tietoa, n (%)	1 (8)	1 (9)
Koulutus		
Peruskoulu/ammattikoulu, n (%)	8 (33)	10 (34)
Opistotaso, n (%)	2 (8)	3 (10)
Yliopisto/korkeakoulu, n (%)	6 (25)	5 (17)
Ei tietoa, n (%)	8 (33)	11 (38)
Työelämä		
Työelämässä, n (%)	6 (25)	7 (24)
Sairaseläke/eläke, n (%)	4 (17)	7 (24)
Työtön, n (%)	2 (8)	0
Ei tietoa, n (%)	12 (50)	15 (52)

4 Pohdinta

4.1 Tutkimuksen tulokset

Tämän tutkimuksen 1950-luvun loppupuolella syntyneet keskoset osoittautuivat tutkimuksen tulosten perusteella suhteellisen terveiksi. Esimerkiksi masennusdiagnooseja esiintyi verrokeilla enemmän kuin keskosilla. Myös muut pitkäaikaissairauksien diagnoosit jäivät keskosilla vähäisiksi. Tutkimuksessa keskoset olivat asiakirjoista kerättyjen tietojen mukaan korkeakoulutetuimpia kuin verrokit. Suuria eroja tulosmuuttujissa ei näkynyt myöskään työelämän tasolla. Näin ollen tutkimuksen tulokset olivat keskosten osalta paljon parempia, mitä hypoteesina ajateltiin. Tuloksia tarkastellessa on tietysti huomioitava tutkimuksen pieni otoskoko, niin keskosten kuin täysiaikaisena syntyneiden ryhmissä, mikä voi osaltaan vääristää tuloksia. Toisaalta suuret erot tulisivat selkeästi esille jo näinkin pienessä aineistossa. Lisäksi on hyvä muistaa, että 1950-luvulla henkiin jääneet keskoset olivat suhteellisen isoja ja kypsiä keskosia, sillä kaikkein pienimmät ja hauraimmat eivät jääneet 1950-luvun hoitokeinoilla yleensä henkiin tai ainakaan selvinneet aikuisikään saakka. Tämä tekijä osaltaan tekee varmasti tuloksista positiivisemmat.

Kuolleisuudessa ei esiintynyt eroa tutkittavien ryhmien välillä. Aiemmin tehdyissä suurissa kohorttitutkimuksissa keskosuuteen on liitetty suurempaa kuolleisuutta. Esimerkiksi Casey Crumpin ja hänen työryhmänsä kohorttitutkimuksessa seurattiin Ruotsissa vuosina 1973–2015 syntyneitä 4,296,814 yksilöä ja heidän kuolleisuuttansa vuoteen 2017 asti. Maksimiseurantaiäksi tuli näin jopa 45 vuotta. Keskosena syntyneet jaoteltiin ryhmiin syntymäviikkojen mukaan seuraavasti: viikot 22–27, viikot 28–33 ja viikot 34–36. Tutkimuksessa todettiin, että kuolleisuus oli käänteisesti verrattavissa syntymäviikkoihin. Näin ollen, mitä pienemmät raskausviikot olivat syntyessä, sen suurempi oli kuolleisuus aina aikuisuuteen saakka. [14] Osassa tutkimuksista keskosten kuolleisuus on todettu olevan jopa 30–50 % suurempi, mitä täysiaikaisena syntyneillä. [11] Yhdessä pienemmässä kohorttitutkimuksessa seurattiin Ruotsissa 1915–1929 vuosina syntyneitä 12,564 yksilöä, niin kutsuttua Uppsala-kohorttia. Tutkimuksessa vertailtiin alle raskausviikolla 37 syntyneiden kuolleisuutta täysiaikaisena syntyneiden kuolleisuuteen sekä kuolleisuutta eri painoluokkien välillä (alle 3000 g, 3000–4000 g ja yli 4000 g/SGA, AGA, LGA). Tutkimuksessa ei saatu osoitettua selvää yhteyttä ennenaikaisen syntymän ja korkeamman kuolleisuuden välille. [15] Huomioitavaa on, että tutkimuksessa seurattiin keskosia, jotka syntyivät ennen neonatologian kehityksen aikakautta, aivan kuten tämän tutkimuksen keskoset. Voiko tutkimusten

samankaltaisten tulosten taustalla olla niin sanottu selviytyjien harha? Vain vahvimmat ja terveimmät keskoset jäivät henkiin sen ajan hoitokeinoilla, ja siksi ei suurta eroa kuolleisuudessa nähdä verrattuna täysiaikaisena syntyneisiin.

Tämän tutkimuksen keskosilla esiintyi enemmän astmadiagnooseja kuin verrokeilla. Keskosuuteen on liitetty suurempi riski lapsuuden astmaoireilulle, mutta aikuisuudesta ja myöhemmästä astmariskistä on vielä vähän tutkittua tietoa. Yhdessä Ruotsin väestöä tutkivassa kohorttitutkimuksessa seurattiin keskosuuden yhteyttä lääkärin kirjoittamiin astmalääkeresepteihin nuorilla aikuisilla (25–35-vuotiaat). Tutkimuksessa todettiin, että alle 27-viikkoisena syntyneillä oli 2,4 kertaa suurempi riski astmaan kuin täysiaikaisena syntyneillä. Raskausviikoilla 27–37 syntyneillä ei todettu samanlaista yhteyttä astmariskiin. [16] Toisessa, vuonna 2018 julkaistussa, tutkimuksessa selvitettiin vuosina 1985–1989 keskosena syntyneiden keuhkofunktiota aikuisiällä spirometriatutkimusten avulla. Tutkimuksessa todettiin, että keskosuus oli yhteydessä heikompaan keuhkofunktioon aikuisiällä, lähinnä merkittävästi kuitenkin vain pikkukeskosena syntyneillä. [17] Tämän tutkimuksen keskoset ovat syntyneet ennen keskosten hengitystukihoitojen kehittymistä. Heidän keuhkonsa ovat mahdollisesti olleet keskosten keuhkoiksi poikkeuksellisen vahvat ja terveet, sillä he ovat selviytyneet aikuisikään asti 1950-luvun hoidolla. Suurempaan hengityselinsairauksien, kuten astman ja COPD:n, riskiin on yleisesti liitetty keskosten keuhkojen kehittymättömyys, mutta myös keskosten krooninen keuhkosairaus eli bronkopulmonaalinen dysplasia (BPD). Niin sanottu vanha BPD (julkaistu vuonna 1967), perustui sen ajan keskosten varsin alkukantaisiin hengitystukihoitoihin ja runsaaseen lisähapen antoon. Hoidot aiheuttivat vakavia traumoja keskosten keuhkoihin. [18] Tämän tutkimuksen keskosia ei hoidettu potilasasiakirjojen mukaan runsaalla lisähapella, mikä selittää miksi heillä ei BPD:tä tai COPD:tä esiintynyt. Tutkimuksessa esiin tulleet astmadiagnoosit kertovat keskosena syntyneiden keuhkojen kypsymättömyydestä ja sen aiheuttamasta alttiudesta astmaoireilulle myöhemmällä iällä.

Tässä tutkimuksessa ei esiintynyt epilepsiaa, CP-oireyhtymää eikä sokeutta. Sekä epilepsia että CP-oireyhtymä on aiemmissa tutkimuksissa liitetty keskosuuteen [19, 20, 21]. Molemmissa ajatellaan taustalla olevan aivojen kehittymättömyys syntymän hetkellä sekä sen vuoksi lisääntynyt aivojen haavoittuvuus ensimmäisinä elinvuosina. Aiemmissa tutkimuksissa keskosiin on liitetty myös erilaisia näön ja kuulon heikkenemisiä sekä kuuroutta ja sokeutta [21]. Runsas happihoito menneinä aikoina oli yksi erittäin vahva riskitekijä retinopatiaan ja

myöhemmän näkövamman kehittymiselle. Tämän tutkimuksen keskoset eivät saaneet runsasta lisähappea, minkä vuoksi heillä ei esiintynyt näön heikkenemistä tai sokeutta.

Tässä tutkimuksessa verrokeilla esiintyi enemmän masennusta kuin keskosilla. Tutkimuksissa keskosuuteen on kuitenkin liitetty suurempi masennusriski [21, 22, 23]. Myös muutamia muita mielenterveysdiagnooseja on tutkimuksissa tavattu enemmän keskosilla kuin täysiaikaisena syntyneillä. Näitä diagnooseja ovat muun muassa bipolaarihäiriö, syömishäiriöt, nonaffektiivinen psykoosi [22, 23, 24]. Varhainen iho-iho-kontakti, kenguruhoito sekä vanhempien mukana olo jo heti keskosen ensipäivistä lähtien ovat yksiä keskoshoidon kehittymisen virstanpylväitä. On todettu, että edellä mainituilla keinoilla on saatu positiivisia vaikutuksia äidin ja lapsen vuorovaikutussuhteeseen sekä keskosen ja äidin mielenterveyteen [25]. 1950-luvulla vanhemmat eivät päässeet näkemään keskosvauvaa osastohoitojakson aikana. Vaikka keskosille muodostui tämän vuoksi pitkä separaatio vanhemmistaan, se ei näkynyt tämän tutkimusten keskosten myöhemmissä mielenterveysdiagnooseissa.

Tämän tutkimuksen keskosilla esiintyi tyypin 2 diabetesta enemmän kuin verrokeilla. Vuonna 2011 julkaistussa kohorttitutkimuksessa seurattiin vuosina 1973–1979 syntyneitä lapsia ja heille kirjoitettuja diabeteslääkereseptejä nuoruusiässä (25–37-vuotiaat). Tutkittavista 27,953 oli syntynyt ennen raskausviikkoa 37. Tutkimus osoitti, että kaikilla alle 37-viikkoisena syntyneillä oli hieman kohonnut riski tyypin 2 diabetekselle. [26] Toisessa tutkimuksessa seurattiin vuosina 1950–1956 syntyneitä keskosia ja heidän syntymäpainoaan sekä -viikkojaan ja niiden yhteyttä tyypin 2 diabetes -diagnoosiin. Tutkimuksessa todettiin myös, että syntymäpaino ja -viikot ovat käänteisesti yhteydessä tyypin 2 diabetes -riskiin. [27] Millä voisin selittyä keskosten suurentunut tyypin 2 diabetes -riski? Hovi ja hänen työryhmänsä tutkivat 2007 julkaistussa tutkimuksessa pienipainoisena (alle 1500 g) syntyneiden insuliiniherkkyyttä ja glukoosin sietokykyä nuoruusiässä (18–27-vuotiaat). Tutkimuksessa todettiin, että pienipainoisena syntyneillä on enemmän alentunutta insuliiniherkkyyttä sekä glukoosinsietokykyä. [28] Edellä mainitut sokeriaineenvaihdunnanhäiriöt ovat itsessään riskitekijöitä tyypin 2 diabetekselle, mikä selittäisi tässäkin tutkimuksessa esiintyneet diabetesdiagnoosit keskosten joukossa.

Verenpainetautia esiintyi keskosten joukossa enemmän kuin verrokeilla. Useassa aiemmassa tutkimuksessa keskosuuteen on liitetty suurempi riski kohonneelle verenpaineelle [29, 30]. On kuitenkin huomioitava, että näiden tutkimusten tulokset on saatu verenpaineiden

kertamittausten perusteella, joten tulokset eivät välttämättä kerro koko kuvaa kohonneen verenpaineen riskistä. Yhdessä tutkimuksessa tutkittiin kohonneen verenpaineen riskiä hieman laajemmin, sillä siinä seurattiin keskosten (alle raskausviikolla 37 syntyneiden) nuoruusiässä (25–37-vuotiaat) saamia verenpainelääkereseptejä. Tutkimuksessa todettiin, että verenpainelääkereseptejä kirjoitettiin keskosille enemmän ja, että keskosuus todella on riskitekijä korkeammalle verenpaineelle. [31] Tutkimuksissa on todettu, että keskosuudella ei ole kuitenkaan merkittävää yhteyttä muihin sydänsairauksiin, esimerkiksi sepelvaltimotautiin tai sydäninfarktikuolemiin [32, 33]. Munuaissairauksiin, kuten krooniseen munuaisten vajaatoimintaa, keskosilla on todettu olevan hieman suurentunut riski [24]. Edellä mainittuja diagnooseja ei tässä tutkimuksessa esiintynyt.

Keskosten joukossa tupakointia esiintyi enemmän kuin verrokeilla. Tutkimuksissa on todettu, että keskosilla esiintyy yleisesti vähemmän riskikäyttäytymistä, kuten tupakointia, kuin täysiaikaisena syntyneillä [24]. Nykyään keskosen, varsinkin BPD-diagnoosin saaneen keskosen, vanhemmille informoidaan tarkemmin tupakoinnin riskit. Myös yleistä tupakkavalistusta on ainakin pyritty parantamaan. 1950-luvulla ei tupakoinnin riskejä vielä tarkkaan tiedetty ja tupakointi oli paljon yleisempää, mikä voisi osaltaan selittää tämän tutkimuksen usean keskosen tupakointia.

Tutkimuksen keskoset olivat suurin osa joko naimisissa tai avoliitossa. Samankaltaisia tuloksia oli saanut myös Saigal tutkimuksessaan, jossa seurattiin pikkukeskosten onnistunutta aikuistumista [34]. Tutkimuksen yhtenä tulosmuuttujana oli siviilisääty, jossa ei todettu eroa keskosten tai täysiaikaisena syntyneiden välillä. Yleisesti tutkimuksissa on todettu keskosilla enemmän pidättäytyneempää persoonallisuutta, mutta ainakaan tämän tutkimuksen keskosilla se ei merkittävästi näy siviilisäädyssä tai parisuhteiden muodostamisessa.
Keskosten myöhempi perheen perustaminen ja lasten hankinta on myös yksi kiinnostava muuttuja, jota muutamassa kohorttitutkimuksessa on seurattu. Tässä tutkimuksessa ero nähdään lähinnä siinä, että keskosnaisista suurempi osa oli lapsettomia kuin verrokeilla. Aiemmissa tutkimuksissa on todettu, että keskosena syntyneillä naisilla on vähemmän omia lapsia [21, 35]. Tutkimuksia on tosin tehty vain maksimissaan 28–37-ikävuoteen asti, joten ei voida vielä olla varmoja siitä, että hankkivatko keskosnaiset lapsensa vain vasta myöhemmällä iällä.

Tämän tutkimuksen keskosissa oli enemmän korkeakoulutettuja kuin verrokeissa. Saigal totesi vuonna 2006 julkaistussa tutkimuksessaan, että keskosten ja täysiaikaisena syntyneiden

välillä ei nähdä eroa koulutustasoissa [34]. Osassa tutkimuksessa on taas todettu, että varsinkin pikkukeskosilla nähdään muita alempaa koulutustasoa [21]. Koulutustason alhaisuuteen voi liittyä keskosilla välillä todettavat oppimisvaikeudet, jotka voivat vaikeuttaa opintoja ja niihin hakeutumista. Tämän tutkimuksen keskosilla ei luultavasti esiintynyt oppimisvaikeuksia tai mikäli esiintyi, eivät ne vaikuttaneet keskosten kouluttautumistasoon. Tässä tutkimuksessa saatiin suhteellisen tasaisia tuloksia työelämään liittyvissä tulosmuuttujissa. Poikkeavuutta esiintyi lähinnä työttömyystasolla, keskosilla työttömyyttä esiintyi enemmän. Aiemmissa tutkimuksissa ei ole todettu suurta eroa keskosten ja täysiaikaisena syntyneiden työttömyystasossa [21, 34].

4.2 Tutkimuksen rajoitteet ja vahvuudet

Tämän tutkimuksen rajoitteena oli sen pieni aineisto, jonka vuoksi tilastollisesti merkitseviä tuloksia ei saatu. Suppean aineiston vuoksi saatuja tuloksia ei voida johtaa suoraan koko keskospopulaatioon. Tutkimuksen rajoitteena oli myös vaihteleva saatavuus tutkittavien henkilötunnuksista ja potilasasiakirjoista, mikä kavensi aineistoa lisää.

Tämän tutkimuksen vahvuuksia ovat varsin hyvin potilasasiakirjoihin dokumentoidut taustatiedot sekä poikkeuksellisen pitkä seuranta-aika. Yli 45-vuoden seuranta-ajan tutkimuksia on julkaistu vasta hyvin vähän, joten tämä tutkimus täydentää jo olemassa olevaa tutkimustietoa. Kattavien taustatietojen sekä pitkän seuranta-ajan avulla oli tutkimuksessa mahdollista analysoida keskosten alkuvaiheen hoidon piirteitä sekä seurata osaa näistä lapsista lähes koko aktiivisen työiän ajan.

4.3 Keskosuus ennen ja nyt

Keskosuus 1950-luvun loppupuolella oli hyvin erilaista kuin nyt 2020-luvulla. Keskoshoito oli rajoittunutta, sillä omaa erikoisalaa ja sen mukana tuomia tutkimustietoja ei ollut vielä ennen 1970-lukua saatavilla. Keskoshoidosta uupui vielä tuohon aikaan muun muassa sinivalohoito, hengityskonehoito sekä ylipainehengityshoito (CPAP), surfanktantti- sekä äidin kortikosteroidihoito sekä kenguruhoito. Mielenkiintoista oli kuitenkin huomata monia hoidollisia samankaltaisuuksia nykyaikaan, muun muassa kofeiinin käyttö, K-vitamiinin anto, lämmönsäätelyn tukeminen, tarkka seuranta esimerkiksi ruumiinlämmöstä, äidin- ja lehmänmaitomääristä, ulostus- ja virtsauskerroista. Lisäksi asiakirjojen mukaan 1950-luvun lopulla oli nykyaikanakin käytettyjä tutkimuksia, kuten EKG-rekisteröintiä sekä bilirubiinin mittausta. Tutkimusten tulosten analysointi ja hoito taasen ei ollut vielä tämän päivän tasolla.

Tutkimuksen keskosten laajemmassa kontekstissa oli myös yhtäläisyyksiä nykytilanteeseen. Vuosina 1957–1958 riehui pandemia, ”aasialaiseksi” nimetty influenssa, jonka osa äideistä oli sairastanut raskausaikana. Vuosien 2020–2022 aikana Covid-19-pandemia johti joissakin raskauksissa keskossynnytyksiin, sillä äidin vakavan sairastumisen takia jouduttiin päätymään ennenaikaiseen keisarileikkaukseen. Potilasasiakirjoissa nousi esille myös sodan läheisyys, ja anamneeseissa olikin usein mainittuna sodassa menehtyneet perheenjäsenet. Sosiaaliset olot, kuten asumisolot, olivat yleisesti huomattavasti heikommat nykypäivään verrattuna. Lääkärit olivat huolellisesti kirjanneet anamneesiin perheen sosiaalisen tilanteen, asunnon koon sekä asujien lukumäärän.

4.4 Keskosten pitkäaikaisennusteesta

Koko ajan enemmän ja enemmän tiedostetaan keskosuuden pitkäaikaisennustetta. Tutkimuksia tulee lisää ja niissä on aina vain pidemmät seuranta-ajat. Esimerkiksi keskosten vanhuusajan ennusteesta ei ole vielä juurikaan julkaistu tutkimuksia. Myös hoidot kehittyvät jatkuvasti, joten juuri sen hetken hoitoja saaville keskosille ei ole antaa täysin varmaa pitkäaikaisennustearvioita. Muutamissa pitkäaikaissairauksissa keskosuus on osaltaan todettu olevan riskitekijä. Onkin keskustelu, että olisiko myöhemmissäkin potilasasiakirjoissa keskosuuden hyvä tulla ilmi. Jos keskosuutta pidettäisiin enemmän kroonisena tilana, herkemmin osattaisiin tiedostaa riskitekijät ja -sairaudet ja näin pyrkiä ehkäisemään niitä tehokkaammin. Lopuksi on kuitenkin hyvä muistaa, että vaikka monessa tutkimuksessa keskosuuteen liitetään erilaisia riskitekijöitä, suurempaa sairastavuutta ja kuolleisuutta, niin suurin osa keskosista elää itsenäistä, tervettä ja hyvää elämää [36, 37]. Tämän tutkimuksen keskoset osoittivat sen myös elämällä yhtä pitkään, kouluttautumalla yhtä paljon ja sairastamalla yhtä vähän kuin täysiaikaisena syntyneet verrokit.

Lähteet

1. World Health Organization, Preterm Birth, 2022
2. Terveyden ja hyvinvointilaitoksen perinataalitilasto, 2021
3. Meriläinen J, Kojo-Austin H, Tuominen K, Hemminki E, Teperi J. Perinataalitilastot 1987. Helsinki: Lääkintöhallitus, 1990. (Lääkintöhallituksen julkaisuja;158)
4. Robert L Goldenberg, et al. Epidemiology and causes of preterm birth. Lancet. 2008 Jan 5;371(9606):75-84.
5. Suvi Stolt, Anneli Yliherva et al. Keskosen hoito ja kehitys, Kustannus Oy Duodecim, 2017.
6. G C Liggins, R N Howie, A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. Pediatrics. 1972 Oct;50(4):5 15–25.
7. M Hallman, et al. Exogenous human surfactant for treatment of severe respiratory distress syndrome: a randomized prospective clinical trial. J Pediatr. 1985 Jun;106(6):963–9.
8. Casey Crump et al, Gestational age at birth and mortality form infancy into mid-adulthood: a national cohort study. Lancet Child Adolesc Health. 2019 Jun;3(6):408–417. Epub 2019 Apr 5.
9. K Raivio, Arvo Ylpön jalanjäljissä. Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim. 1997;113(7):545
10. Kari R Risnes et al., Premature adult death in individuals born preterm; A sibling comparison in a prospective nationwide follow-up study. PLoS One, 2016 Nov 7;11(11). eCollection 2016.
11. Casey Crump, Preterm birth and mortality in adulthood: a systematic review. J Perinatol. 2020 Jun;40(6):833–843. Epub 2019 Nov 25.
12. https://researchportal.helsinki.fi/fi/projects/helsinki-study-of-very-low-birth-weight-adults/publications

13. https://sites.utu.fi/pipari/julkaisut/

14. Casey Crump et al. Gestational age at birth and mortality from infancy to mid-adulthood: A national cohort study. Lancet Child Adolesc Health. 2019 Jun; 3(6): 408–417.

15. Juarez S et al. Birt characteristics and all-cause mortality: a sibling analysis using the Uppsala birth cohort multigenerational study. J Dev Orig Health Dis. 2016; 7:374–83

16. Casey Crump et al. Risk of asthma in young adult who were born preterm: a Swedish national cohort study. Pediatrics. 2011 Apr;127(4):e913–20.

17. Pieta Näsänen-Gilmore et al. Lung function in adults born preterm. PLoS One. 2018 Oct 19;13(10):e0205979.

18. W H Northway Jr et al. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dyplasia. N Engl J Med. 1967 Feb 16;276(7):357–68.

19. Casey Crump et al. Preterm birth and risk of epilepsy in Swedish adults. Neurology. 2011 Oct 4;77(14):1376–82.

20. Wanling Li et al. Do premature and postterm birth increase the risk of epilepsy? An updated meta-analysis. Epilepsy Behav. 2019 Aug; 97:83–91.

21. Dag Moster. Long-term medical and social consequences of preterm birth. N Engl J Med. 2008 Jul 17;262–73.

22. Chiara Nosarti et al. Preterm birth and psychiatric disorders in young adult life. Arch Gen Psychiatry. 2012 Jun;69(6): E1–8.

23. Casey Crump et al. Preterm birth and psychiatric medication prescription in young adulthood: a Swedish national cohort study. Int J Epidemiol. 2010 Dec;39(6):1522–30.

24. Tonse N K Raju et al. Long-Term Healthcare Outcomes of Preterm Birth: An Executive Summary of a Conference Sponsored by the National Institutes of Health. J Pediatr. 2017 Feb; 181:309–318.e1

25. Ying Wang, et al. Positive effects of Kangaroo mother care on long-term breastfeeding rates, growth, and neurodevelopment in preterm infants. Breastfeed Med. 2021 Apr;16(4):282–291.

26. Casey Crump, Risk of diabetes among young adults born preterm in Sweden. Diabetes Care. 2011 May;34(5):1109–13.

27. D A Lawlor, The associations of birthweight, gestational age and childhood BMI with type 2 diabetes: findings form the Aberdeen Children of the 1950s cohort. Diabetologia. 2006 Nov;49(11):2614–7.

28. Petteri Hovi et al. Glukose regulation in young adults with very low birth weight. N Engl J Med. 2007 May 17;356(20):2053–63.

29. Keijzer-Veen MG et al. Is blood pressure increased 19 years after intrauterine growth restriction and preterm birth? A prospective follow-up study in the Netherlands. Pediatrics. 2005;116(3):725–731.

30. Irving RJ et al. Adult cardiovascular risk factors in premature babies. Lancet. 2000;355(9221):2135–2136.

31. Casey Crump, Risk of hypertension among young adults who were born preterm: a Swedish natipnal study of 636,000 births. Am J Epidemiol. 2011 Apr 1;173(7):797–803.

32. Ilona Koupil et al. Lenght of gestation is associated with mortality form cerebrovascular disease. J Epidemiol Community Health. 2005 Jun;59(6):473–4.

33. Magnus Kaijser et al. Perinatal risk factors for ischemic heart disease: disentangling the roles of birth weight and preterm birth. Circulation. 2008 Jan 22;117(3):405–10.

34. Saroj Saigal et al. Transition of extremely low-birth-weight infants from adolescence to young adulthood: comparison eith normal birth-weight controls. JAMA. 2006 Feb 8;295(6):667–75.

35. Geeta K Swamy. Association of preterm birth with long-term survival, reproduction and next-generation preterm birth. JAMA. 2008 Mar 26;299(12):1429–36.

36. Karolina Lindström et al. Preterm infants as young adults: a Swedish national cohort study. Pediatrics. 2007 Jul;120(1):70–7.

37. R W I Cooke, Health, lifestyle, and quality of life for young adults born very preterm. Arch Dis Child. 2004 Mar;89(3):201–6.

Liitteet

Liite 1. ICD-koodit.

	ICD-10	**ICD-9**	**ICD-8**
Astma	J45	493	493
COPD	J44	-	-
CP-oireyhtymä	G80	343	343
Epilepsia	G40-G41	345	345
Sokeus	H54	369	379
Kuurous	H90-H91	389	389
Masennus	F32-F33, F34.1	269.2-269.3	-
Muu mielenterveys	F20-F29, F40-F48, F99	295-298, 300-301	295-299, 300-301
Hypertensio	I10-I15	401-405	400-404
Diabetes	E10-E14	250	250
Sydänsairaudet	I20-I25, I30-I52, I70-I79	410-414, 420-429, 440-449	410-414, 420-429, 440-448