



**TURUN
YLIOPISTO**
UNIVERSITY
OF TURKU

LAPSUUS- JA AIKUISIÄN KUORMITTAVAT ELÄMÄN- TAPAHTUMAT JA ASTMA AIKUISUUDESSA: YHTEYS SAIRASTUMISRISKIIN JA OIREILUUN

Raija Lietzén



TURUN
YLIOPISTO
UNIVERSITY
OF TURKU

LAPSUUS- JA AIKUISIÄN KUORMITTAVAT ELÄMÄN- TAPAHTUMAT JA ASTMA AIKUISUUDESSA: YHTEYS SAIRASTUMISRISKIIN JA OIREILUUN

Raija Lietzén

Turun yliopisto

Lääketieteellinen tiedekunta
Kliininen laitos
Kansanterveystiede
Turun kliininen tohtoriohjelma

Työn ohjaajat

Professori emeritus Jussi Vahtera, LT
Kansanterveystiede
Turun yliopisto

Dosentti Pekka Virtanen, LT
Tampereen yliopisto

Esitarkastajat

Professori Sami Pirkola, LT
Sosiaalipsykiatria
Terveystieteet
Tampereen yliopisto

Dosentti Paula Kauppi, LT
Sydän- ja keuhkokeskus,
Keuhkosairaudet
HUS Helsingin yliopistollinen sairaala

Vastaväittäjä

Professori Leena Ala-Mursula, LT
Työterveys
Elinikäisen terveyden tutkimusyksikkö
Oulun yliopisto

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

ISBN 978-951-29-8849-5 (PRINT)
ISBN 978-951-29-8850-1 (PDF)
ISSN 0355-9483 (Print)
ISSN 2343-3213 (Online)
Painosalama, Turku, 2022

Perheelleni

TURUN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

Kliininen laitos

Kansanterveystiede

RAIJA LIETZÉN: Lapsuus- ja aikuisiän kuormittavat elämäntapahtumat ja astma aikuisuudessa: yhteys sairastumisriskiin ja oireiluun

Väitöskirja, 134 s.

Turun kliininen tohtoriohjelma

Kesäkuu 2022

TIIVISTELMÄ

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää lapsuus- ja aikuisiän kuormittavien elämäntapahtumien yhteyttä aikuisiän astmaan sairastumiseen. Tavoitteena oli myös tutkia, mikä osa kuormittavien lapsuusikäisten elämäntapahtumien astmariskiä lisäävästä vaikutuksesta välittyy aikuisiän astman riskitekijöiden kautta, sekä arvioida aikuisiän kuormittavien elämäntapahtumien osuutta astmaoireiluun.

Tutkimus perustui suomalaista työikäistä väestöä edustavaan Terve Suomi – Health and Social Support (HeSSup) -tutkimukseen vuonna 1998 (n= 25 901) ja seurantalutkimukseen vuonna 2003 (n=19 629). Kaikki neljä osatutkimusta ovat eteneviä väestötutkimuksia ja nojautuvat sekä kyselyaineistoon että terveydenhuollon rekisteritietoihin. Tieto altisteista (kuormittavat aikuisiän elämäntapahtumat ja kuormittavat lapsuusikäisten elämäntapahtumat) saatiin HeSSup-kyselytten vastauksista, ja tieto lääkärin diagnosoimasta astmasta saatiin rekisteritiedoista.

Lapsuusiässä runsaasti kuormittavia elämäntapahtumia kokeneilla astmaan sairastumisen riski aikuisena oli suurempi verrattuna niihin, joilla ei ollut vastaavanlaisia lapsuuteen liittyviä kuormitustekijöitä. Aikuisiän elämäntapahtumien aiheuttama suuri kuormittavuus kaksinkertaisti astmaan sairastumisen riskin. Aikuisiän astman riskitekijät – vaikeat elämäntapahtumat, tupakointi, allerginen nuha, alhainen koulutus ja vakava ylipaino – toimivat kuormittavien lapsuusikäisten elämäntapahtumien ja astmaan sairastumisen yhteyttä osittain välittävänä tekijöinä. Paljon kuormittaville elämäntapahtumille altistuneet käyttivät keuhkoputkia laajentavia lyhytvaikutteisia astmalääkkeitä elämäntapahtumien jälkeen puolitoista kertaa enemmän kuin ennen elämäntapahtumia.

Havaittiin, että sekä lapsuus- että aikuisiän kuormittavat elämäntapahtumat ovat astman riskitekijöitä aikuisilla. Kuormittavien lapsuusikäisten elämäntapahtumien yhteyttä välittivät osittain tutkitut aikuisiän riskitekijät. Lisäksi kuormittavat aikuisiän elämäntapahtumat olivat yhteydessä astmaoireiluun.

Tulokset tuottavat uutta tietoa ja syventävät ymmärrystä astman psykososiaalisista riskitekijöistä. Tämän tutkimuksen tuloksia voidaan hyödyntää väestön sairauksien ehkäisyssä, erityisesti astman ehkäisyssä ja ehkäisyohjelmien suunnittelussa sekä astmaa sairastavien hoidossa ja ohjauksessa.

AVAINSANAT: Aikuiset, astma, kuormittavat elämäntapahtumat, kuormittavat lapsuusikäisten elämäntapahtumat, riskitekijät, seurantalutkimus, stressi, väestötutkimus

UNIVERSITY OF TURKU

Faculty of Medicine

Department of Clinical Medicine

Public Health Science

RAIJA LIETZÉN: Stressful life events during childhood and adulthood and asthma in adults: the relationship between stress and asthma onset and exacerbation

Doctoral Dissertation, 134 pp.

Doctoral Programme in Clinical Research

June 2022

ABSTRACT

The aim of this study was to investigate the link between stressful life events during childhood and adulthood and asthma onset in adulthood. The study also examined what proportion of the impact of stressful childhood life events that increase the risk of asthma is mediated through the risk factors for adult-onset asthma, and to examine whether adulthood life events are associated with asthma exacerbation.

The study was based on the Terve Suomi – Health and Social Support (HeSSup) survey, representing the Finnish working-age population in 1998 ($n = 25,901$) and a follow-up study in 2003 ($n = 19,629$). All of the four sub-studies are progressive population surveys based on both survey data and healthcare register data. The information on exposures (stressful life events in adulthood and stressful life events in childhood) was obtained from responses to HeSSup surveys, and the information on asthma diagnosed by a physician was obtained from registry data.

The risk of developing asthma as an adult was higher for those who had experienced several stressful childhood life events than for those without similar childhood-related stressors. The high levels of stress caused by adulthood life events doubled the risk of developing asthma. The risk factors for adult-onset asthma – smoking, allergic rhinitis, low level of education and severe obesity – are factors that partially mediate the link between asthma and stressful life events in childhood. Those exposed to highly stressful life events used short-acting bronchodilators one-and-a-half times more after the stressful life events than before them.

The results of this study indicate that stressful life events during childhood or adulthood are risk factors for adult-onset asthma. Adulthood risk factors for asthma mediated a significant proportion of the effect of adverse childhood experiences on the risk of asthma onset. Furthermore, stressful life events in adulthood were associated with asthma exacerbation.

The results provide new information and deepen understanding of the psychosocial risk factors for asthma. These results can be used in disease prevention, especially preventing asthma, and in planning prevention programmes and treating and guiding asthma patients.

KEYWORDS: Adults, adverse childhood experiences, asthma, follow-up, population-based research, risk factors, stress, stressful life events.

Sisällysluettelo

Kuvat ja taulukot	8
Lyhenteet	9
Osajulkaisuluettelo.....	10
1 Johdanto.....	11
2 Kirjallisuuskatsaus	13
2.1 Astma.....	13
2.1.1 Astman määritelmä	13
2.1.2 Astman toteaminen ja erotusdiagnostiikka	13
2.1.3 Astman epidemiologia	14
2.1.4 Astma aikuisella: erityispiirteet ja riskitekijöitä	15
2.1.5 Aikuisen astman hoidon pääperiaatteet ja sairauden paheneminen	17
2.2 Kuormittavat elämäntapahtumat ja stressi.....	18
2.2.1 Määritelmät	19
2.2.2 Stressi.....	19
2.2.3 Kuormittavien elämäntapahtumien mahdollisia yhteyksiä astmaan	22
2.3 Kuormittavat elämäntapahtumat ja aikuisen astma	23
2.3.1 Kuormittavat lapsuusiän elämäntapahtumat ja astmaan sairastuminen.....	24
2.3.2 Kuormittavat aikuisiän elämäntapahtumat ja astmaan sairastuminen.....	28
2.3.3 Kuormittavat lapsuusiän elämäntapahtumat ja astma: riskitekijöiden kautta välittyvä vaikutus	31
2.3.4 Kuormittavat aikuisiän elämäntapahtumat ja astman paheneminen	31
2.3.5 Aukot aiemmassa tutkimuksessa	33
3 Tutkimuksen tavoitteet.....	35
4 Aineisto ja menetelmät	36
4.1 Terveys, hyvinvointi ja ihmissuhteet Suomessa -tutkimus	36
4.2 Rekisterilähteet	37
4.3 Tutkimusasetelma ja tutkimusjoukko	39
4.4 Tutkimuksen muuttujat	41

4.4.1	Astma.....	42
4.4.2	Kuormittavat aikuisiän elämäntapahtumat.....	42
4.4.3	Kuormittavat lapsuusiän elämäntapahtumat.....	43
4.4.4	Välittävät muuttajat.....	44
4.4.5	Taustamuuttajat.....	44
4.5	Tilastolliset menetelmät.....	45
4.5.1	Keskeiset analyysit.....	45
4.5.2	Herkkyysanalyysit.....	48
4.6	Eettinen näkökulma.....	48
5	Tulokset.....	49
5.1	Tutkimusjoukon ominaisuudet.....	49
5.2	Kuormittavat lapsuusiän elämäntapahtumat ja astmaan sairastuminen (Osatutkimus I).....	51
5.3	Kuormittavat aikuisiän elämäntapahtumat ja astmaan sairastuminen (Osatutkimus II).....	51
5.4	Kuormittavat lapsuusiän elämäntapahtumat ja astma: riskitekijöiden kautta välittyvä vaikutus (Osatutkimus III).....	52
5.5	Kuormittavat aikuisiän elämäntapahtumat ja astmaoireilu (Osatutkimus IV).....	52
6	Pohdinta.....	54
6.1	Kuormittavat lapsuusiän elämäntapahtumat ja astmaan sairastuminen.....	54
6.2	Kuormittavat aikuisiän elämäntapahtumat ja astmaan sairastuminen.....	55
6.3	Kuormittavat lapsuusiän elämäntapahtumat ja astma: riskitekijöiden kautta välittyvä vaikutus.....	55
6.4	Kuormittavat aikuisiän elämäntapahtumat ja astmaoireilu.....	57
6.5	Tutkimuksen vahvuudet ja heikkoudet.....	57
6.5.1	Tutkimusaineisto.....	58
6.5.2	Keskeiset muuttajat.....	59
6.5.3	Menetelmät.....	60
6.6	Tutkimuksen käytännön merkitys ja ehdotuksia jatkotutkimukseen.....	61
7	Johtopäätökset.....	63
	Kiitokset.....	64
	Lähdeluettelo.....	66
	Liitteet.....	77
	Osajulkaisut.....	87

Kuvat ja taulukot

Kuvat

Kuva 1.	Stressimalli (Cohen ym., 1997, 2016, muokattu)	20
Kuva 2.	Tutkimusjoukko osatutkimuksessa I ja III.....	39
Kuva 3.	Tutkimusjoukko osatutkimuksessa II ja IV	40

Taulukot

Taulukko 1.	Tutkimuksia kuormittavien lapsuusiän elämäntapahtumien merkityksestä aikuisiän astmassa	25
Taulukko 2.	Tutkimuksia kuormittavien aikuisiän elämäntapahtumien merkityksestä astmaan sairastumisessa	29
Taulukko 3.	Tutkimuksia kuormittavien aikuisiän elämäntapahtumien merkityksestä astman pahenemisessa	32
Taulukko 4.	Tutkimuksen aineisto, seuranta-ajat, muuttajat ja tilastolliset menetelmät osatutkimuksittain	38
Taulukko 5.	Osatutkimusten analyyseissä käytetyt muuttajat	41
Taulukko 6.	Tutkimusjoukon ominaisuudet osatutkimuksittain	50

Lyhenteet

ACE	The Adversity Childhood Experiences
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical
BMI	Body Mass Index
BDI-21	Beck Depression Inventory; Beckin depressiokysely, 21 kysymystä
β 2-agonistit	Beta2-agonistit
HeSSup	Health and Social Support
Hilmo	Terveydenhuollon hoitoilmoitusrekisteri
HPA-akseli	Hypothalamus-pituitary-adrenal axcel
HR	Hazard ratio; vaarasuhde
ICD	International Statistical Classification of Diseases
Kela	Kansaneläkelaitos
LV	Luottamusväli
MET	Metabolic Equivalent of Task
PEF	Peak expiratory flow; uloshengityksen huippuvirtauksen mittaus
SRRS	The Social Readjustment Rating Scale
THL	Terveyden ja hyvinvoinnin laitos

Osajulkaisuluettelo

Väitöskirjan yhteenveto-osa perustuu seuraaviin alkuperäisjulkaisuihin, joihin viitataan tekstissä roomalaisilla numeroilla I–IV.

- I Korkeila J, Lietzén R, Sillanmäki L, Rautava P, Korkeila K, Kivimäki M, Koskenvuo M, Vahtera J. Childhood adversities and adult-onset asthma: a cohort study. *BMJ Open*. 2012; 2: e001625I. doi: 10.1136/bmjopen-2012-001625.
- II Lietzén R, Virtanen P, Kivimäki M, Sillanmäki L, Vahtera J, Koskenvuo M. Stressful life events and the onset of asthma. *European Respiratory Journal*. 2011; 37: 1360–1365. doi: 10.1183/09031936.00164609.
- III Lietzén R, Suominen S, Sillanmäki L, Virtanen P, Virtanen M, Vahtera J. Multiple adverse childhood experiences and asthma onset in adulthood: Role of adulthood risk factors as mediators. *Journal of Psychosomatic Research*. 2021; 143: doi: 10.1016/j.jpsychores.2021.110388.
- IV Lietzén R, Virtanen P, Kivimäki M, Korkeila J, Suominen S, Sillanmäki L, Koskenvuo M, Vahtera J. Change in β_2 -agonist use after severe life events in adults with asthma: A population-based cohort study. *Journal of Psychosomatic Research*. 2017; 100: 46–52. doi: 10.1016/j.jpsychores.2017.07.003.

Artikkelien käyttöön väitöskirjan osajulkaisuina on saatu kustantajien lupa.

1 Johdanto

Astma on pitkäaikainen keuhkosairaus, johon kuuluu keuhkoputkiston limakalvotulehdus ja tulehduksen aiheuttama keuhkoputkien supisteluherkkyys. Se on sekä lasten että aikuisten sairaus, jonka taustalla on perinnöllinen taipumus.

Astmaa arvioidaan sairastavan maailmanlaajuisesti 3,6 prosenttia väestöstä (Soriano ym., 2020). Aikuisista astmaa on arvioitu sairastavan maailmassa noin 4,5 prosenttia (To ym., 2012) ja Suomessa 9–11 prosenttia (Jousilahti ym., 2016; Pakkasela ym., 2020). Astma on yleistynyt kaikkialla maailmassa 1960-luvulta asti ja on yleisintä korkean tulotason maissa (Haahtela ym., 1990; Xie ym., 2020). Tuoreiden tutkimusten mukaan astman maailmanlaajuinen yleisyys olisi laskemassa (Soriano ym., 2020), mutta Suomessa ja Ruotsissa tehtyjen tutkimusten mukaan nuorten aikuisten astma on 2000-luvulla yleistynyt (Borna ym., 2019; Jousilahti ym., 2016).

Astman maailmanlaajuisen vuotuisen ilmaantuvuuden ajanjaksolla 1990–2017 arvioitiin olevan 3–19 tapausta tuhatta henkilöä kohden alueesta riippuen (Xie ym., 2020). Suomessa erityiskorvausoikeuden perusteella vuosina 2012–2013 astman vuosittainen ilmaantuvuus oli 2,52 tapausta tuhatta henkilöä kohden (Kankaanranta ym., 2017).

Astma, kuten muutkin kansantaudit, aiheuttaa taloudellista kuormitusta. Vuonna 2018 astmasta aiheutui suoria kustannuksia yhteensä 145 miljoonaa euroa, josta yli puolet kului lääkehoitoon. Epäsuoria kustannuksia muun muassa työkyvyn heikkenemisestä aiheutui yhteensä 440–500 miljoonaa euroa. (Jantunen ym., 2021.) Suomen terveydenhuollon kokonaismenot vuonna 2018 olivat 21,1 miljardia euroa (Terveyden ja hyvinvoinnin laitos, 2020). Huomattakoon, että astmasta aiheutuvat vertailukelpoiset suorat kustannukset vähenivät seitsemän prosenttia ja epäsuorat kustannukset 61 prosenttia vuosina 2006–2018 (Jantunen ym., 2021).

Astman ilmenemiseen ja taudin kulkuun vaikuttavat sekä perinnölliset että ympäristötekijät. Biologiset ja elintapoihin liittyvät astman riskitekijät ovat tutkittuja ja tunnettuja. (de Nijs ym., 2013.) Myös psyykinen kuormitus (stressi) on jo varhain liitetty astmaan ja sillä ajatellaan olevan osuutta sekä astmaan sairastumisessa että taudin kulussa (Wright ym., 1998).

Stressi on osa elämää jo ennen syntymää ja välttämätön selviytymisessä sekä eloonjäämisessä. Sosiaalisessa ympäristössä koetaan usein erilaisia kuormittavia elämäntapahtumia. Sekä lapsuus- että aikuisiässä koetut kuormittavat elämäntapahtumat on liitetty moniin terveysongelmiin sekä terveyskäyttäytymiseen että sairauksiin (Cohen ym., 2019). Elämäntapahtumien yhteys on todennettu myös astmaan (Coo-gan ym., 2013; Kilpeläinen ym., 2002; Loerbroks ym., 2009; Scott ym., 2008). On mahdollista, että sekä lapsuus- että aikuisiän elämäntapahtumien kuormittavuus lisää sairastumisen riskiä aikuisiän astmaan tai pahentaa sairautta. Kuormittavat lapsuus- iän elämäntapahtumat ovat yhteydessä moniin aikuisiän astman riskitekijöihin, ja on todennäköistä, että osa lapsuudentapahtumien astmariskiä lisäävästä vaikutuksesta välittyy näiden riskitekijöiden kautta.

Kuormittavien lapsuus- ja aikuisiän elämäntapahtumien merkityksestä aikuisiän astman etiologiassa ja taudin kulussa olisi hyvä saada lisää ymmärrystä. Tutkimustuloksia voidaan käyttää väestön terveyden edistämiseen ja astmasta aiheutuvien kustannusten hallintaan. Koko väestöön yleistettäviä tutkimuksia elämäntapahtumien merkityksestä astmariskiin ja astman pahenemiseen ei ole toteutettu. Tässä tutkimuskokonaisuudessa onkin tarkoitus kartoittaa väestötasolla, miten kuormittavat lapsuusiän ja aikuisiän elämäntapahtumat liittyvät aikuisiän astmaan. Tutkimuksella pyritään selvittämään, lisäävätkö kuormittavat lapsuus- ja aikuisiän elämäntapahtumat riskiä astmaan sairastumiseen. Pyritään myös määrittämään aikuisiän riskitekijöiden kautta välittyvä osuus astmariskistä, jota kuormittavat lapsuusiän elämäntapahtumat lisäävät. Lisäksi selvitetään aikuisiän kuormittavien elämäntapahtumien yhteyttä astmaoireiluun.

2 Kirjallisuuskatsaus

2.1 Astma

2.1.1 Astman määritelmä

Astma on keuhkoputkien limakalvojen tulehdussairaus, johon liittyy keuhkoputkien ärtyvyys ja supistumisherkkyyys. Astmalle tyypillisiä oireita ovat yskä, limaneritys, hengenahdistus sekä hengityksen vinkuminen. Tulehdus keuhkoputkissa aiheuttaa hengitysteiden lisääntyneen herkkyyden erilaisille ärsykkeille. Astma on monen tekijän aiheuttama sairaus, jonka taustalla on perinnöllinen taipumus. Sairauden puhkeamiseen vaikuttavat sekä yksilölliset tekijät että ympäristötekijät. (Global Initiative for Asthma, 2021; Papi ym., 2018.) Se on vaikeusasteeltaan erityyppisten hengitystieoireiden ja -löydösten oireryhtymä. Lapsuudessa alkava astma on usein allerginen, sen sijaan aikuisena alkava on ilmiäsultaan monimuotoinen. (P. Busse ym., 2020; Harju ym., 2019.) Astmaa sairastavilla on havaittu olevan kohonnut riski virusten ja bakteerien aiheuttamiin tulehduksiin, ja astman vaikeusasteen ajatellaan ohjaavan sairastumista sekä hengitystieinfektioihin että muihin infektioihin. (W. W. Busse & Gern, 2014; Juhn, 2014.)

Astmaan sairastuvat kaikenikäiset, ja useimmat sairastuneet ovat aikuisia. Esimerkiksi Suomessa vuosina 2012–2013 astman vuoksi myönnettyistä uusista erityiskorvausoikeuksista noin 70 prosenttia myönnettiin yli 18-vuotiaille (Kankaanranta ym., 2017).

2.1.2 Astman toteaminen ja erotusdiagnostiikka

Astman toteaminen perustuu keuhkoputkien ahtautumisen osoittamiseen astmalle tyypillisten oireiden yhteydessä. Ahtautuminen voi olla vaihteleva tai lääkityksellä palautuva. Keskeisiä tutkimuksia diagnoosin osoittamisessa ovat spirometria ja PEF (peak expiratory flow) -seuranta. Spirometria on keuhkojen toimintaa mittaava puhalluskoe, ja se ilmaisee keuhkojen tilavuuden sekä sen, millä tavoin keuhkoputket ovat avoinna. PEF-mittauksella saadaan tieto uloshengityksen huippuvirtausnopeudesta ensimmäisen sekunnin aikana. Se mittaa, kuinka nopeaan uloshengitykseen ihminen pystyy syvän sisäänhengityksen jälkeen. Lisäksi tarvittaessa voidaan tehdä

rasituskoe ja altistuskokeita. (Astma. Käypä hoito -suositus, 2012; Mustajoki & Kaukua, 2008)

On myös muita sairauksia ja toiminnallisia häiriöitä, jotka voivat aiheuttaa astmaa muistuttavia oireita, mutta joihin ei liity keuhkoputkien vaihtelevaa ahtautumista. Tärkeimpiä erotusdiagnostisia sairauksia ovat keuhkohtaumatauti (COPD), krooninen keuhkoputkitulehdus, poskiontelotulehdus, sydänsairaudet, toiminnallinen äänihuulisalpaus, hyperventilaatio-oireyhtymä ja paniikkihäiriö (Astma. Käypä hoito -suositus, 2012; Papi ym., 2018; Porsbjerg ym., 2018). Ahdistuneisuushäiriöön saattaa liittyä tunne hengitysvaikeuksista, sen sijaan keuhkoputkien supistumista ei esiinny vain ahdistuksen seurauksena (J. Korkeila, 2018). Esimerkiksi kuormittavat elämäntapahtumat voi vaikuttaa siihen, miten astmaoireet koetaan.

Päävastuu aikuisten astman diagnostiikassa on perusterveydenhuollolla ja työterveyshuollolla. Osa potilaista tarvitsee erikoissairaanhoidon toimia. Tällöin kyse voi olla diagnoosin varmentamisesta tai erotusdiagnostiikkaan liittyvien tutkimusten toteuttamisesta. (Lehtimäki & Karjalainen, 2019.)

2.1.3 Astman epidemiologiaa

Astma on maailmanlaajuisesti yksi yleisimmistä pitkäaikaisista sairauksista sekä lapsilla että aikuisilla, ja sen yleisyys on lisääntynyt kehittyneissä maissa aina 1960-luvulta alkaen. Maailmanlaajuisesti astmaa sairastaa noin 262 miljoonaa ihmistä, joista aikuisia (yli 20-vuotiaita) noin 162 miljoonaa (Institute for Health Metrics and Evaluation, 2019). Astman esiintyvyyden on arvioitu olevan 1–22 prosenttia maasta riippuen (To ym., 2012), ja astma on yleisintä korkean tulotason alueilla (Xie ym., 2020). Aikuisilla astman esiintyvyys on suurin 45–64-vuotiailla, ja se on suurempi naisilla kuin miehillä (P. Busse ym., 2020). Suomessa astmalääkkeiden erityiskorvausoikeuden perusteella astmaa sairastaa noin neljä prosenttia väestöstä, ja lapsuusiän jälkeen sairastavuus lisääntyy yli 20-vuotiailla (Kankaanranta ym., 2017). Vuonna 2019 astma oli kolmanneksi yleisin erityiskorvauksen piirissä oleva sairaus verenpainetaudin ja diabeteksen jälkeen (Kela, 2020). Astman yleisyyden suomalaisilla aikuisilla arvioidaan olevan 9–11 prosenttia tutkimuksesta riippuen (Jousilahti ym., 2016; Pakkasela ym., 2020), ja yleisintä sairaus on nuoremmilla miehillä (25–44-vuotiaat) ja vanhemmilla naisilla (45–59-vuotiaat) (Jousilahti ym., 2016). Astman yleisyys on lisääntynyt viime vuosikymmeninä (Global Asthma Network, 2018; Lundback ym., 2016). Suomessa ja Ruotsissa tehtyjen tutkimusten mukaan erityisesti nuorten aikuisten astma on 2000-luvulla yleistynyt (Borna ym., 2019; Hisinger-Mölkänen ym., 2019; Jousilahti ym., 2016). Tuoreen tutkimuksen mukaan astman maailmanlaajuinen yleisyys vaikuttaisi olevan vähenemässä (Soriano ym., 2020).

Maailmanlaajuisessa GBD-tutkimuksessa (Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2017) arvioitiin, että astman ilmaantuvuus on 3–19 tapausta

tuhatta henkilöä kohden vuosien 1990–2017 ajanjaksolla maantieteellisestä alueesta riippuen. Ilmaantuvuus lisääntyi 19 prosenttia ajanjakson alusta sen loppuun, tosin ikävakioitu ilmaantuvuus pysyi muuttumattomana. Tämän tutkimuksen mukaan astman ilmaantuvuus Suomessa oli 3–5 tapausta tuhatta henkilöä kohden. (Xie ym., 2020.) Erityiskorvausoikeuden perusteella vuosina 2012–2013 astman vuosittainen ilmaantuvuus Suomessa oli 2,52 tapausta tuhatta henkilöä kohden (Kankaanranta ym., 2017). Tuoreessa tutkimuksessa suomalaisten ikuisiän astman vuotuinen ilmaantuvuus ajanjaksolla 1945–2016 oli 2,2 tapausta tuhatta henkilöä kohden (miehillä 1,8 ja naisilla 2,6). Tutkimuksessa havaittiin myös, että ilmaantuvuus lisääntyi 30 ikävuoden jälkeen. (Honkamäki ym., 2019.)

Astma on merkittävä kansanterveydellinen ongelma ja aiheuttaa taloudellista kuormitusta (Zuberbier ym., 2014). Suomessa Kansallisen astmaohjelman tavoitteena vuosina 1994–2004 oli parantaa astman hoitoa sekä vähentää hoidon ja sairastavuuden aiheuttamia kustannuksia (Haahtela ym., 2017). Ohjelmassa saatiin hyviä tuloksia, ja se on saanut maailmanlaajuisia huomiota (Khan Burki, 2019). Astman sairaalahoitajaksot ja vakavat astma-kohtaukset vähentyivät selvästi, ja kustannukset laskivat (Haahtela ym., 2017). Astmaohjelmaa ovat seuranneet Kansallinen Allergiaohjelma 2008–2018 ja Kansallinen sisäilma ja terveys -ohjelma 2018–2028, joiden yhtenä tavoitteena on suomalaisten keuhkoterveiden parantaminen (Haahtela ym., 2020; Lampi & Pekkanen, 2018).

Astman ja astmaoireiden aiheuttamia kustannuksia on tarkasteltu Kansallisen allergiaohjelman (2008–2018) aikana (Jantunen ym., 2021). Vuonna 2018 aiheutui yhteensä 311 miljoonan euron kustannukset, joista 205 miljoonaa euroa oli suoria kustannuksia (vuodeosastohoito, avohoitokäynnit, matkat, lääkehoito ja kuntoutus). Näistä yli puolet kului lääkehoitoon ja noin kolmannes erikoissairaanhoidon ja perusterveydenhuoltoon. Epäsuoria kustannuksia (työkyvyn heikkeneminen, sairauspoissaolot ja työkyvyttömyyseläkkeet) aiheutui 106 miljoonaa euroa. Kustannuskehitys oli myönteistä, sillä sairaalahoidon, työkyvyttömyyseläkkeiden ja sairauspoissaolojen kustannukset vähenivät noin puoleen tarkasteltuna ajanjaksona. (Jantunen ym., 2021.)

2.1.4 Astma aikuisella: erityispiirteet ja riskitekijöitä

Astmaa sairastava aikuinen voi olla sairastunut astmaan lapsuus- tai aikuisiässä. On arvioitu, että lapsuudessa astmaan sairastuneista noin 25–30 prosentilla sairaus jatkuu aikuisuuteen asti (Bisgaard & Bønnelykke, 2010; Sears ym., 2003). Ajatellaan, että aikuisiän astma tai myöhään alkanut astma tarkoittaa sitä, että ensimmäiset astmaoireet ilmaantuvat aikuisuuden aikana. Tutkimuskirjallisuudessa aikuisiässä tai myöhään alkanut astma määritetään alkamisiän mukaan, ja määrittely vaihtelee 12-vuotiaasta aina yli 65-vuotiaaseen. (de Nijs ym., 2013.)

Astma on monimuotoinen sairaus, jossa on erotettavissa erilaisia kliinisiä ominaisuuksia ja ilmiäsuja. Sairastumisikä on ilmiäsuja jakava tekijä, ja yhdeksi ilmiäsuksi on tunnistettu aikuisten astma, joka on jaettu 20-vuotiaana alkavaan varhaiseen ja yli 40-vuotiaana alkavaan myöhäiseen astmaan (Busse ym., 2020). Astman ilmiäsuja on määritetty astmaa sairastavien henkilöiden kliinisten tietojen perusteella klusterianalyysissä (Amelink ym., 2013; Global Initiative for Asthma, 2021; Ilmarinen ym., 2017). Suomalaisessa 12 vuoden kliinisessä seurantatutkimuksessa (Seinäjäki Adult Astma Study, SAAS) tunnistettiin viisi aikuisena alkaneen astman ilmiäsuja: atooppinen, nuhattomien, naisten, lihaviin ja tupakoivien astma (Harju ym., 2019; Ilmarinen ym., 2017).

Aikuisiässä alkavan astman riskitekijöistä keskeisimpiä ovat perinnöllinen alttius, naissukupuoli, tupakointi, ylipaino ja lihavuus, allergia ja herkistyminen, allergenit, ammattiin liittyvät altisteet ja sisäilma, tulehdukselliset hengitystiesairaudet sekä psykososiaaliset tekijät (P. Busse ym., 2020; de Nijs ym., 2013; Karjalainen ym., 2002; Kotisalmi ym., 2019; Kuruvilla ym., 2019; Toren ym., 2002). Perimän arvioidaan selittävän astmariskistä jopa 35 prosenttia tai enemmänkin (Willis-Owen ym., 2018). Aikuisiän astma on naisilla yleisempää kuin miehillä (Hansen ym., 2015), ja ajatellaan, että eron aiheuttaisi sukupuolihormonit (Zein & Erzurum, 2015). Tupakoinnin on havaittu olevan merkittävä riskitekijä astmaan sairastumisessa (Godtfredsen ym., 2001). Lihavuuden on osoitettu lisäävän astmaan sairastumisen riskiä noin 50 prosenttia sekä miehillä että naisilla ja erityisesti ei-allergisilla naisilla (Ronmark ym., 2005). Lisäksi tiedetään, että lihavat astmaa sairastavat hoitavat huonosti sairauttaan ja käyttävät lisääntyneessä määrin terveystalveta (Khalid & Holguin, 2018; Mohanan ym., 2014). Allerginen nuha, allerginen silmien sidekalvotulehdus ja atooppinen ihottuma esiintyvät myös aikuisiässä alkavan astman yhteydessä (Pallasaho ym., 2011; Toren ym., 2002). Allerginen nuha noin kolminkertaistaa astmariskin aikuisiässä (Toppila-Salmi ym., 2019). Herkistyminen useammalle kuin yhdelle hengitysallegeneeriryhmälle lisää astmariskiä enemmän kuin herkistyminen vain yhdelle tai kahdelle samantyyppiselle allergenille (Toppila-Salmi ym., 2015). Ammattiin liittyvien työpaikan allergisoivien tai ärsyttävien altisteiden arvioidaan aiheuttavan 10–25 prosenttia aikuisena puhkeavasta astmasta (Smith, 2011). Hengitystieinfektiot on liitetty astmaan, ja on tavallista, että astma alkaa hengitystieinfektion yhteydessä (Kotisalmi ym., 2019; Wright ym., 1998). Masennuksen ja ahdistuneisuushäiriöiden on osoitettu myös esiintyvän aikuisiässä puhkeavassa astman yhteydessä (Brunner ym., 2014; Del Giacco ym., 2016). Masennuksen yhteyden astmaan ajatellaan välittyvän masennuksen aiheuttaman kehon tulehdustilan kautta (P. Busse ym., 2020; Haapakoski ym., 2016). Kuormittavien elämäntapahtumien yhteydestä aikuisiän astmaan on raportoitu muutamissa tutkimuksissa (Kilpeläinen ym., 2002; Loerbroks ym., 2009; Scott ym., 2008), mutta ajallinen syy-seuraussuhde on epäselvä ja edellyttää lisää tutkimusta.

Astmassa voi aikuisiän aikana olla rauhallisempia jaksoja eli remissiovaiheita. On raportoitu, että aikuisiässä astmaan sairastuneista yksi kuudesta potilaasta oli kokenut astmassaan remission sairastumista seuranneen viiden vuoden aikana (Westerhof ym., 2018). Astmaa sairastavien aikuisten remissiovaiheen saavuttaneiden määrästä on raportoitu erilaisia tuloksia ikäryhmästä riippuen. Kymmenen vuoden seurannassa astman remissiovaihe pohjoiseurooppalaisessa tutkimuksessa 26–53-vuotiailla havaittiin 20 prosentilla (Holm ym., 2007) ja ruotsalaisessa tutkimuksessa 20–69-vuotiailla 14,6 prosentilla (Nwaru ym., 2019).

Astmaa sairastavista aikuisista 3–10 prosentilla on vaikea astma. Vaikeassa astmassa potilas kokee hankalia oireita ja pahenemisvaiheita huolimatta astman hyvästä hoidosta ja lisälääkityksestä. (Chung ym., 2014; Israel & Reddel, 2017.) Noin puolella vaikeaa astmaa sairastavista voi olla muita terveysongelmia, esimerkiksi lihavuus, tyypin 2 diabetes, sydänsairaudet sekä masennus ja ahdistuneisuus, jotka voivat olla yhteydessä pahenemisvaiheisiin ja alentuneeseen elämänlaatuun (Kankaanranta ym., 2016; Tay ym., 2016). Vaikeaan astmaan liitetään kehon matala-asteinen tulehdus, ja tämä saattaa toimia linkkinä edellä mainittujen sairauksien ja astman välillä (Kankaanranta ym., 2016; Liang ym., 2016).

2.1.5 Aikuisen astman hoidon pääperiaatteet ja sairauden paheneminen

Astman hoidon tavoitteena on oireettomuus, keuhkojen normaali toiminta ja pahenemisvaiheiden estäminen. Hoito perustuu astmatulehdistusta hoitavaan lääkitykseen ja hyvään omahoitoon. (Global Initiative for Asthma, 2021.) Astman hoitoon tarkoitettut lääkkeet ovat yleensä hengitettäviä eli inhaloitavia lääkkeitä. Kortikosteroidivalmisteita (kortisoni) käytetään keuhkoputkien tulehdistusta hoitavina lääkkeinä, ja ne ovat astman hoidon kulmakivi. Lisäksi, mikäli ilmenee oireita hoitavasta lääkkeestä huolimatta, voidaan käyttää keuhkoputkia laajentavia eli avaavia lääkkeitä, usein beta-2 (β_2) -agonisteja. Pitkävaikutteiset laajentavat lääkkeet ja hoitavat lääkkeet sekä näiden yhdistelmävalmisteet ovat usein säännöllisesti käytettäviä lääkkeitä. Tarvittaessa oireita helpottamaan ja astman pahenemisvaiheessa käytetään lyhytvaikutteisia keuhkoputkia laajentavia lääkkeitä. Ellei astman oireita saada hallintaan hoitavilla ja avaavilla astmalääkkeillä, voidaan lääkärin määräyksen mukaan käyttää muita lääkkeitä ja hoitokeinoja. (Global Initiative for Asthma, 2021; Papi ym., 2018.)

Keskeistä astman hoidossa on omahoito. Ohjattuun omahoitoon kuuluu astman oireiden tunnistaminen, seurantakäynnit hoitajan tai lääkärin vastaanotolla sekä kirjallinen suunnitelma astman pahenemisvaiheen tunnistamisesta ja hoidosta. (Global Initiative for Asthma, 2021.) Astmaa sairastava saa hoidon ohjauksen lääkäreiltä ja hoitajilta, mutta on itse vastuussa omahoidon toteuttamisesta (Astma. Käypä

hoito -suositus, 2012). Lisäksi astman omahoitoon kuuluu PEF-arvojen mittaus, jolla arvioidaan astmahoidon tehoa ja astman oireiden vaihtelua. Astmassa keuhkoputkien ajoittain supistellessa PEF-arvo pienenee. (Mustajoki & Kaukua, 2008.) Astman hoitoon kuuluu myös lääkkeetön hoito, kuten hyvät terveystottumukset (tupakoinnin lopettaminen ja passiivisen tupakoinnin välttäminen, säännöllinen liikunta, terveellinen ruokavalio), altisteiden ja allergeenien välttäminen harkitusti (työperäiset altisteet, ruoka-aineet, sisä- ja ulkoilman allergeenit tai ilman saasteet) sekä painonpudotus ylipainoisilla henkilöillä (Global Initiative for Asthma, 2021).

Astmaan liittyy oireiden vaihtelu. Astman pahenemisjakso tarkoittaa sairaudelle tyypillisten oireiden lisääntymistä verrattuna hoidolla saavutettuun tasapainoon ja vaatii muutosta lääkeshoidossa. Pahenemisvaiheelle on tunnusomaista muun muassa lisääntynyt keuhkoputkia laajentavan lääkkeen tarve, hangenahdistus ja hengitysvaikeudet, yskän tai limanerityksen lisääntyminen ja PEF-arvojen aleneminen. (Global Initiative for Asthma, 2021; Papi ym., 2018.) Astman pahenemisvaiheet aiheuttavat taloudellisia kustannuksia, sairaalahoitoa, heikentävät elämänlaatua ja pahimmillaan voivat johtaa kuolemaan (P. Busse ym., 2020). Astman pahenemisvaiheita ei kuitenkaan ole kaikilla aikuisilla. Englantilaisessa väestötutkimuksessa seitsemän vuoden seuranta-aikana astman pahenemisvaiheita koki ainoastaan kolmannes tutkituista astmaa sairastavista aikuisista, ja heistä puolella oli vain yksi pahenemisvaihe (Bloom ym., 2019). Astmaan liittyvät kuolemat ovat viime vuosikymmeninä vähentyneet, mikä liittyy astman hyvään lääkeshoittoon (Global Asthma Network, 2018).

Astman pahenemista aiheuttavat usein astman riskitekijät, joita esiteltiin edellisessä luvussa (luku 2.1.4), sekä huono sitoutuminen lääkeshoittoon. Astman pahenemiseen ei aina ole selvää syytä, sillä vakava paheneminen voi ilmetä lievaoireisen tai hyvinkin hoidetun astman yhteydessä. Astman pahenemisvaiheessa astmaa sairastavat voivat lisätä astmalääkitystään annettujen ohjeiden mukaisesti. Oireiden jatkuessa tai vaikeutuessa heidän tulee hakeutua lääkärin vastaanotolle. (Global Initiative for Asthma, 2021.)

2.2 Kuormittavat elämäntapahtumat ja stressi

Kuormittavat elämäntapahtumat ovat olleet keskeisessä roolissa, kun on tutkittu stressitekijöiden vaikutusta ihmisen sairauteen. Elämäntapahtumat edustavat stressitutkimuksessa ympäröivän elämänpiirin näkökulmaa, mikä korostaa stressin objektiivista mitattavuutta ja määrittämistä (Cohen ym., 1997). Yksilölliset erot ja ympäröivät olosuhteet vaikuttavat siihen, miten kuormittavina elämäntapahtumat koetaan. Tiedetään, että kaikki kuormittavia elämäntapahtumia kokevat eivät sairastu ja että kuormittavat elämäntapahtumat saattavat kasaantua. (Cohen ym., 2019.)

2.2.1 Määritelmät

Kuormittavat elämäntapahtumat ovat epämiellyttäviä, suunnittelemtomia, epäta-
vallisista, hallitsemattomia ja objektiivisesti havaittavia tapahtumia, ja usein niihin
liittyy merkittäviä elämänmuutoksia (Carlson, 2014).

Elämäntapahtumien kuormittavuutta tarkastellaan kirjallisuudessa ainakin nel-
jästä näkökulmasta, jotka Cohen ym. (2019) tuovat esiin tuoreessa katsauksessaan:
1) tapahtuman vaatima sopeutumisen tai muutoksen määrä, 2) yksilön kokeman
uhan tai vahingoittumisen määrä, 3) tilanteen vaatimien voimavarojen ja yksilön
käytettävissä olevien voimavarojen ristiriita sekä 4) yksilön sosiaaliselle asemalle,
itsetunnolle, identiteetille ja fyysiselle hyvinvoinnille aiheutuva uhka (Cohen ym.,
2019).

Ajallisen keston suhteen tarkasteltuna elämäntapahtumat ovat äkillisiä, selkeästi
päätyviä stressitekijöitä (esimerkiksi avioero, työpaikan menetys tai läheisen kuo-
lema). Ne eroavat kroonisista stressitekijöistä, jotka kehittyvät hitaasti ja jatkuvat
pidempään (esimerkiksi työstressi). Elämäntapahtumat eroavat päivittäisistä stressi-
tapahtumista (daily hassels), jotka ovat arjen toimintoihin liittyviä ohimeneviä kuor-
mittavia vaatimuksia (esimerkiksi tavaroiden unohtaminen tai odottaminen). Nämä
sijoittuvat ajallisen keston suhteen elämäntapahtumien ja kroonisen stressin väliin.
(Thoits, 1995; Wheaton ym., 2013.) Elämäntapahtumia on jaoteltu myös yksilöstä
riippumattomiin, esimerkiksi luonnonmullistus, tai yksilöstä riippuviin, esimerkiksi
avioero (Monroe ym., 2007).

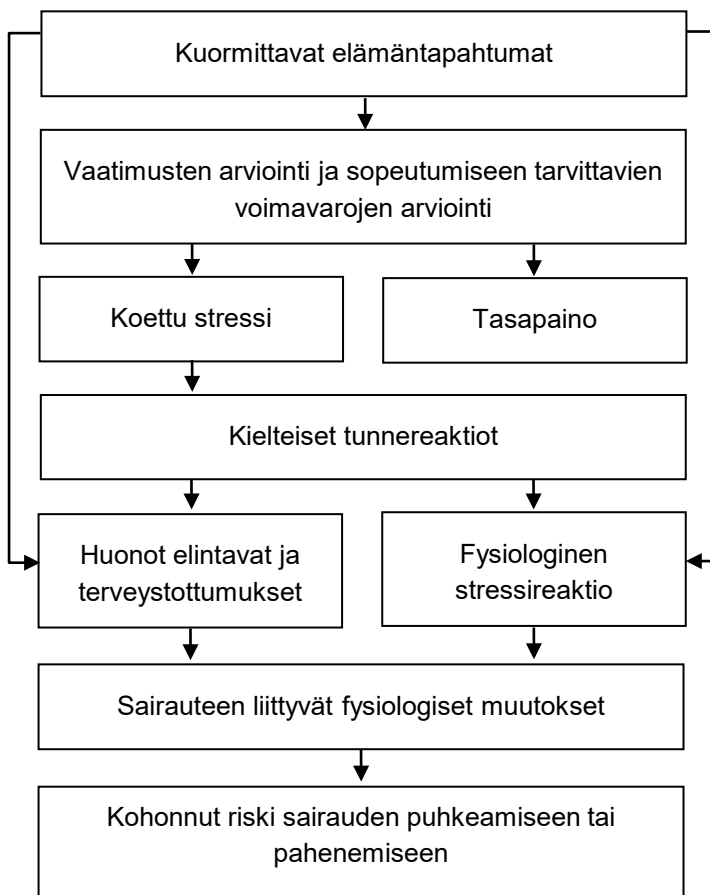
Kuormittavilla lapsuusiän elämäntapahtumilla tarkoitetaan ennen 18 vuoden
ikää koettuja epämiellyttäviä kuormittavia kokemuksia, jotka voivat jatkua pidem-
päänkin. Nämä ovat haitallisia tapahtumia, jotka eivät ole lapsen hallinnassa ja va-
hingoittavat lasta suoraan tai epäsuorasti lapsen elinympäristön kautta (Boullier &
Blair, 2018; Jacob ym., 2019). Tällaista lapsiin kohdistuvaa kaltoinkohtelua on pa-
hoinpity (kuten fyysinen, psyykinen ja seksuaalinen pahoinpity), laiminlyönti
(kuten fyysinen ja henkinen laiminlyönti), kodin vaikeat olosuhteet (esimerkiksi
vanhempien avioero, perheenjäsenen kuolema tai ero perheenjäsenestä, perheenjä-
senen vakava sairaus, perheenjäsenen alkoholin tai päihdyttävien aineiden väärin-
käyttö) (Cronholm ym., 2015; Felitti ym., 1998; Kok ym., 2016) sekä perheen heikko
taloudellinen asema ja pitkäaikaiset taloudelliset vaikeudet (Rahkonen ym., 1997).
Lapsuusiän kuormittavia tapahtumia on myös jaoteltu lapsesta riippumattomiin, esi-
merkiksi vanhempien avioero, tai lapsesta riippuviin, esimerkiksi ystäväsuhteen rik-
koutuminen (Sandberg ym., 1998).

2.2.2 Stressi

Stressi määritellään tilanteeksi, jossa asetettujen vaatimusten ja voimavarojen välillä
on epätasapaino, jolloin yksilö kokee, ettei pysty vastaamaan hänelle asetettuihin

haasteisiin. Vaikka stressi käsitetään usein kielteisenä asiana, kuormittavat tapahtumat (erimerkiksi haasteelliset tilanteet) voivat saada aikaan myös onnistumisia ja henkilökohtaista kasvua. (Lazarus & Folkman, 1984.) Tässä väitöstutkimuksessa stressiä tarkastellaan kielteisenä vaikutuksena ihmisen terveyteen.

Kun ihmiset kohtaavat kuormittavia elämäntapahtumia, he arvioivat niiden aiheuttaman uhan ja sopeutumiseen tarvittavat, käytettävissä olevat voimavarat. Kuormittavat elämäntapahtumat aiheuttavat vaatimuksia, jotka johtavat riittämättömyyden tunteeseen ja stressin kokemiseen. Stressi saa aikaan kielteisiä tunteita (pelko, suuttumus, viha, masennus), jotka aktivoivat stressiin liittyviä fysiologisia reaktioita sekä ovat yhteydessä elintapoihin ja käyttäytymiseen. (Cohen ym., 2016.) Ajan kuluessa fysiologiset reaktiot ja elintavat lisäävät riskiä sairauden puhkeamiseen tai pahenemiseen. (McEwen, 2012.) Sosiaaliset voimavarat ja sosiaalinen tuki auttavat selviytymään kuormittavista elämäntapahtumista (Cohen, 2004; Holt-Lunstad, 2018). (Kuva 1.)



Kuva 1. Stressimalli (Cohen ym., 2016, muokattu).

Elimistön fysiologisessa stressivasteessa on mukana sydän- ja verenkiertoelimistön, hengityselinten, lihaksiston, keskushermoston, aineenvaihdunnan ja puolustusjärjestelmän toimintoja, joiden pyrkimyksenä on saavuttaa elimistön tasapaino. Stressijärjestelmän ensimmäisessä vaiheessa aktivoituu sympaattisen hermoston osa (SAM-akseli; *sympatho-adrenal medullary system axcel*), jolloin arvioidaan tilanteen uhkaavuus. Tämä vaihe lisää elimistön toimintavalmiutta. Stressin toinen vaihe on hormonivälitteisen *hypothalamus-aivolisäke-lisämunuaisakselin* (HPA-akseli; *hypothalamus-pituitary-adrenal axcel*) aktivoituminen. HPA-akseli ja stressihormoni kortisoli kontrolloivat pitkäkestoista stressiä. Kun uhkaava tilanne on ratkennut, järjestelmä palautuu normaalitilaan. Parasympaattinen hermosto rauhoittaa elimistön toimintoja. (Cohen ym., 1997; McEwen, 2017.) Stressivaste voi kestää sekuntien osista useisiin vuosiin. Elimistön lyhytaikainen (akuutti) stressivaste suojelee ympäristön vaatimuksilta – keho puolustautuu ja palaa tasapainoon – ja tarvittaessa vaste uusiutuu. Pitkittänyt stressivaste saattaa aiheuttaa haitallisen fysiologisen kuormittumisen, niin sanotun *allostattisen taakan*, joka välittää pitkäaikaisen stressin haitallisia vaikutuksia fyysiseen ja psyykkiseen terveyteen. Allostattinen kuormittuminen ilmenee kehossa hermoston sekä puolustus- ja sisäeritysjärjestelmän toiminnoissa ja rakenteissa että yksilön käyttäytymisessä. (Danese & McEwen, 2012; McEwen, 2017; McEwen & Wingfield, 2003.)

Stressivasteeseen ja stressin kokemiseen vaikuttavat perimä, ikä, sukupuoli, terveydentila ja elintavat sekä aiemmin koetut kuormittavat tapahtumat. Stressivaste saattaa aiheuttaa terveyden kannalta haitallisia muutoksia käyttäytymiseen ja elintapoihin, esimerkiksi uneen ja nukkumiseen, ruokailutottumuksiin ja ruokavalioon, liikuntatottumuksiin ja sosiaalisiin suhteisiin tai alkoholin käyttöön ja tupakointiin. Haitallinen, jatkuva stressi, esimerkiksi kuormittavien elämäntapahtumien kasautuminen, voi aiheuttaa monenlaisia oireita ja saattaa olla pitkittyessään terveydelle vaarallista. (Cohen ym., 2007; Lupien ym., 2018; McEwen, 2006.) Lapsuudessa, herkan kasvun ja kehityksen aikana, koettu jatkuva tai toistuva altistuminen stressitekijöille voi aiheuttaa pysyviä ja haitallisia muutoksia kehon hermosto-, puolustus- ja aineenvaihduntajärjestelmissä, mikä saattaa lisätä sairastumisen riskiä myöhemmin elämässä (Anda ym., 2006; Danese ym., 2009; Danese & McEwen, 2012; Miller ym., 2011).

Kuormittavien lapsuusiän elämäntapahtumien yhteyttä aikuisiän hyvinvointiin ja kuolleisuuteen on tutkittu aktiivisesti 1990-luvulta alkaen (Anda ym., 2010; Felitti, 2019; Felitti ym., 1998). Tutkimuksissa on osoitettu, että lapsuusiän kaltoinkohtelun pitkäaikaisten vaikutusten riski kasvaa, jos lapsuudessa on koettu useamman tyyppistä kaltoinkohtelua, esimerkiksi seksuaalisen väkivallan lisäksi vaikea kotitalanne (Dong ym., 2004; Felitti ym., 1998; Higgins & McCabe, 2000; Rod ym., 2020). Useamman tyyppisen kuormittavan lapsuudentapahtuman on raportoitu olevan yhteydessä moniin sairauksiin (Hughes ym., 2017; Wegman & Stetler, 2009),

kuten sydänsairauksiin (J. Korkeila, Vahtera, Korkeila, ym., 2010; Sumanen ym., 2005), keuhkosairauksiin, mukaan lukien astma, masennukseen (J. Korkeila, Vahtera, Nabi, ym., 2010), elintapoihin, kuten tupakointiin ja alkoholin käyttöön (Felitti ym., 1998; Hughes ym., 2017; Rodgers ym., 2004), ja ennenaikaisiin sairauseläkkeisiin (Harkonmaki ym., 2007) sekä myöhempään matalaan koulutustasoon (Horan & Widom, 2015; Pan ym., 2020). Lisäksi on havaittu yhteys aikuisiän kuormittaviin elämäntapahtumiin (J. Korkeila, Vahtera, Korkeila, ym., 2010).

Kuormittavien aikuisiän elämäntapahtumien vaikutuksia sairauksiin on havainnointu 1930-luvulta lähtien, ja viime vuosikymmeninä tutkimus on ollut erittäin runsasta (Wheaton ym., 2013). Elämäntapahtumien yhteys on osoitettu monien sairauksien ilmenemiseen ja pahenemiseen, mukaan lukien keskeiset kansantaudit: sydänsairaudet (Steptoe & Kivimäki, 2013), masennus (Kendler ym., 2000), infektioaudit (Cohen ym., 1991; Pedersen ym., 2010) ja syövä (Fagundes ym., 2017; Lillberg ym., 2003).

2.2.3 Kuormittavien elämäntapahtumien mahdollisia yhteyksiä astmaan

Kuormittavien elämäntapahtumien yhteys astmaan voi välittyä monien biologisten, psyykkisten ja sosiaalisten tekijöiden kautta. Pitkäkestoisen stressin kortisolituotanto voi aiheuttaa stressivasteeseen HPA-akselin alitoiminnan, mistä seuraa kortisolin erityksen häiriintyminen. Tämän on osoitettu olevan yhteydessä muun muassa astman ärsykkeiden (esimerkiksi allergeenit ja infektiot) reaktiivisuuden lisääntymiseen, mikä lisää keuhkoputkiston tulehdusta ja astmalle tyypillistä supistusherkkyttä. (Rosenberg ym., 2014; Wright ym., 1998; Yonas ym., 2012.) Kortisonin liikatuoantoon yhdistetään hengittävien, tulehdusta estävien ja hengitysteitä laajentavien astmalääkkeiden tehon heikkeneminen sekä atopian ilmaantuminen (Barnt-house & Jones, 2019).

Stressin aiheuttamat muutokset puolustusjärjestelmän toiminnassa, muun muassa vastustuskyvyn aleneminen, infektioherkkyys ja atooppisen sairauden puhkeaminen, yhdistetään astman kehittymiseen, puhkeamiseen ja pahenemiseen (Barnt-house & Jones, 2019; W. W. Busse ym., 1995; Ohno, 2017; Rosenberg ym., 2014; Wright ym., 1998). Lapsuusiän stressin arvellaan aiheuttavan puolustusjärjestelmän solu- ja molekyyllitasolla elimistöön pysyvän tulehdukselle altistavan tilan, joka on yhteydessä aikuisen astmaan (Rosenberg ym., 2014; Wright, 2011). Hengitystieinfektiot, etenkin virusten aiheuttamat, ovat tärkeimpiä tekijöitä astman patofysiologiassa (Wright ym., 1998).

Useissa tutkimuksissa on osoitettu lapsuusiän stressin olevan yhteydessä epäedullisiin elintapoihin, kuten liikunnan vähenemiseen, tupakoinnin aloittamiseen tai lisääntymiseen sekä epäterveellisiin ruokailutottumuksiin ja lihavuuteen (Hughes

ym., 2017). Aikuisilla pitkäkestoinen stressi voi myös johtaa edellä mainittuihin astmariskiä lisääviin epäterveellisiin elintapoihin (Umberson ym., 2008).

Sosiaalinen asema on yhteydessä stressiin ja siten saattaa lisätä riskiä sairastua astmaan. On havaittu, että alhainen sosiaalinen asema lisää todennäköisyyttä stressiä aiheuttavien tekijöiden ilmaantumiseen sekä kotiololoissa että lähiympäristössä (McEwen, 2012). Lapsuusiän taloudellisten vaikeuksien yhteys huonoon keuhkotoimintaan saattaa välittyä sosiaalisen elinympäristön, kuten kotiolosuhteiden, kodin altisteiden tai epäterveellisen käyttäytymisen kautta (Bartley ym., 2012). Kodin altisteista esimerkiksi vanhempien tupakointi saattaa aiheuttaa pysyviä, astmalle altistavia muutoksia keuhkoihin (Svanes, 2004).

Geneettisellä ja epigeneettisellä perimällä on osoitettu olevan rooli sekä astmassa että stressireaktiossa (Barnhouse & Jones, 2019). Ympäristön altisteet voivat aiheuttaa astmaan johtavia epigeneettisiä muutoksia. Esimerkiksi sikiön altistuminen sähkö tupakan nikotiinille on yhdistetty epigeneettisiin muutoksiin, jotka vaurioittavat sikiön normaalia keuhkojen kehitystä ja aiheuttavat ylisukupolvisen astmariskin (Clapp & Jaspers, 2017). Vastasyntyneen altistuminen tupakansavulle (äidin tupakointi, elinympäristön tupakansavu, sähkö tupakointi) saattaa aiheuttaa aikuisikäen astmiin ulottuvia haitallisia vaikutuksia keuhkotoimintoihin (Zakarya ym., 2019).

Sosiaalisella tuella on suora vaikutus ihmisten terveyteen (Stansfeld, 2006). Sosiaalisten suhteiden ja sosiaalisen tuen puutteen on havaittu aiheuttavan monia astmaan linkittyviä fysiologisia vaikutuksia, kuten immunologisten toimintojen muutoksia (House ym., 1988; Kiecolt-Glaser ym., 2010; Umberson & Montez, 2010; Yang ym., 2014). Toisaalta jotkut sosiaaliset suhteet voivat lisätä stressiä ja siten sairastavuutta (Umberson & Montez, 2010). Sosiaalinen tuki voi myös rohkaista huonoon terveystyöskäytymiseen, esimerkiksi tupakointiin (Umberson ym., 2008). Stressi saattaa horjuttaa koetun hallinnan tunnetta, mikä vaikuttaa haitallisesti astman omahoitoon, kuten lääkehoitoon sitoutumiseen ja oireiden seurantaan, ja siten saattaa aiheuttaa sairauden pahenemisen (Anis ym., 2001; Wright ym., 1998).

2.3 Kuormittavat elämäntapahtumat ja aikuisen astma

Tutkimukset, joissa lapsuus- ja aikuisiän kuormittavien elämäntapahtumien merkitystä aikuisiän astmaan on tutkittu pitkittäisasetelmalla, tunnistettiin systemaattisen kirjallisuuskatsauksen avulla. Haussa käytettiin seuraavia tietokantoja: Cinahl, Pubmed, Scopus ja Web of Science. Kirjallisuushaku tehtiin tammikuussa 2020 erikseen lapsuusiän ja aikuisiän kuormittaville elämäntapahtumille. Kirjallisuuskatsaus on kuvattu yksityiskohtaisesti liitteessä (Liite 1). Kirjallisuushaku toistettiin lokakuussa 2021 vuosien 2020 ja 2021 julkaisuihin, ja uusia tutkimuksia ei tunnistettu. Tässä

väitöstyössä pitkittäistutkimusten lisäksi esitellään myös muita keskeisiä tietokannoista tunnistettuja tutkimuksia kuormittavien elämäntapahtumien merkityksestä aikuisiän astmaan.

2.3.1 Kuormittavat lapsuusiän elämäntapahtumat ja astmaan sairastuminen

Kuormittavat lapsuusiän elämäntapahtumat on useissa poikkileikkaustutkimuksissa yhdistetty sekä aikuisten astman esiintyvyyteen että aikuisiän astmaan sairastumiseen (esimerkiksi Abajobir ym., 2017; Banerjee ym., 2018; Romans ym., 2002; Scott ym., 2008, 2012) (Taulukko 1). Poikittaistutkimuksissa ei voida päätellä kuormittavien elämäntapahtumien ajallista yhteyttä sairastumiseen.

Kirjallisuuskatsaus tuotti vain kaksi pitkittäistutkimusta kuormittavien lapsuusiän elämäntapahtumien vaikutuksista astman puhkeamiseen aikuisiällä (Taulukko 1). Yhdysvaltalaisessa tutkimuksessa (Coogan ym., 2013) raportoitiin, että afroamerikkalaisten naisten lapsuudessa ja teini-iässä kokema fyysinen ja seksuaalinen pahoinpitely lisäsi riskiä sairastua astmaan aikuisiällä verrattuna niihin, jotka eivät olleet kokeneet vastaavaa pahoinpitelyä. Tutkimuksessa todettiin myös, että lapsuusiässä koettu fyysinen pahoinpitely yksinään ja yhdessä seksuaalisen pahoinpitelyn kanssa lisäsi astmaan sairastumisen riskiä (Coogan ym., 2013). Yhdysvaltalaisessa suppeassa syntymäkohorttitutkimuksessa havaittiin, että lakiin ja turvallisuuteen liittyvät kuormittavat elämäntapahtumat, joita nuoret olivat raportoineet 16 vuoden iässä, yli kaksinkertaistivat riskin sairastua astmaan 29 vuoden ikään mennessä (Oren ym., 2017).

Lisäksi huomion arvoinen on englantilainen syntymäkohorttitutkimus, jossa oli tutkittu lapsuusajan taloudellisia vaikeuksia suhteessa keuhkojen toimintaan. Keuhkokapasiteetti määritettiin keski-iässä kliinisesti PEF-mittauksin. Tässä seurantatutkimuksessa havaittiin, että tutkituilla lapsuusajan vaikeuksilla oli selvä yhteys heikentyneeseen keuhkokapasiteettiin keski-iässä. (Bartley ym., 2012.)

Kummassakin edellä kuvatussa seurantatutkimuksessa tieto lääkärin toteamasta astmasta perustui itseraportointiin, ja aineistot edustivat vain suppeaa osaa väestöstä. Kun kuormittavien lapsuusiän elämäntapahtumien yhteyttä aikuisiän astmaan sairastumisessa tutkitaan laajassa, koko väestöön kohdennetussa aineistossa ja määritetään astma objektiivisesti terveystietoregistereistä, saadaan luotettavaa ja yleistettävää tutkimustietoa.

Taulukko 1. Tutkimuksia kuormittavien lapsuusiän elämäntapahtumien merkityksestä aikuisiän astmaan sairastumisessa.

Tutkija julkaisu-vuosi	Osallistujat (N), maa	Tutkimusjoukko n, ikä	Tutkimusasetelma	Tutkitut kuormittavat lapsuusiän elämäntapahtumat	Astman määrittäminen	Tutkimustulos
PITKITTÄISTUTKIMUKSET						
Bartley ym. 2011	National Child Development Study (1958–2004) syntymäkohortti seuranta tutkimus (N=12 037), Iso-Britannia	6 287 naista ja miestä, 44–46 vuotta	Pitkittäistutkimus Keuhkokapasiteetti keski-ikässä (44–46 v.). Mahdollisina välittävinä tekijöinä: sosiaaliluokka, koulutusaste, tupakointi	Tutkitun lapsuudessa äidin haastatteluista saatu tieto: -perheen taloudellinen tilanne tutkitun syntyessä ja 7 vuoden iässä -elinolot 7 ja 11 vuoden iässä	Tutkimuksessa ei määritetty astmaa, vaan mitattiin keuhkokapasiteetti.	Lapsuusiän taloudelliset vaikeudet olivat yhteydessä keuhkokapasiteettiin huonojen kotiolojen ja sosiaalisten olosuhteiden vuoksi yhdistettynä ympäristön altisteisiin ja käyttäytymiseen.
Coogan ym. 2003	The Black Women's Health Study -afro-amerikkalaiset naiset (N=59 000), Yhdysvallat	28 456 naista, 21–69 vuotta	Pitkittäistutkimus. Seuranta-aika 1995–2011, kyselyt. Sairastuuko astmaan? Välittävinä tekijöinä: aikuisiän pahoinpitely, masennus, stressi ja elämänhalinta	Kyselylomakkeessa tiedusteltiin, onko lapsuus- tai teini-ikässä kokenut fyysisistä pahoinpitelyä (useita kysymyksiä), seksuaalista pahoinpitelyä (2 kysymystä) tai pelkoa kotona.	Kyselylomakkeen kysymys, onko lääkäri todennut vastaajalla astman viimeisen 2 vuoden aikana ja onko käytössä astmalääkitys (vähintään 3 pv/vko) .	Altistuminen lapsuus- ja teini-ikässä pahoinpitelylle lisäsi astmaan sairastumisen riskiä aikuisiällä.
Oren ym. 2016	Tucson Children's Respiratory Study (TCRS) syntymäkohortti seuranta tutkimus, (N=1 246), Yhdysvallat	216 nuorta aikuista, 18–29 vuotta	Pitkittäistutkimus Kyselyt n.2 v. välein Astmaan sairastuminen 18–29 v. iässä	Nuorille 16-vuotiaana kohdennettu kysely, jossa 67 kysymystä elämäntapahtumista. Laskettiin elämäntapahtumien summa ja ryhmiteltiin 10:een eri kokonaisuuteen.	Kyselylomakkeen kysymys, onko vastaajalla lääkärin diagnoisoima ja oireileva astma.	Suuri määrä elämäntapahtumia oli yhteydessä 18–29-v. ilmaantuneeseen astmaan. Merkittäviä tapahtumia olivat lainopillisiin ja turvallisuuteen liittyvät tapahtumat.

Tutkija julkaisu-vuosi	Osallistujat (N), maa	Tutkimusjoukko n, ikä	Tutkimusasetelma	Tutkitut kuormittavat lapsuusiän elämäntapahtumat	Astman määrittäminen	Tutkimustulos
MUUT TUTKIMUKSET						
Abajobir ym. 2017	The Mater Hospital-University of Queensland Study of Pregnancy (MUSP) –syn-tymäkohortti (N=7 223), Australia	3 762 (53 % naisia), 21 vuotta	Poikittaistutkimus Onko astma 21-vuotiaana?	Lastensuojeluviranomais-ten rekistereistä tunnistet-tiin 14 vuoden ikään asti lapsuuden kaltoinkohtelu (fyysinen/seksuaali-nen/henkinen pahoinpitely tai laiminlyönti).	Seurantakäynti 21-vuoden iässä: - haastattelukysymys, onko tutkittavalla lääkä-rin tunnistama astma - määritettiin keuhkojen toiminta ulosvirtausmit-tauksin.	Lapsuusiän henkinen pahoinpitely oli yhtey-dessä astmaan, joka oli todettu 21 vuoden ikään mennessä.
Banerjee ym. 2018	Pregnancy Outcomes, Ma-ternal and In-fant Study, äi-tiysklinikan asi-akkaat (N= 373); Peru	3 081 raskaana olevaa naista, >18 vuotta (ka. 28,3 vuotta)	Poikittaistutkimus Onko astma aikuis-iällä?	Haastattelussa tiedustel-ttiin, onko vastaaja koke-nut alle 18-vuotiaana fyy-sistä tai/ja seksuaalista väkivaltaa.	Haastattelukysymys, onko lääkäri todennut vastaajalla astman ja minkä ikäisenä sairaus todettu.	Naisilla, jotka raporto-i-vat ≥3 lapsuudessa ko-ettua pahoinpitelytapah-tumaa, oli kohonnut riski aikuisiän astmaan.
Romans ym. 2002	Satunnaisesti koottu tutkitta-vien naisten ryhmä (N≈2100) Uusi-Seelanti	354 naista <65 vuotta(ka. 46,6 vuotta); 173 lapsuudessa sek-suaalista pahoin-pitelyä kokenutta; 181 verrokkia	Poikittaistutkimus Onko astma aikuisiällä?	Kahdessa haastattelussa (v. 1989 ja 1995) tiedus-teltiin, oliko vastaaja ko-kenut <16-v. seksuaalista väkivaltaa (esitettiin useita väkivallan muotoja) tai fyysisistä väkivaltaa.	Toisessa haastattelussa tiedusteltiin 18 eri sai-rautta (keskittyen edelli-seen 12 kk), mm. ast-maa.	Astmaa oli useammin kahden tyyppistä seksu-aalista ja fyysisistä väki-valtaa kokeneilla kuin verrokeilla.
Scott ym. 2008	The World Mental Health Surveys (WMH Survey), 10 maan väestö-tutkimus	18 303 ≥18 vuotta	Poikittaistutkimus. Onko sairastunut astmaan yli 20-vuoti-aana?	Useita lapsuusajan kuor-mittavia tapahtumia Analysointi: 1 tapahtuma 2 tapahtumaa ≥3 tapahtumaa	Kyselylomakkeen kysy-mys, onko vastaajalla lääkärin tai terveyden-huollon toimijan tunnis-tamaa astmaa ja mikä on sairastumisikä.	Mitä enemmän oli koke-nut lapsuusiän kuormit-tavia tapahtumia, sitä suurempi oli riski sairas-tua astmaan aikuisiällä.

Tutkija julkaisu-vuosi	Osallistujat (N), maa	Tutkimusjoukko n, ikä	Tutkimusasetelma	Tutkitut kuormittavat lapsuusiän elämäntapahtumat	Astman määrittäminen	Tutkimustulos
Scott ym. 2012	Osa laajempaa The New Zealand Mental Health Survey -väestötutkimusta (N=12 992), Uusi-Seelanti	1 413, 16–27 vuotta,	Poikittaistutkimus: Onko astma aikuisiällä?	Haastattelussa selvitettiin alle 17-vuotiaana koettu 1)fyysinen väkivalta, seksuaalinen väkivalta tai vanhempien väkivaltaisuus, 2) lastensuojelun asiakkuus	Haastattelukysymys, onko lääkäri tai terveydenhuollon toimija tunnistanut, että vastaajalla on astma	Lastensuojelun asiakkaana olleilla oli kohonnut riski sairastaa astmaa. Lapsuudentapah-tumilla ei ollut yhteyttä astman esiintyvyyteen.

2.3.2 Kuormittavat aikuisiän elämäntapahtumat ja astmaan sairastuminen

Varhaisin tutkimus kuormittavien aikuisiän elämäntapahtumien merkityksestä astmaan sairastumisessa on kanadalainen tapaustutkimus kuudesta astmaa sairastavasta aikuisesta (Levitan, 1985). Tutkimus osoitti epätavallisen voimakkaan tunnekuohon olevan yhteydessä astmaoireiluun. Suomalaisessa tapaus-verrokkitutkimuksessa, joka toteutettiin nuorten aikuisten joukossa, havaittiin, että kuormittavia elämäntapahtumia oli sattunut useammalle astmaan sairastuneelle kuin sellaiselle, joka ei ollut sairastunut astmaan. Havaittiin myös, että sairastumista edeltäneet ihmissuhteisiin liittyneet ristiriidat olivat yhteydessä sairastumiseen. (Kilpeläinen ym., 2002.)

Kirjallisuuskatsaus tuotti kolme etenevää väestötutkimusta (Taulukko 2). Kun tätä tutkimusta vuonna 2010 aloitettiin, oli vain yksi seurantatutkimus, jossa aikuisiän kuormittavien elämäntapahtumien yhteyttä astmaan sairastumiseen oli tutkittu. Saksalaisessa alueellisessa väestötutkimuksessa elämäntapahtumien yhteys astmaan sairastumiseen havaittiin ainoastaan naisilla (Loerbroks ym., 2009). Myöhemmin australialaisessa ja saksalaisessa seurantatutkimuksessa osoitettiin työhön liittyvien epävarmuustekijöiden lisäävän riskiä sairastua astmaan (Loerbroks ym., 2014; Renzaho ym., 2014). Sen sijaan australialaisessa tutkimuksessa henkilökohtaisilla ja perheeseen liittyvillä tapahtumilla ei ollut yhteyttä astmaan sairastumiseen (Renzaho ym., 2014). Näissä kaikissa tutkimuksissa tieto astmaan sairastumisesta perustui itseraportointiin lääkärin tai hoitajan diagnosoimasta astmasta.

Itseraportointi sairauden ilmaantumisen tutkimisessa ei ole kovin luotettava. Astmaan sairastumista on mahdollista tutkia objektiivisesti ja luotettavasti terveydenhuollon rekistereistä. Sairauden ilmaantumisen tutkiminen edellyttää, että varmuudella tunnistetaan ne, joilla seurannan alussa ole sairautta, ja varmuudella tunnustetaan sairastumisen ajankohta seuranta-aikana (Modig ym., 2017).

Jotta paremmin ymmärretään kuormittavien aikuisiän elämäntapahtumien yhteys astmaan sairastumiseen, tarvitaan väestöön kohdennettuja pitkittäistutkimuksia, joissa terveiden tutkittavien seuranta astman suhteen aloitetaan ennen elämäntapahtumille altistumista, ja seuranta jatketaan useamman vuoden ajan. Huolellisesti toteutetut pitkittäistutkimukset antavat luotettavampaa tietoa sairauksien riskitekijöistä kuin tapaus-verrokkitutkimukset, jossa vertailu tapahtuu sairastuneiden ja ei-sairastuneiden välillä. Laaja väestötutkimus on luotettavampi myös tulosten yleistettävyyden kannalta.

Taulukko 2. Tutkimuksia kuormittavien aikuisiän elämäntapahtumien merkityksestä astmaan sairastumisessa.

Tutkija julkaisu- vuosi	Osallistujat; N, maa	Tutkimusjoukko n, ikä	Tutkimusasetelma	Tutkitut kuormittavat aikuisiän elämäntapahtumat	Astman määrittäminen	Tutkimustulos
PITKITTÄISTUTKIMUKSET						
Loerbroks ym. 2009	Heidelbergin ja ympäröivän alu- een väestö, Saksa	4 520, 40–65 vuotta	Etenevä väestötutki- mus; seuranta-aika 8,5 vuotta (mediaani) (1992–1995 >>2002/2003)	Lähtötason tutkimuslo- makkeessa elämäntapah- tumia koskevat kysymyk- set: työn menettäminen, elämänaikaisen ihmissuh- teen katkeaminen, lähei- sen henkilön kuolema	Itseraportoitu Seurantakysely- lomakkeessa kysymys lääkärin diag- nosoimasta astmasta	Elämänaikaisen ihmis- suhteen katkeaminen oli yhteydessä astmaan sairastumiseen.
Loerbroks ym. 2014	German Socio-Economic Panel (GSOEP)- väestötutkimus (N=20 792), Saksa	7 031, ≥18 vuotta	Etenevä väestötutki- mus; seuranta-aika 3 vuotta (1/2009–12/2011)	Todennäköisyys menet- tää työ seuraavien 2 v. ai- kana / 2009–2010	Itseraportoitu Lomakekysymys: kuinka todennäköisenä vas- taaja pitää työn menet- tämistä seuraavan 2 v. aikana	Työn epävarmuus lisäsi astmaan sairastumisen riskiä.
Renzaho ym. 2014	The Household, Income and La- bor Dynamics in Australia (HILDA) (N≈ 17 000, Australia	9 222, ≥21 vuotta	Etenevä paneelitut- kimus, haastattelut vuosina 2003 ja 2009	Perheeseen liittyvä kuor- mittuminen, henkilökohtai- nen kuormittuminen / edeltävä 12 kk vuonna 2009	Itseraportoitu Haastattelukysymys lää- kärin diagnosoimasta astmasta, joka kestänyt 6 kk	Tutkitut elämäntapahtu- mat eivät lisänneet mer- kittävästi sairastumisen riskiä.

Tutkija julkaisu- vuosi	Osallistujat; N, maa	Tutkimusjoukko n, ikä	Tutkimusasetelma	Tutkitut kuormittavat aikuisiän elämäntapahtumat	Astman määrittäminen	Tutkimustulos
MUUT TUTKIMUKSET						
Kilpeläinen ym. 2002	Yliopisto-opiskelijat (N=10 667), Suomi	416 astmaa sairastavaa; 1 656 verrokkia, 18–25 vuotta	Poikkileikkaus- tutkimus; tapaus-verrokkitutki- mus; kyselyssä takautu- vasti tiedusteltiin ast- maa ja elämänta- pahtumia	Tutkimuslomakkeessa elämäntapahtumia koske- vat kysymykset SRRS-lista: 18 tapahtu- maa/ kuluva vuosi; 1–5 v.; 6–10 v.; >10 v.	Itseraportoitu Kyselylomakkeen kysy- mys lääkärin diagno- soimasta astmasta ja diagnoosivuodesta	Vanhempien avioero tai henkilökohtainen eroko- kemus oli yhteydessä astmaan sairastumi- seen.
Levitan 1985	Sairaalasta ja kirjallisuudesta tunnistettuja lä- heisen kuole- man kokeneita potilaita; Kanada	6 astmaan sairastunutta, 19–64 vuotta	Tapaustutkimus; sairauskertomustiedot ja haastattelut	Kuoleman kohdanneen tapauskuvaus ja tapauksen analysointi	Lääkärin diagnosoima astma	Voimakkaana koettu suru oli yhteydessä ast- maan sairastumiseen.

2.3.3 Kuormittavat lapsuusiän elämäntapahtumat ja astma: riskitekijöiden kautta välittyvä vaikutus

Vain yhdessä seurantatutkimuksessa on tutkittu mahdollisia välittäviä tekijöitä kuormittavien lapsuusiän elämäntapahtumien astmariskiä lisäävässä vaikutuksessa. Yhdysvaltalaisessa tutkimuksessa, joka kohdentui afroamerikkalaisiin naisiin (Coogan ym., 2013), selvitettiin aikuisena koettujen stressitekijöiden (väkivalta, masennus, koettu stressi, elämänhallinta) välittävää vaikutusta. Tutkimuksen tuloksissa todettiin, että stressitekijät eivät selittäneet lapsuudessa koetun pahoinpitelyn ja itseraportoidun astmaan sairastumisen välistä yhteyttä. Lisäksi edellä mainitussa englantilaisessa tutkimuksessa (Bartley ym., 2012), jossa keskityttiin heikentyneeseen keuhkojen toimintaan aikuisiällä, havaittiin, että lapsuudessa koetut talousvaikeudet olivat yhteydessä astmaan osittain lapsuusiän huonojen kotiolojen sekä osittain aikuisiän sosiaalisten olosuhteiden ja tupakoinnin välityksellä. (Bartley ym., 2012.)

Aiemmissä tutkimuksissa ei ole selvitetty, mikä osa kuormittavien lapsuusiän elämäntapahtumien astmariskiä lisäävästä vaikutuksesta välittyy erilaisten aikuisiän astman riskitekijöiden kautta. Kysymys on kuitenkin tärkeä, koska kuormittavat lapsuusiän elämäntapahtumat ovat yhteydessä moniin astman riskitekijöihin, kuten tupakointiin, matalaan koulutustasoon ja lihavuuteen (Felitti ym., 1998; Hughes ym., 2017) sekä kuormittaviin elämäntapahtumiin (J. Korkeila ym., 2010).

2.3.4 Kuormittavat aikuisiän elämäntapahtumat ja astman paheneminen

Astman pahenemista kuormittaviin elämäntapahtumiin liittyen on tutkittu vain kahdessa aikuisväestöön kohdennetussa pitkittäistutkimuksessa (Taulukko 3). Englantilaisessa tutkimuksessa kokemus elämäntapahtumien suuresta psyykkisestä kuormituksesta havaittiin olevan yhteydessä astman vaatimaan sairaalahoitoon (Wainwright ym., 2007). Tässä tutkimuksessa tieto sairaalahoidosta saatiin kansallisesta rekisteristä. Amerikkalaisessa tutkimuksessa asuinalueen väkivallalle altistuminen oli yhteydessä itseilmoitettuihin astman vaatimiin sairaalahoitoihin ja poliklinikakäynteihin (Apter ym., 2010). Lisäksi yhdessä tapaus-verrokkitutkimuksessa havaittiin sairaalahoitoon otetuilla astmapotilailla enemmän elämäntapahtumia kuin kontrolliryhmän astmaa sairastavilla, joilla sairaalahoitoa ei ollut (Kolbe ym., 2002). Kaikki aiemmat tutkimukset ovat kohdentuneet sairaalahoitoon ja astman vakavaan pahenemiseen, joka astman hyvän hoidon ansiosta on vähentynyt viime vuosikymmenenä (Kauppi ym., 2013).

Kun hyödynnetään lääkeostorekisteristä saatavia tietoja astman hoitoon tarkoitetuista lääkemääräyksistä, voidaan selvittää kuormittaviin aikuisiän elämäntapahtumiin liittyvää astmaoireilun vaihtelua useamman vuoden ajan.

Taulukko 3. Tutkimuksia kuormittavien aikuisiän elämäntapahtumien merkityksestä astman pahenemisessa.

Tutkija julkaisu- vuosi	Osallistujat; N, maa	Tutkimusjoukko, n, ikä	Tutkimus- asetelma	Tutkitut kuormittavat ai- kuisiän elämäntapahtumat	Astman määrittäminen	Tutkimustulos
PITKITTÄISTUTKIMUKSET						
Apter ym. 2010	Osa laajempaa alueellisen astma- klinikan tutki- musta. 73 % naisia ja 70 % afroamerikkalai- sia (N≈7 000), Yh- dysvallat	397 kohtalaista tai vai- keaa astmaa sairasta- vaa, 47 ± 14 vuotta	Etenevä väestötut- kimus, seuranta-aika 26 viikkoa, haastattelut joka kk	Altistuminen elinympäris- tön väkivaltaisuu- delle: onko todistanut mm. aseellista uhkausta, sek- suaalista väkivaltaa, naa- puruston riitelyä edeltä- neen 6 kk:n aikana: lähtö- tason haastattelu.	Itseraportointi ast- man aiheuttamista päivystysvastaanot- tokäynneistä ja sairaalahoidoista	Väkivaltaisuu- delle al- tistuminen lisäsi ast- maan liittyviä poliklinik- kakäyntejä ja sairaalahoitojaksoja.
Wainwright ym. 2006	Norfolkin kohortti; European Pro- spective Investica- tion into Cancer (EPIC-Norfolk) (N=20 921); Iso-Britannia	1 674 astmaa sairasta- vaa, joita oli hoidettu sairaalassa, 40–74 vuotta	Etenevä väestötut- kimus seuranta-aika 1996–2000; kysely	Erityiset tapahtumat, mm. oma tai läheisen vakava sairaus, parisuhteeseen liittyvät tapahtumat (ero), työhön liittyvät tapahtumat (mm. irtisanominen) / tie- dusteltiin mm. tapahtu- man ajankohtaa, vaiku- tusta ja siihen sopeutu- mista edeltäneen 5 v:n ai- kana ennen kyselyä.	Tieto astman ai- heuttamista sairaa- lahoidoista saatiin kansallisesta rekis- teristä.	Tapahtuman suuri psykkinen kuormitus verrattuna alhaiseen kuormitukseen lisäsi astman sairaalahoidon riskiä.
MUUT TUTKIMUKSET						
Kolbe ym. 2002	Aucklandin alueen väestö, Uusi-Seelanti	77 astmaa sairastavaa, sairaalahoidossa vai- kean astma- kohtauksen takia (tapaukset); 239 verrokkia, sairaalahoito akuutin astman takia; 100 astmaa sairastavaa kontrollihenkilöä 15–49 vuotta	Tapaus-verrokkitut- kimus. haastattelu 24–72 tunnin kuluessa sai- raalaan ottamisesta sairaalassa, kontrol- lihenkilöt haastatel- tiin kotona	Validoitu kyselylomake viimeisen vuoden aikana sattuneista kuormittavista elämäntapahtumista.	Vaikean astmakoh- tauksen aiheuttama sairaalahoito ja akuutin astman ai- heuttama sairaala- hoito	Sairaalahoitoon ote- tuilla astmaa sairasta- villa potilailla ja verro- kkeilla oli enemmän kuormittavia elämänta- pahtumia kuin kontrol- lina olleilla astmaa sai- rastavilla henkilöillä.

2.3.5 Aukot aiemmassa tutkimuksessa

Kuormittavien elämäntapahtumien yhteyttä astmaan on tutkittu niukasti, ja tutkimustiedossa on aukkoja. Astmaan sairastumiseen liittyen tutkimuksissa on tarkasteltu vain muutamia elämäntapahtumia (Loerbroks ym., 2009) tai luokiteltuja elämäntapahtumia (Renzaho ym., 2014) sekä työn jatkuvuuteen liittyneitä epävarmuustekijöitä (Loerbroks ym., 2014). Astman pahenemista on tutkittu väkivalta-kokemusten yhteydessä (Apter ym., 2010) sekä elämäntapahtumien aiheuttaman psyykkisen kuormituksen ja niihin sopeutumiseen liittyen (Wainwright ym., 2007). Yhdessäkään tutkimuksessa ei ole tutkittu aikuisiän elämäntapahtumien kokonaiskuormittavuuden vaikutusta astmaan sairastumiseen tai taudin pahenemiseen.

Lisäksi puuttuu väestötason tutkimusnäyttö. Kuormittavien lapsuusiän elämäntapahtumien yhteyttä astmaan sairastumiseen on tutkittu afroamerikkalaisen naisten keskuudessa (Coogan ym., 2013) ja nuoriin aikuisiin kohdentuneessa suppeassa tutkimuksessa (Oren ym., 2017). Ei ole selvää, liittyvätkö kuormittavat lapsuusiän elämäntapahtumat astmaan sairastumiseen työikäisessä väestössä. Saattaa olla, että aikuisiän riskitekijät liittyvät kuormittavat lapsuusiän elämäntapahtumat aikuisiän astmaan – tällaisen välittävän vaikutuksen osuudesta ei ole tutkimustietoa. Kuormittavien aikuisiän elämäntapahtumien yhteyttä astmaan sairastumiseen on tutkittu yhden kaupungin keski-ikäisen väestön keskuudessa (Loerbroks ym., 2009). Työpaikkaan liittyvien epävarmuustekijöiden merkitystä astmaan sairastumisessa on tarkasteltu vain työssä olevan väestön keskuudessa (Loerbroks ym., 2014). Astman pahenemista aikuisiän kuormittaviin elämäntapahtumiin liittyen oli tutkittu astman takia sairaalahoitoon otetuilla potilailla vanhemman väestön keskuudessa (Wainwright ym., 2007) ja alueellisesti rajatun afroamerikkalaisen väestöryhmän keskuudessa (Apter ym., 2010). Lisäksi on huomattava, että sairaalahoito koskee astman vakavaa pahenemista, ja se koskee nykyään vain harvoja astmaa sairastavia (Kauppi ym., 2013). Onkin edelleen epäselvää, onko kuormittavien aikuisiän elämäntapahtumien yhteys astmaan sairastumiseen ja sairauden pahenemiseen havaittavissa koko työikäisen väestön keskuudessa.

Toinen tutkimuksellinen puute liittyy astman itseraportointiin tutkittaessa astmaan sairastumista. Tutkittavilta oli tiedusteltu lääkärin toteamaa astmaa eri tavoin; joko kyselylomakkeella tai haastattelemalla. Itseraportointiin saattaa liittyä muistamis- ja raportointivirheitä (Delgado-Rodríguez & Llorca, 2004; Webb & Bain, 2010). Voi olla vaikea muistaa tarkalleen, milloin sairaus diagnosoitiin. Lisäksi astman vaihtelevat oireet voivat aiheuttaa epäselvyyttä, sairastaako astmaa tai onko lääkäri sen diagnosoinut. On myös mahdollista, että oireita aliarvioidaan tai liioitellaan, ja sen takia raportoidaan virheellisesti. Määrittämällä astma ja sairastumisen ajan-kohta objektiivisesti terveysrekistereistä voidaan välttää muistamiseen ja raportointiin liittyviä virheitä. Yhdessäkään aiemmassa seurantatutkimuksessa kuormittavien

lapsuus- tai aikuisiän elämäntapahtumien yhteyttä aikuisiän astmaan ei ole tutkittu laajoissa väestöpohjaisissa tutkimuksissa siten, että astma olisi määritetty objektiivisesti.

3 Tutkimuksen tavoitteet

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää lapsuus- ja aikuisiän kuormittavien elämäntapahtumien yhteys aikuisen astmaan sairastumiseen ja taudin pahenemiseen.

Tutkimuksen yksityiskohtaiset tavoitteet olivat:

1. Selvittää, onko kuormittavilla lapsuusiän elämäntapahtumilla yhteys aikuisiän astmaan sairastumiseen. (Tutkimus I ja III)
2. Selvittää, millainen yhteys kuormittavilla aikuisiän elämäntapahtumilla on astmaan sairastumiseen. (Tutkimus II)
3. Määrittää, mikä osa kuormittavien lapsuusiän elämäntapahtumien astma-riskiä lisäävästä vaikutuksesta välittyy erilaisten aikuisiän astman riskitekijöiden kautta, joiden kehittymiseen kuormittavat lapsuusiän elämäntapahtumat ovat voineet vaikuttaa. (Tutkimus III)
4. Selvittää kuormittavien aikuisiän elämäntapahtumien yhteyttä astmaoireiluun. (Tutkimus IV)

4 Aineisto ja menetelmät

4.1 Terveys, hyvinvointi ja ihmissuhteet Suomessa -tutkimus

Terveys, hyvinvointi ja ihmissuhteet Suomessa, Health and Social Support -väestötutkimus (HeSSup-tutkimus) on edelleen jatkuva työikäisen väestön seurantalutkimus, joka selvittää terveyteen ja hyvinvointiin vaikuttavia tekijöitä postikyselyjen ja rekisterien avulla. Tutkimus on Helsingin yliopiston kansanterveystieteen osaston, Turun yliopiston kansanterveystieteen osaston, Tampereen yliopiston yleislääketieteen oppialan, Työterveyslaitoksen ja Kelan yhteishanke.

HeSSup-tutkimus perustuu laajaan satunnaisotantaan työikäisistä suomalaisista (20–24-, 30–34-, 40–44-, 50–54-vuotiaat) Suomen väestörekisteristä. Kysely on toistettu samoille henkilöille vuosina 1998, 2003 ja 2011. Ensimmäiseen kyselyyn vastasi 25 901 henkilöä (vastausprosentti oli 40), joista suostumuksen kansallisten rekisteritietojen yhdistämiseen antoi 93 prosenttia (N=24 057). Seurantakyselyyn vuonna 2003 vastasi 80 prosenttia (N=19 629). (K. Korkeila ym., 2001.) Katoanalyseissä (K. Korkeila ym., 2001; Suominen ym., 2012) vastaajien on todettu edustavan terveydentilaltaan melko hyvin vastaavan ikäistä perusväestöä. Tässä väitöskäytännössä käytettiin vuosien 1998 ja 2003 kyselyaineistoja.

Kyselylomakkeen keskeiset aihealueet olivat:

- sosiaalinen tausta (kuten lapsuuden asuinolot, lapsuuden tapahtumat)
- henkilökohtaiset voimavarat (kuten koulutus, työ, liikunta)
- terveyttä kuormittavat tekijät (kuten elämäntapahtumat)
- terveystäyttyminen (kuten tupakointi, alkoholin käyttö, liikunta)
- terveys (kuten lääkärin diagnosoimat sairaudet, masennusoireet, koettu terveys).

Vastaajien terveyttä on seurattu muun muassa sairastavuuden, eläköitymisen, onnettomuuksien sekä kuolleisuuden suhteen yhdistämällä henkilötunnuksen avulla tietoja muun muassa Kansaneläkelaitoksen (Kela), Terveystieteen ja hyvinvoinnin laitoksen (THL) ja Tilastokeskuksen rekistereistä.

4.2 Rekisterilähteet

Kaikissa tämän väitöstutkimuksen osatutkimuksissa tieto lääkekorvauksista ja -ostoista sekä sairaalahoidoista saatiin terveydenhuollon hallinnollisista rekistereistä, jotka kuvataan seuraavana.

Kelan ylläpitämä myönnettyjen erityiskorvausoikeuksien rekisteri on perustettu vuonna 1964 (Furu ym., 2010). Vaikeitten ja pitkäaikaisten sairauksien, kuten astman, hoitoon tarkoitetuille lääkkeille on hyväksytty sairausvakuutuslain perusteella peruskorvausta suurempi erityiskorvattavuus. Korvausoikeuden saamiseksi henkilö toimittaa Kelaan hoitavan lääkärin kirjoittaman lausunnon sairaudestaan ja lääkehoidon tarpeestaan. Kelan lääkäri vahvistaa, että hakija täyttää etukäteen määritellyt kriteerit sairaudesta. (Kela, 2021.) Rekisterissä on saatavana tieto erityiskorvaukseen oikeutetuista henkilöistä ja erityiskorvauksen alkamispäivästä.

Kelan ylläpitämä lääkekorvausrekisteri, joka on perustettu vuonna 1994, sisältää tiedot apteekista hankituista, sairausvakuutuksen nojalla korvatuista reseptilääkeostoista (Furu ym., 2010). Rekisterissä lääkkeet on luokiteltu Maailman terveysjärjestön (WHO) lääkkeiden anatomis-terapeuttis-kemiallisen (Anatomical Therapeutic Chemical, ATC) luokitusjärjestelmän mukaan (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2021). Astman hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden (ATC-koodi R03) ovat Suomessa hankittavissa apteekista vain lääkärin määräämällä reseptillä (Kela, 2016). Lääkekorvausrekisteriin on tallennettu muun muassa lääkkeen ostopäivä ja ATC-koodi.

THL:n ylläpitämään terveydenhuollon hoitoilmoitusrekisteriin (Hilmo) kerätään tietoa Suomen sosiaali- ja terveydenhuollon avo- ja laitoshoidosta. Se on perustettu vuonna 1969. (Sund, 2012.) Se sisältää muun muassa tietoja potilaan hoidon alkamisesta ja päättymisestä sekä diagnooseista. Vuodesta 1996 alkaen diagnoosi on kirjattu suomalaisen ICD (International Statistical Classification of Diseases) -10-tautiluokituksen mukaisesti. Suomen ICD-10-luokitus pohjautuu Maailman terveysjärjestön (WHO) kansainväliseen tautiluokitukseen. (Arajärvi ym., 2018.)

Erityiskorvausoikeuksien rekisteristä saatiin tieto, milloin Kela oli myöntänyt oikeuden astmalääkkeiden erityiskorvaukseen. Lääkekorvausrekisteristä saatiin tiedot astmalääkkeiden ostokerroista päivämäärineen. Vähintään kaksi astmalääkkeen ostokertaa kalenterivuoden aikana oli kriteeri astmadiagnoosille, joka määriteltiin ensimmäisen oston päivämäärän mukaan. Hilmosta saatiin tieto astmasta aiheutuneista sairaalahoitajaksoista, ja hoidon ensimmäinen päivä määritettiin astmadiagnoosin ajankohdaksi.

Tutkimuksen aineisto, seuranta-ajat, muuttujat ja tilastolliset menetelmät osatutkimuksittain on esitetty taulukossa 4.

Taulukko 4. Tutkimuksen aineisto, seuranta-ajat, muuttajat ja tilastolliset menetelmät osatutkimuksittain.

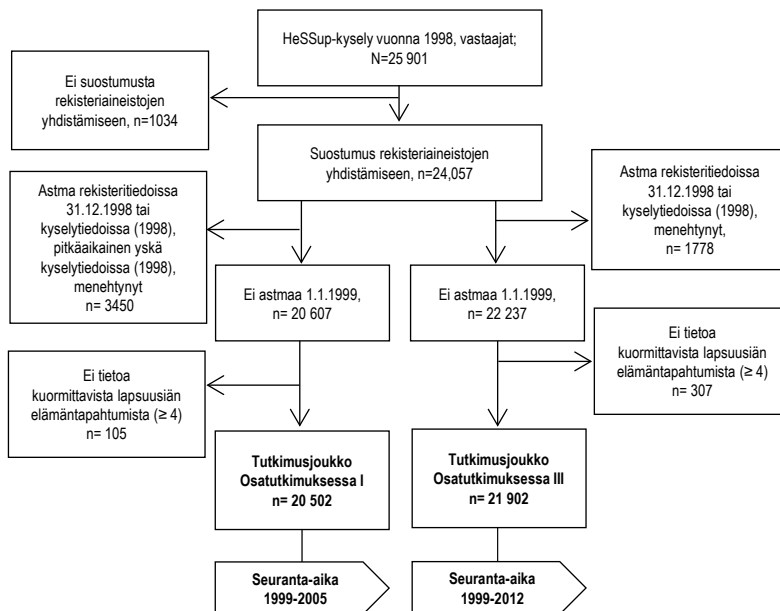
Osatutkimus	Tutkimusjoukko	Seuranta-aika	Selittävät muuttajat	Vastemuuttajat	Välittävät muuttajat	Analyysimenetelmä
Osatutkimus I Kuormittavat lapsuusiän elämäntapahtumat astmaan sairastumisessa	n=20 502, 8 556 miestä, 11 946 naista	1999–2005	Kuormittavat lapsuusiän elämäntapahtumat v.1998 kysely	Astmadiagnoosit		Coxin regressiomalli
Osatutkimus II Kuormittavat aikuisiän elämäntapahtumat astmaan sairastumisessa	n=16 881, 6 663 miestä, 10 218 naista	2004–2005	Kuormittavat aikuisiän elämäntapahtumat viimeisen viiden vuoden ajalta v. 2003 kysely	Astmadiagnoosit		Coxin regressiomalli
Osatutkimus III Kuormittavien lapsuusiän elämäntapahtumien astmariskiä lisäävän vaikutuksen välittyminen aikuisiän riskitekijöiden kautta	n=21 902, 9 052 miestä 12 850 naista	1999–2012	Kuormittavat lapsuusiän elämäntapahtumat v. 1998 kysely	Astmadiagnoosit	Tupakointi Lihavuus Allerginen nuha Ruumiillinen työ Matala koulutustaso Kuormittavat elämäntapahtumat v. 1998 kysely	Coxin regressiomalli Kontrafaktuaalinen mediaatioanalyysi
Osatutkimus IV Kuormittavat aikuisiän elämäntapahtumat astmaoireilussa	n=1 102, 296 miestä, 806 naista	7 vuoden aikaikkuna; 2000–06: (2000–01; 2002–03; 2004–06)	Kuormittavat aikuisiän elämäntapahtumat viimeisen puolen vuoden ajalta v. 2003 kysely	Keuhkoputkia laajentavien lyhytvaikutteisten astmalääkkeiden reseptiotot		Yleistettyjen estimointiyhtälöiden (Generalized Estimating Equation, GEE) malli

4.3 Tutkimusasetelma ja tutkimusjoukko

Tämän väitöstutkimuksen kaikki neljä osatutkimusta ovat eteneviä väestötutkimuksia ja nojautuvat sekä kyselyaineistoon että rekisteritietoihin. Tieto altisteista (kuormittavat lapsuusiän elämäntapahtumat ja kuormittavat aikuisiän elämäntapahtumat) saatiin vuosien 1998 ja 2003 HeSSup-kyselyitten vastauksista. Kuvassa 1 esitetään vuokaaviona tutkimusaineiston valinta osatutkimuksissa I ja III, joissa aineisto otettiin vuoden 1998 kyselyn vastaajista (N=24 057).

Osatutkimuksessa I astmaan sairastumisen riskiä tarkasteltiin vuodesta 1999 vuoden 2005 loppuun. Tutkimukseen otettiin vastaajat, joilla ei ollut astmaa (rekisteritieto tai itseilmoitettu) tai pitkäaikaista yskää (itseilmoitettu). Itse raportoitu, lääkärin toteama sairaus perustui kysymykseen ”Onko lääkäri sanonut, että sinulla on tai on ollut ...?”, jota seurasi 38 erilaista sairautta, muun muassa astma. Siten tutkimusjoukon (n=20 502) muodostivat vastaajat, joilla ei ollut viitteitä astmasta ja jotka olivat antaneet vastauksen lapsuusajan tapahtumia koskevaan kysymykseen.

Osatutkimuksessa III astmaan sairastumisen riskiä tarkasteltiin vuodesta 1999 vuoden 2012 loppuun. Tutkimusjoukon (n=21 902) muodostivat vastaajat, joilla ennen seurannan alkua ei ollut astmaa (rekisteritieto tai itse ilmoitettu) ja jotka olivat antaneet vastauksen lapsuusajan tapahtumia koskevaan kysymykseen.

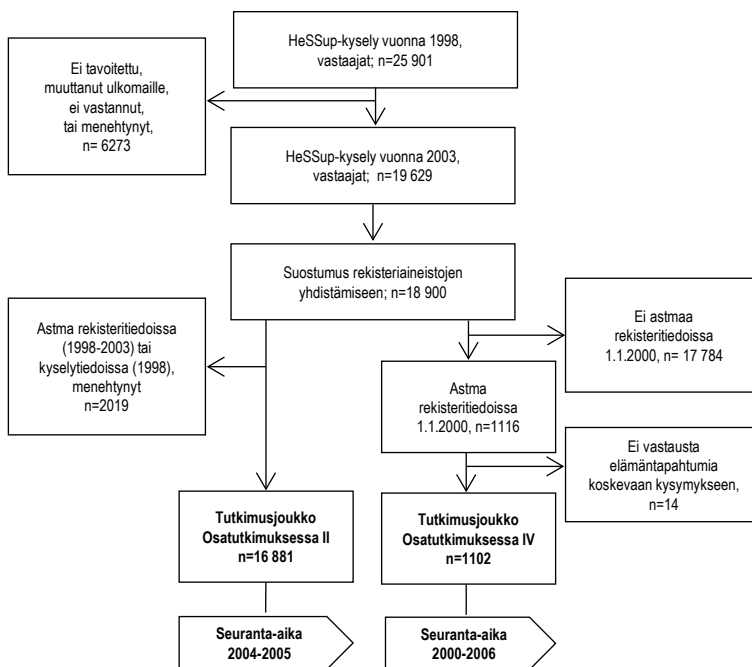


Kuva 2. Tutkimusjoukko osatutkimuksessa I ja III.

Kuvassa 2 esitetään vuokaaviona tutkimusjoukon valinta osatutkimuksissa II ja IV. Osatutkimuksiin II ja IV olivat sopivia vastaajat, jotka olivat vastanneet kyselyyn sekä vuonna 1998 että vuonna 2003 (N=18 900).

Osatutkimuksessa II tarkasteltiin astmaan sairastumisen riskiä vuodesta 2004 vuoteen 2005, ja siten vastaajat, joilla ennen vuotta 2004 ei ollut astmaa, muodostivat tutkimusjoukon (n=12 726). Tutkimukseen ei otettu rekisteritietojen perusteella astmaa sairastavia eikä itse raportoitua, lääkärin toteamaa astmaa sairastavia vastaajia. Analyseissa olivat mukana ne, jotka olivat antaneet vastauksen kuormittavia elämäntapahtumia koskevaan kysymykseen (n= 14 831).

Osatutkimuksessa IV tarkasteltiin astmaoireilua vuosina 2000–2006. Tutkimusjoukkoon otettiin vastaajat, jotka 1.1.2000 rekisteritietojen perusteella sairastivat astmaa ja olivat antaneet vastuksen kuormittavia elämäntapahtumia koskevaan kysymykseen vuoden 2003 kyselyssä (n=1 102).



Kuva 3. Tutkimusjoukko osatutkimuksessa II ja IV.

4.4 Tutkimuksen muuttujat

Yhteenvedo alkuperäisissä tutkimuksissa käytetyistä muuttujista esitetään taulukossa 5. Muuttujat ja niiden määrittäminen on kuvattu yksityiskohtaisemmin alkuperäisissä osatutkimuksissa (I–IV).

Taulukko 5. Osatutkimusten analyysissä käytetyt muuttujat.

Muuttujat	Osatutkimus				Muuttujan alkuperä
	I	II	III	IV	
Vastemuuttujat					
Lääkärin diagnosoima astma	X	X	X		Erityiskorvausrekisteri Lääkekorvausrekisteri Hilmo
Astman vaikeutuminen; inhaloitavat lyhytvaikutteiset keuhkoputkia avaavat astmalääkkeet				X	Lääkekorvausrekisteri
Selittävät muuttujat					
Kuormittavat aikuisiän elämäntapahatomat	X			X	2. kysely
Kuormittavat lapsuusiän elämäntapahatomat		X	X		1. kysely
Välittävät muuttujat					
Tupakointi			X		1. kysely
Lihavuus (painoindeksi ≥ 30 kg/m ²)			X		1. kysely
Allerginen nuha			X		1. kysely
Työolosuhteet (alhainen koulutus ja raskas työ)			X		1. kysely
Kuormittavat aikuisiän elämäntapahatomat			X		1. kysely
Taustamuuttujat ja sekoittavat tekijät					
Sukupuoli, ikäryhmä	X	X	X	X	1. kysely
Siviilisääty	X	X		X	1. kysely
Koulutusaste	X	X		X	1. kysely
Tupakointi	X	X		X	1. kysely
Lihavuus (painoindeksi ≥ 30 kg/m ²)	X	X		X	1. kysely
Fyysinen aktiivisuus	X			X	1. kysely
Runsas alkoholin käyttö	X			X	1. kysely
Kissa tai koira kodissa	X	X			1. kysely
Vanhempien tupakointi	X				1. kysely
Allerginen nuha		X			1. kysely
Pitkäaikainen yskä	X				1. kysely

Muuttajat	Osatutkimus				Muuttujan alkuperä
	I	II	III	IV	
Sympaattisen hermoston yliaktiivisuus	X				1. kysely
Stressiherkkyys	X			X	1. kysely
Masentuneisuus	X			X	1. kysely
Allergialääkitys	X				Lääkekorvausrekisteri
Tulehdusta estävä astmalääkitys				X	Lääkekorvausrekisteri
Psykiatrinen lääkitys (masennuksen tai ahdistuksen hoitoon tarkoitettu lääkitys)	X				Lääkekorvausrekisteri
Sairaalaahoito vakavan masennuksen takia	X				Hilmo

4.4.1 Astma

Osatutkimuksissa I, II ja III vastemuuttujana oli aikuisiällä ilmenevä lääkärin diagnosoima astma seuranta-aikana. Tätä varten muodostettiin kaksi muuttujaa: 1) astmaan sairastumiseen kulunut aika seuranta-aikana (riskiaika) ja 2) sairastumista osoittava muuttuja: sairastui, ei sairastunut, muutto ulkomaille tai kuolema. Riskiaika jokaiselle tutkittavalle laskettiin seurannan alusta päivään, jolloin henkilö sairastui astmaan, muutti ulkomaille, kuoli tai viimeiseen seurannan päivään riippuen siitä, mikä saavutettiin ensin.

Lääkärin diagnosoima astma määritettiin rekisteritietojen perusteella. Erityiskorvausoikeus-, lääkekorvaus- ja hoitoilmoitusrekisteristä saadun päivämäärätiedon avulla määritettiin astman alkamisaika. Astman alkamisajaksi asetettiin missä tahansa rekisterissä ensimmäisenä esiintynyt päivämäärä. Rekisteriaineisto oli käytettävissä vuosina 1998–2012.

Osatutkimuksessa IV vastemuuttujana oli astmaoireilu, jota tarkasteltiin hengittävien, keuhkoputkia laajentavien lyhytvaikutteisten β_2 -agonistien vuosittaisten ostokertojen määrän perusteella vuosina 2000–2006. Kelan lääkekorvausrekisteristä saatiin tieto hengittävien lyhytvaikutteisten β_2 -agonistien ostopäivistä, joiden mukaan laskettiin vuosittaiset ostokerrat. Tarkastelun kohteena olivat lyhytvaikutteiset β_2 -agonistit (ATC R03AC02, R03AC03, R03AC04) sekä lyhytvaikutteisten β_2 -agonistien ja antikolinergisten lääkkeiden yhdistelmävalmisteet (ATC R03AK03, R03AK04).

4.4.2 Kuormittavat aikuisiän elämäntapahtumat

Kuormittavat aikuisiän elämäntapahtumat määritettiin vuoden 2003 kyselystä (Osatutkimukset II ja IV). Kyselylomakkeessa tiedusteltiin 19:ää erilaista tapahtumaa,

joita elämässä voi sattua. Näiden kysymysten lista alkuperäisinä annetaan liitteessä 2. Tässä väitöstutkimuksessa ei otettu mukaan kysymyksiä, jotka koskivat pitkää sairauslomaa ja eläkkeelle jäämistä, koska ne voivat olla seurausta astmasta. Lisäksi käytettiin aiemmassa tutkimuksessa, vuoden 2003 kyselyssä, määritettyjä elämäntapahtumien kuormittavuuden painoarvoja (Vahtera ym. 2007).

Osatutkimuksessa II kuormittavina elämäntapahtumina huomioitiin tapahtumat, jotka oli raportoitu tapahtuneen sekä viimeisen puolen vuoden että viimeisen viiden vuoden aikana. Elämäntapahtumien kokonaiskuormittavuus määritettiin laskemalla kuormittavuuden painoarvot yhteen. Jotta elämäntapahtumien aiheuttamaa kuormittavuutta voitiin vertailla, saatu summamuuttuja luokiteltiin: ei altistusta elämäntapahtumille, lievästi altistuneet, kohtalaisesti altistuneet, runsaasti altistuneet. Lisäksi tunnistettiin omiksi muuttujikseen kymmenen painoarvoltaan raskainta elämäntapahtumaa: oman lapsen kuolema, puolison kuolema, ruumiillinen, henkinen tai seksuaalinen väkivalta, perheenjäsenen vakava sairastuminen, äidin kuolema, ristiriitojen huomattava lisääntyminen avo- tai aviopuolison kanssa, avioero, avoero tai asunusero, huomattavat vaikeudet esimiehen kanssa, oman taloudellisen tilanteen huomattava vaikeutuminen ja isän kuolema (Vahtera ym. 2007).

Osatutkimuksessa IV tarkasteltiin kuormittavia aikuisiän elämäntapahtumia, jotka oli raportoitu tapahtuneen kyselyä edeltäneen puolen vuoden aikana (tuoreet elämäntapahtumat). Kuormittavuutta kuvaava muuttuja muodostettiin laskemalla yhteen näiden tapahtumien kuormittavuuden painoarvot ja saatu summamuuttuja luokiteltiin: ei altistuneet, vähän altistuneet, paljon altistuneet.

4.4.3 Kuormittavat lapsuusiän elämäntapahtumat

Kuormittavat lapsuusiän elämäntapahtumat määritettiin vuoden 1998 kyselyn perusteella (Osatutkimukset I ja III). Kyselylomakkeessa oli kuuden kysymyksen sarja: 1) olivatko vanhemmat eronneet, 2) oliko perheellä ollut taloudellisia vaikeuksia, 3) oliko perheessä esiintynyt vakavia ristiriitaisuuksia, 4) oliko vastaaja pelännyt jotakuta perheenjäsentä, 5) oliko joku perheenjäsenistä ollut vakavasti tai pitkäaikaisesti sairaana, 6) oliko jollain perheenjäsenellä ollut ongelmia alkoholin vuoksi. Vastausvaihtoehtoja oli kolme: ei, kyllä, en tiedä / en osaa sanoa. Tämän perusteella laskettiin, kuinka monelle kuormittavalle lapsuusiän elämäntapahtumalle vastaaja oli altistunut (*en tiedä / en osaa sanoa* tulkittiin puuttuvaksi tiedoksi).

Osatutkimuksessa I kuormittavia lapsuusiän elämäntapahtumia kuvaava muuttuja luokiteltiin seuraavasti: 0, 1–2 tai 3–6 lapsuusiän tapahtumalle altistuminen. Osatutkimuksessa III vastaajat luokiteltiin: ei ollenkaan tai yhdelle kuormittavalle lapsuusiän elämäntapahtumalle altistuneet, usealle kuormittavalle lapsuusiän elämäntapahtumalle altistuneet (kaksi tai enemmän).

4.4.4 Välittävät muuttajat

Välittävät muuttajat määritettiin vuoden 1998 kyselystä (Osatutkimus III). Välittävänä muuttujina tarkasteltiin astman riskitekijöitä: tupakointi, lihavuus, allerginen nuha, alhainen koulutus, ruumiillinen työ ja kuormittavat aikuisiän elämäntapahtumat. Kirjallisuuden perusteella tiedetään, että näiden riskitekijöiden kehittymiseen ovat kuormittavat lapsuusiän elämäntapahtumat voineet vaikuttaa.

Muuttujat luokiteltiin välittävää vaikutusta tutkivan analyysimallin (mediaatiomalli) vaatimuksen mukaan kaksiluokkaisiksi (Valeri & VanderWeele, 2013). Vastaajat raportoivat nykyisestä ja lopettamastaan tupakoinnista, ja luokittelussa nykyiset tupakoijat erotettiin niistä, jotka eivät olleet koskaan tupakoineet tai olivat lopettaneet tupakoinnin. Vastaajan kyselyssä ilmoittamasta painosta ja pituudesta laskettiin painoindeksi (Body Mass Index; BMI [kg/m^2]) ja lihavuus määritettiin $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$. Vastaajat raportoivat, oliko heillä lääkärin diagnosoima allerginen nuha (kyllä/ei). Ammattikoulutus luokiteltiin: alhainen koulutustaso (ei ammatillista koulutusta, ammattikurssi, ammatillinen koulutus), korkea koulutustaso (opisto- tai yliopistokoulutus). Ruumiillinen työ määritettiin työksi, joka sisälsi vastaajan raportoimana pääasiallisesti seisomista, kävelyä, nostamista ja kantamista tai raskasta ruumiillista työtä. Henkinen työ sisälsi pääasiassa istumista tai kevyttä työskentelyä. Kuormittavina aikuisiän elämäntapahtumina huomioitiin seitsemän kuormittavinta tapahtumaa, jotka oli raportoitu tapahtuneen sekä viimeisen puolen vuoden että viimeisen viiden vuoden aikana: oman lapsen tai puolison kuolema; kokemus henkisestä, ruumiillisesta tai seksuaalisesta väkivallasta; perheenjäsenen vakava sairastuminen; ristiriidat avo- tai aviopuolison kanssa; avioero, avoero tai asumusero; huomattavat vaikeudet esimiehen kanssa; oman taloudellisen tilanteen huomattava vaikeutuminen. Nämä elämäntapahtumat analysoitiin yksitellen sekä altistumisena usealle elämäntapahtumalle (≤ 1 elämäntapahtuma: ei; ≥ 2 elämäntapahtumaa: kyllä).

4.4.5 Taustamuuttajat

Osatutkimuksissa käytetyt taustamuuttajat määritettiin vuoden 1998 kyselystä tai rekisteritiedoista. Kaikissa osatutkimuksissa ikä ja sukupuoli olivat taustamuuttujia. Muita sosiodemografisia muuttujia olivat ammatillinen koulutustaso ja siviilisääty.

Terveydellistä riskikäyttäytymistä kuvaavat tiedot saatiin kyselystä: tupakointi, runsas alkoholin käyttö, lihavuus ja vähäinen liikunta. Tupakointiin liittyvät kysymykset savukkeiden, sikareiden tai piipun polttamisesta luokiteltiin seuraavasti: ei tupakoi, aikaisemmin tupakoinut, tupakoi nykyään. Alkoholin käyttö perustui vastaajien raportointiin oluen, viinin ja väkevien alkoholijuomien käytöstä. Runsaan alkoholin käytön raja oli naisilla $\geq 175 \text{ g}$ alkoholia/viikkoa ja miehillä $\geq 263 \text{ g}$ alkoholia/viikko. Arvot perustuvat sosiaali- ja terveysministeriön alimpiin korkean kuluksen arvoihin (Halonen 2017). Lihavuus määritettiin $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$. Vastaajan

raportoimasta liikunnan määrästä muodostettiin fyysisen aktiivisuuden MET (Metabolic Equivalent of Task) -arvo. Liikkumattomuus määritettiin < 2 MET-tuntia/pv (Ainsworth ym., 1993). Lisäksi kyselystä saatiin tieto kotona olevasta lemmikkieläimestä (kissa tai koira) ja vanhempien tupakoinnista vastaajan kouluiässä.

Psyykkisinä tekijöinä kyselystä saatiin seuraavat: koettu stressi, sympaattisen hermoston yliaktiivisuus ja masentuneisuus. Koettua stressiä kuvaava muuttuja perustui kysymyssarjaan stressiherkkyydestä (Reeder) (Metcalf ym., 2003). Sympaattisen hermoston yliaktiivisuutta kuvaava muuttuja perustui kahdeksan kysymyksen sarjaan, esimerkiksi tiheä pulssi, hikoilu, rytmihäiriöt (Vahtera ym., 2007). Masentuneisuus määritettiin Beckin depressioskaalalla (BDI-21) (Beck, 1961). Kyselystä saatiin myös tiedot itseilmoitetuista, lääkärin diagnosoimista sairauksista: allerginen nuha ja pitkäaikainen keuhkoputkentulehdus.

Tieto allergiasta, masennuksesta ja ahdistuksesta saatiin Kelan lääkekorvausrekisteristä näiden sairauksien hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden ostotiedoista. Hilmosta saatiin tieto vakavasta masennuksesta.

Tieto hengittävistä, tulehdusta estävistä astmalääkkeistä saatiin Kelan lääkekorvausrekisteristä: kortikosteroidit (R03BA01, R03BA02, R03BA05), pitkävaikutteiset β 2-agonistit (ATC R03AC12, R03AC13), kortikosteroidien ja pitkävaikutteisten β 2-agonistien yhdistelmävalmisteet (ATC R03AK06, R03AK07).

4.5 Tilastolliset menetelmät

4.5.1 Keskeiset analyysit

Coxin regressioanalyysit

Astmaan sairastumisen riskiä analysoitiin Coxin riskisuhteilla (*Cox proportional hazard model*) sekä Coxin regressioanalyysillä. Tulokset raportoitiin vaarasuhteina (HR, *hazard ratio*) ja niiden 95 prosentin luottamusväleinä (LV).

Osatutkimuksessa I arvioitiin astmaan sairastumisen riskiä kuormittaville lapsuudentapahtumille altistuneiden ryhmissä verrattuna niihin, joilla ei ollut altistumista. Seuranta-aika alkoi 1.1.1999, ja päättyi päivään, jolloin henkilö sairastui astmaan, muutti ulkomaille, kuoli, tai vuoden 2005 loppuun. Astmaan sairastumista tarkasteltiin vertaamalla jokaista lapsuudentapahtumille altistuneiden ryhmää altistumattomien ryhmään. Malli vakioitiin 1) demografisten tekijöiden (ikä, sukupuoli, siviilisääty, koulutustaso), 2) psykiatristen oireiden (sympaattisen hermoston yliaktiivisuus, stressiherkkyys, masentuneisuus, masennus- tai ahdistuslääkkeen osto, masennusdiagnoosi Hilmossa), 3) astman riskitekijöiden (lemmikkieläin kotona,

vanhempien tupakointi lapsuudenkodissa, allergialääkitys), 4) terveyskäyttäytymisen (tupakointi, lihavuus) suhteen sekä 5) samanaikaisesti kaikille muuttujaryhmille. Lisäksi tarkasteltiin erikseen jokaista yksittäistä lapsuudentapahtumaa astmariskissä, ja malli vakioitiin sosiodemografisten muuttujien mukaan. Sukupuolten välistä eroa kuormittavien lapsuusiän elämäntapahtumien ja astmaan sairastumisen välillä tarkasteltiin yhdysvaikutustermillä 'sukupuoli x kuormittavat lapsuusiän elämäntapahtumat'. Koska yhdysvaikutus ei ollut tilastollisesti merkitsevä ($p=0.12$), miehiä ja naisia tarkasteltiin yhtenä joukkona.

Osatutkimuksessa II tutkittiin astmaan sairastumisen riskiä kuormittaville elämäntapahtumille altistuneiden ryhmissä vertaamalla ryhmiä niihin, joilla ei ollut vastaavia tapahtumia. Seuranta-aika alkoi 1.1.2004 ja päättyi päivään, jolloin henkilö sairastui astmaan tai kuoli, tai vuoden 2005 loppuun. Sairastumisen riskiä arvioitiin vertaamalla jokaista kolmea elämäntapahtumille altistuneiden ryhmää altistumattomien ryhmään. Malli vakioitiin ensin sosiodemografisten muuttujien (sukupuoli, ikäryhmä, siviilisääty, koulutustaso) suhteen. Toinen malli vakioitiin samanaikaisesti sosiodemografisten muuttujien ja astman riskitekijöiden (tupakointi, kissa/koira kodissa, heinänuha) suhteen. Lisäksi tutkittiin yksitellen kymmenen kuormittavimman elämäntapahtuman yhteyttä selitettävän muuttujan suhteen vakioimalla ne kuten edellisessä mallissa. Sukupuolten välistä eroa elämäntapahtumien kuormittavuuden ja astmaan sairastumisen välillä tarkasteltiin yhdysvaikutustermillä 'sukupuoli x elämäntapahtumien kokonaiskuormittavuus'. Koska yhdysvaikutus ei ollut tilastollisesti merkitsevä ($p=0.43$), miehiä ja naisia tarkasteltiin yhtenä joukkona.

Osatutkimuksessa IV astmaan sairastumisen riski useille kuormittaville lapsuusiän elämäntapahtumille altistuneille määritettiin vertaamalla ryhmää niihin, joilla ei ollut vastaavia tapahtumia. Seuranta-aika analyysissa alkoi 1.1.1999, ja seuranta päättyi päivään, jolloin henkilö sairastui astmaan tai kuoli, tai vuoden 2012 loppuun.

Kontrafaktuaalinen mediaatioanalyysi

Osatutkimuksessa III kuormittavien lapsuusiän elämäntapahtumien vaikutusta astmaan sairastumiseen ja muiden aikuisiän riskitekijöiden välittävää vaikutusta tutkittiin kontrafaktuaalisella mediaatioanalyysillä erotellen luonnollinen suora yhteys, luonnollinen epäsuora yhteys ja kokonaisvaikutus. Ikä ja sukupuoli valikoitiin. Tulokset raportoitiin vaarasuhteina (HR, hazard ratio) ja niiden 95 prosentin luottamusväleinä (LV). Analyysit toteutettiin SAS-ohjelmiston makron avulla (Valeri & VanderWeele, 2013).

Luonnollinen suora yhteys tarkoittaa kuormittavien lapsuusiän elämäntapahtumien ja astman välistä yhteyttä, jossa on oletuksena, että altistus välittävään tekijään on samanlainen lapsuusiän tapahtumille altistuneiden ja altistumattomien keskuu-

nessa. Luonnollinen epäsuora yhteys viittaa lisääntyneen astmariskiin lapsuusiän tapahtumille altistuneiden keskuudessa, mikä on seurausta heidän altistumisestaan astman riskitekijöille aikuisena. Kokonaisvaikutuksessa kuormittavien lapsuusiän tapahtumien ja astmaan sairastumisen välisestä yhteydestä huomioidaan sekä suora vaikutus että epäsuora vaikutus. Lisäksi SAS-makro tuottaa tiedon, minkä osuuden (%) välittävä tekijä selittää kokonaisvaikutuksesta. (Nguyen ym., 2021; Valeri & VanderWeele, 2013.) Makro käyttää analyyseissään Coxin menetelmää. Sukupuolten välistä eroa useiden kuormittavien lapsuusiän elämäntapahtumien ja astmaan sairastumisen välillä tarkasteltiin yhdysvaikutusermillä 'sukupuoli x useat kuormittavat lapsuusiän elämäntapahtumat'. Koska yhdysvaikutus ei ollut tilastollisesti merkitsevä ($p=0.70$), miehiä ja naisia tarkasteltiin yhtenä joukkona.

Poissonin regressioanalyysi

Osatutkimuksessa IV hengitettävien lyhytvaikutteisten keuhkoputkia laajentavien astmalääkkeiden ostokertojen määrää suhteessa kuormittaviin elämäntapahtumiin tutkittiin Poissonin regressioanalyysillä. Tulokset ilmaistiin suhteellisena tiheytenä (RR, relative risk) ja niiden 95 prosentin luottamusväleinä (LV).

Analyyseissa käytettiin yleistettyjen estimointiyhtälöiden (Generalized Estimating Equation, GEE) -mallia (Hardin & Hilbe, 2013; Lipsitz ym., 1994). Malli ottaa huomioon havaintojen mahdollisen keskinäisen riippuvuuden, kun vuosittaisia lääkkeostokertoja on mitattu samalta henkilöltä useampana ajankohtana. Jotta lääkkeiden vuosittaisia ostokertoja periodien välillä kuormittaville elämäntapahtumille altistuneilla ja altistumattomilla voitiin verrata, seitsemän vuoden seuranta-aika jaettiin analyysejä varten kolmeen periodiin suhteessa elämäntapahtumiin; 'ennen' (vuodet -3 ja -2), 'aikana' (vuodet -1 ja 0) ja 'jälkeen' (vuodet +1, +2 ja +3). Lääkeostoja periodien 'aikana' ja 'jälkeen' verrattiin 'ennen'-periodia tapahtuneisiin lääkkeostoihin jokaisessa altistuneiden ryhmässä vertaamalla ryhmiä yksitellen altistumattomien ryhmään. Tilastolliset mallit vakioitiin 1) taustamuuttujien (sukupuoli, ikäryhmä, koulutusaste, siviilisääty, tupakointi, vähäinen liikunta, lihavuus, runsas alkoholin kulutus, masentuneisuus) suhteen ja 2) taustamuuttujien ja hengitettävien tulehdusta estävien astmalääkkeiden suhteen. Lisäksi tutkittiin vakioimattomalla mallilla, onko vuosittaisissa lääkkeostoissa elämäntapahtumiin liittyen vaihtelua riippuen taustamuuttujista.

Käytetyt ohjelmistot

Coxin malleissa analyysit toteutettiin SAS 9.2/2008 -tilasto-ohjelmalla (Osatutkimus I) ja SPSS-tilasto-ohjelmalla (versio 18.0.0; PASW Statistics for Windows software,

SPSS Inc., Chicago, IL, USA) (Osatutkimus II). Kontrafaktuaalinen mediaatioanalyysi (Osatutkimus III) ja Poissonin regressioanalyysi (Osatutkimus IV) toteutettiin SAS Enterprise Guide 6.100 -tilasto-ohjelmalla (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA, 2013).

4.5.2 Herkkyysanalyysit

Osatutkimuksessa II toteutettiin kaksi herkkyysanalyysiä. Ensin tarkasteltiin, oliko kuormittavien aikuisiän elämäntapahtumien ja astmaan sairastumisen riski riippuvainen vastaajan heinänuhasta. Analyysit toistettiin erikseen heinänuhaa sairastavien ryhmälle ja terveiden ryhmälle. Lisäksi tarkasteltiin, oliko elämäntapahtumien ja astmaan sairastumisen riski riippuvainen siitä, millä perusteella astman ilmaantuminen määritettiin: 1) tarkasteltiin niitä, joilla astman ilmaantuminen määrittyi lääkeostojen perusteella, sekä 2) niitä, joilla astman ilmaantuminen perustui kliiniseen diagnoosiin (erityiskorvausoikeus- tai Hilmo-rekisteri).

Osatutkimuksessa III toteutettiin kolme herkkyysanalyysiä. Ensin tarkasteltiin, onko yhteys useiden kuormittavien lapsuusiän elämäntapahtumien ja astmaan sairastumisen välillä riippuvainen siitä, millä tavoin kuormittavien lapsuusiän elämäntapahtumien lukumäärä on määritetty. Herkkyysanalyyseissä käytettiin vaihtoehtoista määrittystä kuormittavien lapsuusiän elämäntapahtumien altistuksesta vertaamalla 3–6 tapahtumalle altistuneiden ryhmää 0–2 tapahtumalle altistuneiden ryhmään. Lisäksi pääanalyysin arvioitiin, onko aikuisiän riskitekijöiden kautta välittyvä lapsuusiän kuormittavien elämäntapahtumien vaikutus astmariskiin erilainen miesten ja naisen välillä. Kolmanneksi tutkittiin, missä määrin aikuisiän riskitekijöiden sisäinen korrelaatio vaikutti tuloksiin. Kontrafaktuaalisella mediaatioanalyysillä tutkittiin jokaisen aikuisiän astman riskitekijän välittävää vaikutusta kuormittavien lapsuusiän tapahtumien ja astmaan sairastumisen välillä vakioiden sukupuoli, ikä ja kaikki muut aikuisiän astman riskitekijät (mahdolliset sekoittavat tekijät välittävän tekijän ja vasteen välisessä yhteydessä).

4.6 Eettinen näkökulma

Turun yliopiston ja Turun yliopistollisen keskussairaalan yhteinen eettinen toimikunta arvioi, että HeSSup-tutkimus ei tarvitse eettisen toimikunnan lausuntoa, koska tieto kerättiin vain kyselyin ilman kliinisiä tutkimuksia. Kaikilta osallistujilta pyydettiin kyselylomakkeessa kirjallinen suostumus tutkimukseen osallistumisesta sekä tietojen yhdistämiseen nimettyjen terveydenhuollon rekistereiden kanssa.

5 Tulokset

5.1 Tutkimusjoukon ominaisuudet

Tutkittavien keskeiset ominaisuudet ensimmäisen HeSSup-kyselyn perusteella osatutkimuksessa on esitetty taulukossa 6. Tutkimusjoukossa naiset olivat enemmistönä: I, II ja III osatutkimuksessa noin 60 prosentin ja IV osatutkimuksessa 73 prosentin osuudella. Ikäryhmittäin tutkittavat jakautuivat osatutkimuksissa melko tasaisesti, paitsi IV osatutkimuksessa tutkimusjoukosta kolmannes oli vanhimmassa ikäryhmässä. Tutkimusjoukosta suurin osa eli parisuhteessa (noin 70 %) ja 53–57 prosentilla oli ammatillinen tai perusasteen koulutus. Osatutkimuksissa I, II ja IV noin neljännes tupakoi. Osatutkimuksissa I ja II 40 prosentilla oli kissa tai koira, ja osatutkimuksessa II allergista nuhaa sairasti neljännes tutkimusjoukosta

Taulukko 6. Tutkimusjoukon ominaisuudet osatutkimuksittain.

	Osatutkimus I (N=20 502)	Osatutkimus II (N=16 881)	Osatutkimus III (N=21 902)	Osatutkimus IV (N=1 102)
Ominaisuus	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
SUKUPUOLI				
Mies	8 556 (42)	6 663 (40)	9 052 (41)	296 (27)
Nainen	11 946 (58)	10 218 (60)	12 850 (59)	806 (73)
IKÄRYHMÄ				
20–24 vuotta	5 771 (28)	4 268 (25)	6 011 (27)	242 (22)
30–34 vuotta	4 866 (24)	3 814 (23)	5 192 (24)	239 (22)
40–44 vuotta	4 832 (23)	4 200 (25)	5 249 (24)	252 (23)
50–54 vuotta	5 033 (25)	4 599 (27)	5 450 (25)	369 (33)
SIVILISÄÄTY				
Yksineläjä	6 781 (33)	5 303 (31)		326 (30)
Parisuhteessa	13 707 (67)	11 560 (69)		775 (70)
KOULUTUSASTE				
Yliopisto	2 781 (14)	2 824 (17)		177 (16)
Opistoaste	6 417 (31)	4 954 (30)		335 (31)
Ammatillinen koulu	4 666 (23)	4 024 (28)		237 (22)
Perustason koulu	6 433 (32)	4 902 (29)		336 (31)
TUPAKOINTI				
Ei tupakoi	8 667 (46)	7 298 (47)		449 (45)
Aikaisemmin tupakoinut	5 214 (28)	4 301 (28)		296 (29)
Tupakoi nykyään	4 938 (26)	3 904 (25)		266 (26)
KOIRA/KISSA KODISSA				Ei käytetty
Ei	11 979 (58)	10 556 (63)		
Kyllä	8 523 (42)	6 189 (37)		
ALLERGINEN NUHA	Ei käytetty			Ei käytetty
Ei		12 726 (76)		
Kyllä		4 029 (24)		

5.2 Kuormittavat lapsuusiän elämäntapahtumat ja astmaan sairastuminen (Osatutkimus I)

Tässä tutkimuksessa havaittiin, että kuormittavia lapsuusiän elämäntapahtumia oli kokenut 59 prosenttia (n=12 126) tutkituista, ja seitsemän vuoden seuranta-aikana astmaan sairastui 593 henkilöä. Riski sairastua astmaan seuranta-aikana useita kuormittavia lapsuusiän elämäntapahtumia (3–6 tapahtumaa) kokeneilla oli 62 prosenttia (95 % LV 1,31–2,01) ja vähän (1–2 tapahtumaa) vastaavia tapahtumia kokeneilla 20 prosenttia (95 % LV 1,0–1,45) suurempi verrattuna niihin, jotka eivät vastaavia tapahtumia olleet kokeneet. Riski sairastua aleni, kun vakioitiin demografiset tekijät (sukupuoli, ikäryhmä, siviilisäätö, koulutusaste), mielenterveyden häiriöt (hermostuneisuus, stressaantuneisuus, masentuneisuus), astman riskitekijät (lemmikkieläin kodissa, vanhempien tupakointi lapsuusaikana, henkilön allergialääkitys) ja elintavat (tupakointi, painoindeksi, fyysinen aktiivisuus, runsas alkoholin käyttö). Kun vakioitiin kaikki edellä mainitut tekijät samanaikaisesti, riski sairastua aleni 47 prosenttia (HR 1,33; 95 % LV 1,06–1,67) useita kuormittavia lapsuusiän elämäntapahtumia kokeneilla. Kuormittavista lapsuusiän elämäntapahtumista 'lapsuuden perheessä koetut taloudelliset vaikeudet', 'ristiriidat vanhempien kanssa' sekä 'vakava ja pitkäaikainen sairaus' lisäsivät riskiä sairastua astmaan 20–41 prosenttia.

5.3 Kuormittavat aikuisiän elämäntapahtumat ja astmaan sairastuminen (Osatutkimus II)

Tämän tutkimuksen tulosten perusteella kuormittavia aikuisiän elämäntapahtumia oli kokenut noin 79 prosenttia tutkituista, ja kahden vuoden seuranta-aikana astmaan sairastui 192 henkilöä. Aikaisempi tupakointi, vanhempi ikä ja allerginen nuha lisäsivät riskiä sairastua astmaan. Runsaasti kuormittaville elämäntapahtumille altistuneilla (n=3 837, 26 %) oli kaksi kertaa suurempi riski (95 % LV 1,26–3,20) sairastua astmaan verrattuna niihin, jotka eivät olleet kokeneet lainkaan kuormittavia elämäntapahtumia (n=3 023, 20 %), vakioituna sosiodemografisten tekijöiden suhteen. Riski säilyi muuttumattomana, kun vakioinnissa huomioitiin myös astman riskitekijät. Tuloksen luotettavuutta testattiin herkkyysanalyysillä rajaamalla allergista nuhaa sairastavat pois, ja tulosten todettiin toistavan koko ryhmälle saatuja tuloksia. Toisessa herkkyysanalyysissä tarkasteltiin sairastumisen riskiä kahdessa ryhmässä astmadiagnoosin määrityksen mukaan: astmalääkkeiden ostojen perusteella määritetty astma (n=187) riski oli 2,09 (95 % LV 1,33–3,33) ja kliinisen diagnoosin perusteella määritetty astma (erityiskorvausoikeus astmalääkkeisiin tai sairaalahoito) (n=41) riski oli suunnilleen sama (HR 2,41, 95 % LV 0,88–6,63), mutta ei saavuttanut tilastollista merkittävyyttä.

Suurin osa yksittäisistä aikuisiän kuormittavimmista elämäntapahtumista lisäsi riskiä sairastua astmaan 1,5–1,7-kertaisesti vakioituna sosiodemografisten ja astman

riskitekijöiden suhteen. Tilastollisesti merkittävästi lisäsi riskiä avio-/avoero, parisuhdeongelmat, perheenjäsenen vakava sairastuminen ja huomattavat vaikeudet esmiehen kanssa.

5.4 Kuormittavat lapsuusiän elämäntapahtumat ja astma: riskitekijöiden kautta välittyvä vaikutus (Osatutkimus III)

Tässä tutkimuksessa useita kuormittavia lapsuusiän elämäntapahtumia oli kokenut 34 prosenttia (n=7 552) tutkituista, ja 14 vuoden seuranta-aikana astmaan sairastui 2 046 henkilöä. Useita kuormittavia lapsuusiän elämäntapahtumia olivat kokeneet naiset, vähemmän koulutetut, tupakoitsijat, heinänuhan raportoineet, lihavat sekä useita aikuisiän elämäntapahtumia raportoineet. Useita kuormittavia lapsuusiän elämäntapahtumia kokeneilla riski sairastua astmaan oli 26 prosenttia (95 % LV 1,16–1,38) suurempi verrattuna niihin, jotka eivät olleet kokeneet lapsuudessaan vastaavanlaisia tapahtumia, kun ikä ja sukupuoli oli vakioitu. Useita kuormittavia lapsuusiän elämäntapahtumia kokeneilla oli suurentunut riski sairastua astmaan koko tutkimusjakson ajan.

Kuormittavien lapsuusiän elämäntapahtumien kokonaisvaikutuksesta astmaan sairastumisessa välittivät kuormittavat aikuisiän elämäntapahtumat (29 %), tupakointi (15 %), allerginen nuha (8 %), alhainen koulutustaso (6 %) ja lihavuus (3 %) ja kuormittavista aikuisiän elämäntapahtumista 'vakavat taloudelliset vaikeudet' (24 %), 'fyysinen, psyykinen tai seksuaalinen väkivalta' (15 %), 'ristiriidat parisuhteessa' (8 %), 'vaikeudet esmiehen kanssa' (7 %) ja 'ero parisuhteesta' (5 %).

5.5 Kuormittavat aikuisiän elämäntapahtumat ja astmaoireilu (Osatutkimus IV)

Tässä tutkimuksessa kolmannes tutkittavista (n=367) raportoi kokeneensa kuormittavia aikuisiän elämäntapahtumia seuranta-aikana edeltäneen puolen vuoden aikana, ja seitsemän vuoden seuranta-aikana todennettiin 5 955 hengitettävien lyhytvaikutteisten β_2 -agonistien ja niiden yhdistelmävalmisteiden ostokertaa. Runsaasti ostokertoja oli niillä, jotka tupakoivat, olivat masentuneita tai lihavia tai olivat suorittaneet perustason koulutuksen.

Runsaasti kuormittaville aikuisiän elämäntapahtumille altistuneilla (n=162, 15 %) vuosittaisten lääkeostokertojen määrä lisääntyi sekä elämäntapahtumien aikana (2 vuotta) että elämäntapahtumien jälkeen (3 vuotta) verrattuna elämäntapahtumia edeltävän ajan (2 vuotta) vuosittaisiin ostokertoihin. Elämäntapahtumien aikana vuosittaisia lääkeostokertoja oli 46 prosenttia (95 % LV 1,12–1,90) enemmän verrattuna vuosittaisiin ostokertoihin ennen elämäntapahtumia. Elämäntapahtumille

altistumisen jälkeen vuosittaisia lääkkeitä oli 52 prosenttia (95 % LV 1,06–2,16) enemmän verrattuna vuosittaisten lääkkeitä määrään ennen elämäntapahtumia. Vakiointi sukupuolen, iän, koulutustason, siviilisäädyn, tupakoinnin, liikkumattomuuden, lihavuuden, runsaan alkoholin kulutuksen, masentuneisuuden ja stressiherkkyuden suhteen ei vaikuttanut tulokseen eikä myöskään vakiointi tulehdusta estävän astmalääkkeen suhteen. Kuormittaville elämäntapahtumille altistumattomilla tai vain vähän altistuneilla vuosittaisten lääkkeitä määrässä ajanjaksojen välillä ei ollut eroa.

6 Pohdinta

Tämä on tietävästi ensimmäinen pitkittäistutkimus, jossa sekä lapsuusiän että aikuisiän kuormittavien elämäntapahtumien yhteyttä aikuisen astmassa tutkittiin koko väestöä edustavassa tutkimusjoukossa. Tutkimuksessa havaittiin, että itse raportoidut kuormittavat lapsuusiän elämäntapahtumat olivat yhteydessä aikuisiän astmaan sairastumiseen. Havaittiin myös, että kuormittavat aikuisiän elämäntapahtumat olivat yhteydessä astmaan sairastumiseen ja sairauden pahenemiseen. Aikuisiän astman myöhemmät riskitekijät tunnistettiin välittäviksi tekijöiksi kuormittavien lapsuusiän elämäntapahtumien ja astmaan sairastumisen välillä.

Astma on monitekijäinen sairaus, ja useat riskitekijät, mukaan lukien kuormittavat elämäntapahtumat, voivat esiintyä ajallisesti yhtä aikaa samoilla henkilöillä tai samoissa perheissä ilman, että kuormittavat elämäntapahtumat olisivat suoraan syy-yhteydessä astman puhkeamiseen tai pahenemiseen. Tätä on pyritty selventämään sekä monimuuttujamalleilla että mediaatioanalyseilla.

Terveystyön edistämisen ja sairauksien ehkäisyn kannalta tulokset syventävät ymmärrystä kuormittavien elämäntapahtumien merkityksestä osana pitkäaikaissairauksien ehkäisyä.

6.1 Kuormittavat lapsuusiän elämäntapahtumat ja astmaan sairastuminen

Tutkimusten tulokset osoittivat, että lapsuudenkodissaan runsaasti kuormittavia kokemuksia sekä taloudellisia vaikeuksia kokeneilla astmaan sairastumisen riski oli suurempi verrattuna niihin, joilla ei ollut vastaavanlaisia lapsuuteen liittyviä kuormitustekijöitä (Osatutkimus I ja III). Aiemmassa tutkimuksessa lapsuudenkodin huonot olosuhteet osittain yhdistettiin heikentyneeseen keuhkotoimintaan keski-iässä (Bartley ym., 2012). Myöhemmät tutkimukset, joissa on raportoitu lapsuudessa koetun fyysisen, psyykkisen ja seksuaalisen väkivallan sekä nuoruudessa koettujen kuormittavien elämäntapahtumien yhteys astmaan sairastumisessa, ovat vahvistaneet tämän ensimmäisen ja kolmannen osatutkimuksen löydöstä (Coogan ym., 2013; Oren ym., 2017).

6.2 Kuormittavat aikuisiän elämäntapahtumat ja astmaan sairastuminen

Tämä tutkimus osoitti, että vastaajilla, joilla seuranta edeltäneen viiden vuoden aikana oli runsaasti aikuisiän elämäntapahtumien aiheuttamaa kuormittavuutta, riski sairastua astmaan kahden vuoden seuranta-aikana oli kaksinkertainen verrattuna niihin, joilla vastaavia tapahtumia ei ollut, kun sosiodemografiset ja astman riskitekijät oli huomioitu (Osatutkimus II). Aiempi heinänuha ei vaikuttanut sairastumisen riskiin eikä myöskään sairastumisen perusteena käytetty astmadiagnoosin määrittäytapa. Ennen tätä tutkimusta kuormittavien elämäntapahtumien kokonaiskuormittavuuden yhteyttä astmaan sairastumiseen ei ole osoitettu. Aiemmin kuormittavat elämäntapahtumat on yhdistetty moniin terveysongelmiin, kuten univaikeuksiin, sairauspoissaoloihin, masennukseen ja rintasyöpään (Kendler ym., 2000; Kivimäki, 2002; Lillberg ym., 2003; Vahtera ym., 2006; 2007).

Tässä tutkimuksessa havaittiin myös, että yksittäisistä elämäntapahtumista henkilökohtaiset, ihmissuhteisiin liittyvät kuormittavat tapahtumat (avio-/avoero, huomattavat vaikeudet esimiehen kanssa, avio-ongelmien lisääntyminen) ja perheenjäsenen vakava sairastuminen lisäsivät astmaan sairastumisen riskiä. Tulokset yksittäisten elämäntapahtumien yhteydestä astmaan sairastumiseen vahvistavat löydöksiä aiemmista tutkimuksista, joissa läheisen ihmissuhteen katkeamisen ja henkilökohtaisen erokokemuksen havaittiin olevan yhteydessä astmaan sairastumiseen (Kilpeläinen ym., 2002; Loerbroks ym., 2009). Vastakkainen tulos saatiin myöhemmässä tutkimuksessa, jossa todettiin, että perheeseen liittyvät ja henkilökohtaiset elämäntapahtumat eivät olleet yhteydessä astmaan sairastumiseen (Renzaho ym., 2014). Samoin kuin aiemmissä tutkimuksissa (Kilpeläinen ym., 2002, Loerbroks ym., 2009), tässäkin tutkimuksessa läheisen henkilön kuoleman ei havaittu lisäävän astmaan sairastumisen riskiä.

Kuormittavien elämäntapahtumien aiheuttama riski astmaan sairastumiseen ei ollut merkitsevä, kun astman määritelmänä oli astman erityislääkekorvausoikeus tai sairaalahoito astman vuoksi. Tämä saattaa johtua siitä, että elämäntapahtumat vaikuttavat siihen, miten astmaoireet koetaan. Toisaalta tämä ryhmä oli suhteellisen pieni, ja saattaa olla, että sen vuoksi se ei saavuttanut tilastollista merkitsevyyttä. Jatkotutkimus suuremmalla otoskoolla olisi tarpeellinen.

6.3 Kuormittavat lapsuusiän elämäntapahtumat ja astma: riskitekijöiden kautta välittyvä vaikutus

Tämän väitöstutkimuksen kolmannessa osatutkimuksessa havaittiin, että suuren osan kuormittavien lapsuusiän elämäntapahtumien aiheuttamasta astmaan sairastumisen riskistä välittävät astman myöhemmät riskitekijät. Näitä tutkittiin muuttu-

jaryhminä: sosiodemografiset tekijät, psykiatriset oireet, astman riskitekijät ja terveyteen liittyvä riskikäyttäytyminen. Aikaisemmassa tutkimuksessa, jossa tarkasteltiin keski-ikäisten keuhkotoimintaa, havaittiin ympäristötekijöiden (koulutusaste, sosiaalinen asema) ja elintapojen (tupakointi) olevan välittäviä tekijöitä lapsuuden taloudellisen ahdingon ja alentuneen keuhkotoiminnan välillä (Bartley ym., 2012). Myöhemmässä tutkimuksessa (Coogan ym., 2013) aikuisena koettujen stressitekijöiden (väkivalta, masennus, koettu stressi, elämäntapa) ei havaittu toimivan lapsuudessa koetun pahoinpitelyn ja itseraportoidun astmaan sairastumisen yhteyttä välittävinä tekijöinä. Tämän kolmannen osatutkimuksen tulokset herättivät kysymyksen, mitkä yksittäiset aikuisiän riskitekijät välittävät astmaan sairastumista.

Tutkimuksessa osoitettiin, että aikuisiän riskitekijät (kuormittavat elämäntapahtumat, tupakointi, allerginen nuha, alhainen koulutus ja vakava ylipaino) toimivat kuormittavien lapsuusiän elämäntapahtumien ja astmaan sairastumisen yhteyttä osoittain välittävinä tekijöinä. Aikuisiän kuormittavaista elämäntapahtumista välittäviksi tekijöiksi tunnistettiin taloudelliset vaikeudet, psyykkinen, fyysinen tai seksuaalinen väkivalta, aviollisten ongelmien lisääntyminen, ongelmat esimiehen kanssa ja aviota parisuhde-ero. Näistä suurin välittävä vaikutus eli noin kolmannes oli kuormittavilla aikuisiän elämäntapahtumilla ja taloudellisilla vaikeuksilla.

Tässä tutkimuksessa runsaasti kuormittavia lapsuusiän elämäntapahtumia oli ilmoittanut kokeneensa kolmannes vastaajista, kun amerikkalaisessa tutkimuksessa (Felitti ym., 1998) heitä oli yli puolet. Tutkimuksissa käytetyt kysymyssarjat tosin olivat erilaiset. Voi myös olla, että runsaasti kuormittavia lapsuusiän elämäntapahtumia kokeneet ovat tulleet astmaa sairastavina suljetuksi pois tutkimuksesta.

Ennen tätä tutkimusta aikuisiän riskitekijöiden kautta välittyvää vaikutusta kuormittavien lapsuusiän elämäntapahtumien ja astman välistä yhteyttä ei ole tutkittu yhdellä tilastollisella mallilla. Kolmas osatutkimus laajensi ensimmäisen osatutkimuksen ja aiemman tutkimuksen (Coogan ym., 2013) tuloksia välittävistä tekijöistä kuormittavien lapsuusiän elämäntapahtumien ja astmaan sairastumisen välillä, kun yhdellä tilastollisella mallilla tutkittiin useiden kuormittavien lapsuusiän elämäntapahtumien, aikuisiän astman riskitekijöiden ja riskitekijöistä aiheutuvan astmariskin yhteyttä. Tutkimuksen tulos on yhtenevä useiden aikaisempien tutkimusten kanssa, joissa kuormittavien lapsuusiän elämäntapahtumien yhteys aikuisiän terveyteen ja käyttäytymiseen on todennettu (Hughes ym., 2017).

Ensimmäisessä ja kolmannessa osatutkimuksessa sukupuolten välillä ei havaittu eroa kuormittavien lapsuusiän elämäntapahtumien ja astmaan sairastumisen välillä. Kuitenkin syntymän jälkeisen stressin ja kasautuneen stressin on havaittu lisäävän tyttöjen astmariskiä poikiin verrattuna (Lee & Wright, 2016; Rosa ym., 2016). Se, että tässä tutkimuksessa ei havaittu eroa naisten ja miesten välillä, saattaa johtua tutkimusaineistoon valikoitumisesta, kun astmaa sairastavat ovat tulleet suljetuksi pois tutkimuksista.

6.4 Kuormittavat aikuisiän elämäntapahtumat ja astmaoireilu

Seitsemän vuoden seurantajakson aikana hengitettävien keuhkoputkia laajentavien lyhytvaikutteisten astmalääkkeiden vuosittaisten ostokertojen määrä tuoreiden kuormittavien elämäntapahtumien aikana ja niiden jälkeen oli puolitoista kertaa suurempi kuin ennen elämäntapahtumia (Osatutkimus IV). Vastaavaa lääkeostokertojen määrän lisääntymistä ei havaittu niillä, joilla elämäntapahtumien kuormittavuus oli vain vähäinen tai sitä ei ollut lainkaan. Lääkeostokertojen lisääntyminen ilmentää lääkkeen käytön lisääntymistä. Lyhytvaikutteisten hengitettävien astmalääkkeiden käytön lisääntyminen kuormittavien elämäntapahtumien aikana ja niiden jälkeen viittaa siihen, että kuormittavat elämäntapahtumat lisäävät astmaoireilua ja siten pahentavat astmaa.

Tämän tutkimuksen löydös, että laajentavien lyhytvaikutteisten astmalääkkeiden käyttö riippuu elämäntapahtumien kuormittavuudesta, on täysin uusi havainto. Vaikka vastaavaa tutkimusta ei ole, tulokset ovat yhteneväisiä aiempiin tutkimuksiin, joissa elämäntapahtumien yhteyttä on tutkittu astman aiheuttamiin sairaalahoitoihin ja päivystysvastaanottokäynteihin liittyen (Apter ym., 2010; Kolbe ym., 2002; Wainwright ym., 2007). Sairaalahoitoon otetuilla astmaa sairastavilla elämäntapahtumat, muun muassa ero kumppanista ja läheisen kuolema, olivat yleisempiä verrattuna vertailuryhmän astmaa sairastaviin, joilla ei ollut sairaalahoitoa (Kolbe ym., 2002). Aikuisiällä koettujen elämäntapahtumien suuri psyykinen kuormitus verrattuna alhaiseen kuormitukseen lisäsi riskiä sairaalahoitoon ottamiseen neljän vuoden seuranta-aikana (Wainwright ym., 2007). Väkivaltakokemus (aseellinen uhkaus, naapurien riitely tai raiskaus) omalla asuinalueella oli yhteydessä astmasta aiheutuviin poliklinikkakäynteihin ja sairaalahoitoihin neljän kuukauden seurannassa (Apter ym., 2010).

Koettu stressi on tutkimusten mukaan merkittävä tekijä epävakaan astman hoidon taustalla (Keddem ym., 2015). Osoituksena tästä on havaittu hengitettävien lyhytvaikutteisten astmalääkkeiden käytön lisääntyminen ja tulehdusta estävien lääkkeiden käytön vähentyminen (Anis ym., 2001). Tässä tutkimuksessa hengitettävien lyhytvaikutteisten, keuhkoputkia laajentavien astmalääkkeiden käyttöön ei vaikuttanut hengitettävien, tulehdusta estävien astmalääkkeiden käyttö.

6.5 Tutkimuksen vahvuudet ja heikkoudet

Tämän väitöstyön osatutkimukset ovat pitkäaikaistutkimuksia ja perustuvat kyselyaineistoon, joka sisältää tietoja sosiodemografisista ominaisuuksista, terveyteen liittyvistä elintavoista, terveydentilasta sekä lapsuus- ja aikuisiän kuormittavista elämäntapahtumista, sekä kyselyaineistoon linkitettyihin rekistereihin. Osatutkimuksilla on useita vahvuuksia, mutta myös heikkouksia.

6.5.1 Tutkimusaineisto

Tutkimuksen vahvuutena on laaja aineistokokonaisuus, jonka muodostaa HeSSup-kyselytutkimusaineisto ja kansallinen terveystietorekisteriaineisto. HeSSup-tutkimus on suomalainen tutkimus, jossa postikyselyin selvitetään terveyteen ja hyvinvointiin vaikuttavia tekijöitä. Aineisto edustaa koko työikäistä väestöä Suomessa, mikä mahdollistaa tulosten yleistettävyyden. Edustavassa aineistossa on sekä miehiä että naisia eri ikäryhmistä, ja kaikilla henkilöillä oli yhtäläinen mahdollisuus tulla valituksi tutkimusaineistoon riippumatta terveydestä tai sosiaalisesta asemasta.

Tutkimuksen yksi heikkous on, että HeSSup-tutkimuksen ensimmäiseen postikyselyyn vuonna 1998 vastasi valituista henkilöistä vain 40 prosenttia. Tämä vastausprosentti on samankaltainen kuin useissa muissakin väestöpohjaisissa tutkimuksissa viime vuosikymmeninä (Axelsson ym., 2020; Schneider ym., 2012). Katoanalyysissä (K. Korkeila ym., 2001; Suominen ym., 2012) todettiin, että vastaajat edustivat terveydentilaltaan melko hyvin vastaavan ikäistä perusväestöä. Todennäköisimpinä syinä vastaamattomuuteen oli pitkä kyselylomake ja lomakkeessa pyydetty lupa rekisteritietojen hyödyntämiseen. Parhaiten kyselyyn vastasivat korkeasti koulutetut, naiset vastasivat miehiä useammin, ja vähiten vastasivat vähemmän koulutetut, leskeksi jääneet, eronneet, työttömät ja eläkkeellä olevat. Vastaajien fyysinen terveys vastasi suomalaisen väestön terveyttä. Suurin osa vastaajista (96 %) antoi luvan yhdistää kansalliset rekisteritietonsa kyselyaineistoon, mikä mahdollisti luotettavasti astman ilmaantumisen määrittämisen ja seurannasta putoamisen välttämisen.

Suomessa henkilötunnus mahdollistaa rekisteriaineiston luotettavan linkityksen kyselytutkimusaineistoon. Rekisteritietojen kattavuus ja laatu on todettu hyväksi (Gissler & Haukka, 2004), ja ne ovat kohtuullisen tarkkoja ja erittäin luotettavia epidemiologisiin tutkimuksiin (Rapola ym., 1997). Vahvuuksien lisäksi rekisterejä hyödyntävissä tutkimuksissa on myös heikkouksia. Rekisteritietoja ei varsinaisesti kerätä tutkimuksellisiin tarkoituksiin. Tässä tutkimuksessa käytettiin tietoja lääkekorvausrekisteristä, josta selvitettiin apteekista reseptillä hankitut astmalääkkeet. Koska astmalääkkeet ovat saatavissa vain lääkärin määräämän reseptin perusteella, lääkeostorekisteristä saatiin kattava ja luotettava tieto astmalääkeostoista päivämäärineen, mikä sulkee pois mahdollisuuden unohduksen aiheuttamaan virheeseen. Heikkous on, ettei voida olla varmoja lääkkeiden todellisesta käytöstä.

6.5.2 Keskeiset muuttajat

Astma

Lääkärin diagnosoima astma ja sairastumisen ajankohta määritettiin kaikissa osatutkimuksissa terveydenhuollon rekisteritietojen perusteella. Erityiskorvattavien lääkkeiden, lääkekorvaus- ja hoitoilmoitusrekisteristä saadun päivämäärätiedon avulla määritettiin astman alkamisajankohta. Erityiskorvattavien lääkkeiden rekisterissä tieto erityiskorvausoikeuksista perustuu hoitavan lääkärin ja Kelan asiantuntijalääkärin varmistamaan sairauden diagnoosin. Astmalääkkeet ovat saatavissa vain lääkärin määräämän reseptin perusteella, ja lääkeostorekisteristä määritettiin astmalääkkeen toinen ostokerta astman alkamisajankohdaksi. Hiljossa tieto sairaudesta perustuu lääkärin tekemään diagnoosiin. Näin kaikista rekistereistä saatiin luotettava tieto lääkärin toteamasta astmasta.

Kuormittavat lapsuusiän elämäntapahtumat

Tässä tutkimuksessa vastaajilta tiedusteltiin vanhempien eroa, perheen taloudellisia vaikeuksia, perheen ristiriitaisuuksia, pelkoa perheenjäsentä kohtaan sekä perheenjäsenen sairautta ja alkoholiongelmaa. Kysymyssarja on suomalaisissa tutkimuksissa käytetty, ja se pohjautuu Tilastokeskuksen elinoloja kartoittavan tutkimuksen kysymyssarjaan (Rahkonen ym., 1997). Kansainvälisesti yksi laajimmista kuormittavista lapsuusiän tapahtumia ja aikuisiän terveysongelmia kartoittanut tutkimus on amerikkalainen The Adversity Childhood Experiences (ACE) -tutkimus vuonna 1996. ACE-tutkimus kohdentui useampaan aikuisiällä raportoituun kuormittavaan lapsuusiän tekijään, pahoinpitelyyn (fyysinen, psyykinen, seksuaalinen), laiminlyöntiin (emotionaalinen, fyysinen) sekä elinoloihin ja perheeseen liittyviin elämäntapahtumiin (esim. vanhempien ero, päihdyttävien aineiden käyttö). (Middlebrooks & Audage, 2008.)

Kuormittavien lapsuusiän elämäntapahtumien takautuvaan raportointiin saattaa liittyä sekä muistamis- että raportointivirheitä (Hardt & Rutter, 2004). Tätä voi pitää tutkimuksen heikkoutena. Takautuva raportointi saattaa aiheuttaa esimerkiksi valikoivaa muistamista masentuneilla henkilöillä (Colman ym., 2016). On kuitenkin näyttöä, että kuormittavien lapsuusiän tapahtumien iteraportointi on luotettava menetelmä (Horwitz ym., 2001; Sumanen ym., 2005). Tässä tutkimuksessa tarkasteltiin vain kuutta kuormittavaa lapsuusiän elämäntapahtumaa, mutta sen sijaan monia muita lapsuusikää vakavasti kuormittavia elämäntapahtumia, esimerkiksi seksuaalinen ja fyysinen väkivalta, ei tutkittu. Toisaalta sellaiset kuormittavuudet saattavat osittain ilmetä perheenjäsentä kohtaan tunnettuna pelkona, jota tässä tutkimuksessa tiedusteltiin.

Kuormittavat aikuisiän elämäntapahtumat

Tässä tutkimuksessa kuormittavat aikuisiän elämäntapahtumat II ja IV osatutkimuksessa saatiin vastaajan raportoimana vuoden 2003 kyselylomakkeessa esitetyn 21 elämäntapahtuman perusteella. Lista perustui Holmesin ja Rahe'n vuonna 1967 julkaisemaan listaan The Social Readjustment Rating Scale (SRRS-lista) (Holmes & Rahe, 1967). Alkujaan SRRS-listassa oli yhteensä 43 elämäntapahtumaa, ja vastaajia pyydettiin antamaan jokaiselle elämäntapahtumalle painotusarvo, jonka vertailukohdaksi käytettiin avioitumista. Painoarvoltaan raskaimmaksi elämäntapahtumaksi listattiin puolison kuolema. (Holmes & Rahe, 1967.) Lista antoi tutkijoille mahdollisuuden stressin määrän mittaamiseen, kun elämäntapahtumille annettuja pisteitä voitiin laskea yhteen. Mitä suurempi koettujen tapahtumien yhteenlaskettu pistemäärä on, sitä suuremmalla todennäköisyydellä tapahtumien aiheuttama kuormitus on yhteydessä sairastumiseen. (Dohrenwend & Dohrenwend, 1974; Harkness & Monroe, 2016.) Listaa arvosteltiin siitä, että tapahtumien arvioijat eivät olleet välttämättä itse kokeneet tapahtumaa eikä heillä ollut välttämättä henkilökohtaista kokemusta tapahtumasta (Paykel, 1983).

Tässä tutkimuksessa vastaajat raportoivat kokemansa elämäntapahtumat, ja toteutetussa kyselytutkimuksessa ei ollut mahdollista saada muuta tietoa elämäntapahtumista tai niiden kuormittavuudesta. Elämäntapahtumien kuormittavuuden määrittämisessä käytettiin aiemmin määritettyjä elämäntapahtumien painokertoimia (Vahtera ym., 2007) vastaajien yksilöllisten näkemysten sijaan, jolloin elämäntapahtumien kuormittavuuden määrittästä ei sekoittanut elämäntapahtuman merkitys yksilölle. Kuormittavien elämäntapahtumien takautuva raportointi voi aiheuttaa muistamisharhaa, mikä on tutkimuksen yksi heikkous. Tosin tiedetään, että tapahtumat, jotka ovat itselle merkityksellisimpiä, kuten oman lapsen kuolema tai vanhempien avioero, ja raskaiksi koetut tapahtumat, esimerkiksi fyysinen tai seksuaalinen loukkaus, eivät unohdu (Turner & Wheaton, 1997).

6.5.3 Menetelmät

Tämän tutkimuksen yksi vahvuus on tutkimusasetelma, joka mahdollisti ajallisen järjestyksen määrittämisen astman riskitekijöille, altistumiselle (lapsuus- ja aikuisiän kuormittavat elämäntapahtumat) sekä astmaan sairastumiselle ja sairauden pahenemiselle.

Osatutkimusten I, II ja IV analyseissä oli mahdollista ottaa huomioon useita sosiodemografisia tekijöitä ja astman riskitekijöitä. Osatutkimuksessa III käytetty kontafaktuaalinen mediaatioanalyysi ei sallinut usean välittävän tekijän (astman riskitekijän) määrittämistä samassa mallissa. Kun muiden aikuisiän riskitekijöiden mahdollinen sekoittava vaikutus välittävän tekijän ja vasteen välisessä yhteydessä

otettiin huomioon, tulokset toistivat pääanalyysien tuloksia. Tämä osoitti, että välittävien tekijöiden osuus astman ilmaantumisessa ei ollut virheellinen mahdollisesta korrelaatiosta johtuen.

6.6 Tutkimuksen käytännön merkitys ja ehdotuksia jatkotutkimukseen

Tämän tutkimuksen tulokset osoittivat, että runsaasti lapsuus- tai aikuisiän kuormittaville elämäntapahtumille altistuneilla oli suurentunut riski sairastua aikuisiän astmaan. Yksittäisistä kuormittavista aikuisiän elämäntapahtumista henkilökohtaiset, ihmissuhteisiin liittyvät kuormittavat elämäntapahtumat ja perheenjäsenen vakava sairastuminen lisäsivät astmaan sairastumisen riskiä. Havaittiin myös, että astmaa sairastavilla ilmeni astman oireiden lisääntymistä, kun kuormittaville aikuisiän elämäntapahtumille oli runsaasti altistumista.

Kuormittavien lapsuusiän elämäntapahtumien haitalliset vaikutukset kasvuun ja kehitykseen on tunnistettu kansanterveyden ongelmiksi maailmanlaajuisesti (Anda ym., 2010). Myös kuormittavien aikuisiän elämäntapahtumien yhteys moniin kansantauteihin on tunnistettu. Tiedetään, että kuormittavat elämäntapahtumat kasautuvat helposti haavoittuvassa asemassa oleviin ryhmiin (Cohen ym., 2019; Hatch & Dohrenwend, 2007). Suomalaisen sosiaali- ja terveyspolitiikan tavoitteisiin kuuluu hyvinvointi- ja terveyserojen vähentäminen, ja kaikilla on oikeus parhaaseen mahdolliseen terveyteen. Suomessa pyritäänkin siihen, että terveysnäkökulma otetaan huomioon laaja-alaisesti koko yhteiskunnassa. Fyysisen, psyykkisen ja sosiaalisen hyvinvoinnin edistäminen kuuluu sosiaali- ja terveyspalveluihin jokaisessa elämäntapahtumavaiheessa. (Sosiaali- ja terveysministeriö, 2011.) Elämäntapahtumien kuormittavuuden ennaltaehkäisyä ja interventioiden suunnittelua varten olisi tärkeä tunnistaa haavoittuvimmat ryhmät ja kuormittavimmat elämäntapahtumat.

Astma on yleinen kansantauti ja aiheuttaa taloudellista kuormitusta. Suomessa astma aiheuttaa yhteiskunnalle kustannuksia eniten työkyvyn heikkenemisestä, sairauspoissaoloista ja lääkähoidosta. Vuonna 2018 astman kokonaiskustannukset olivat noin 580–640 miljoonaa euroa. Suorat kustannukset olivat 145 miljoonaa ja epäsuorat 440–500 miljoonaa euroa. (Jantunen ym., 2021.) Kustannusten voidaan arvioida olleen noin kolme prosenttia terveydenhuollon kokonaisbudjetista (21,1 miljardia euroa) vuonna 2018 (Terveyden ja hyvinvoinnin laitos, 2020). Onkin tärkeää, että astmaa ehkäisevien toimien tarkoituksena on sekä väestön terveyden edistäminen että astmasta aiheutuvien kustannusten hallinta.

Tässä tutkimuksessa osoitettiin myös, että kuormittavien lapsuusiän elämäntapahtumien yhteys aikuisiän astmaan ei ole täysin itsenäinen, vaan myöhemmät aikuisiän riskitekijät toimivat osittain välittäjinä. Ehkäisemällä näitä tunnettuja astman riskitekijöitä (kuormittavat elämäntapahtumat, tupakointi, allerginen nuha, alhainen

koulutus ja vakava ylipaino) voidaan vaikuttaa kuormittavien lapsuusiän elämäntapahtumien lisäävään astmariskiin.

Tulos kuormittavien elämäntapahtumien yhteydestä astmaan on merkittävä sairauden ehkäisyn näkökulmasta. Tutkimustulosten käytännön merkitys syntyy, kun niitä voidaan soveltaa käytäntöön astman ehkäisyssä yksilöillä, terveydenhuollossa ja yhteiskunnassa. Tutkimuksen tulosten perusteella voidaan esittää, että elämäntapahtumien kuormittavuuden vähentäminen voisi olla yksi keino ehkäistä astmaa ja sen pahenemista.

Satunnaisotannalla poimitujen vastaajien voidaan katsoa edustavan hyvin suomalaista työikäistä väestöä, ja vastaajien terveys edusti hyvin suomalaisen väestön terveyttä. Tuloksia voidaan yleistää suomalaisen työikäisen väestön lisäksi samankaltaiseen väestöön yhteiskunnassa, jossa on samankaltaiset etuudet pitkäaikaisten sairauksien suhteen kuin on Suomessa.

Kuormittavien elämäntapahtumien yhteyttä aikuisiän astmaan on tutkittu vähän, ja tämä tutkimus olisi tarpeellista toistaa uudella väestötoksella. Olisi hyvä selvittää, saadaanko lapsuus- ja aikuisiän kuormittavien elämäntapahtumien merkityksestä astmaan samansuuntaisia tuloksia kuin tässä tutkimuksessa. Tässä tutkimuksessa olivat käytettävissä astmalääkkeiden ostokerrat tarkasteltaessa astman pahenemista, ja tulevaisuudessa tutkimuksissa olisi hyödyllistä käyttää myös tietoa ostettujen lääkkeiden määrästä. Tässä tutkimuksessa tietoa kuormittavista elämäntapahtumista saatiin vastaajien kyselylomakkeeseen antamien vastausten perusteella. Tulevaisuudessa tutkimuksissa olisi hyvä pyrkiä saamaan tarkempaa tietoa altistumisesta kuormittaville elämäntapahtumille. Kyseeseen voisi tulla tarkentava haastattelu.

7 Johtopäätökset

Tämä tutkimus tuotti uutta tärkeää lisätietoa kuormittavien elämäntapahtumien yhteydestä aikuisten astmaan. Vain muutamassa aiemmassa pitkittäistutkimuksessa on käsitelty lapsuusiän tai aikuisiän kuormittavien elämäntapahtumien yhteyttä aikuisiän astmaan. Tässä tutkimuksessa pyrittiin korjaamaan aukkoja aiemmissä tutkimuksissa, joissa puuttui väestötason näyttö ja astma oli itseraportoitu. Tämä tutkimus kohdennettiin koko työikäiseen väestöön ja lääkärin diagnosoima astma määritettiin terveysrekistereistä.

Tutkimuksessa havaittiin, että lapsuus- ja aikuisiän kuormittavat elämäntapahtumat olivat yhteydessä aikuisiän astmaan sairastumiseen. Yksittäisistä aikuisiän kuormittavista elämäntapahtumista avio- tai avoero, parisuhdeongelmat, perheenjäsenen vakava sairastuminen ja huomattavat vaikeudet esimiehen kanssa lisäsivät astmaan sairastumisen riskiä. Myöhemmät aikuisiän astman riskitekijät tunnistettiin kuormittavien lapsuusiän elämäntapahtumien ja astmaan sairastumisen yhteyttä osittain välittävinä tekijöinä. Havaittiin myös, että kuormittavat aikuisiän elämäntapahtumat olivat yhteydessä astmaoireiden lisääntymiseen.

Tutkimuskokonaisuus tuotti uutta tietoa kuormittavien elämäntapahtumien merkityksestä aikuisiällä astmaan sairastumisessa ja sairauden pahenemisessa. Kun otetaan huomioon, että astma on monitekijäinen sairaus, tutkimuksen tulos syventää ymmärrystä astman psykososiaalisista riskitekijöistä. Kuormittavat lapsuusiän elämäntapahtumat tunnistettiin aikuisuuteen asti ulottuvina astman riskitekijöinä.

Tämän tutkimuksen tuloksia on mahdollista hyödyntää terveyden edistämässä ja sairauksien ehkäisyssä yleisesti sekä erityisesti astmaa sairastavien aikuisten hoidossa ja ohjauksessa. Olisiko hyvä tutkia elämäntapahtumien aiheuttamaa kuormitusta pitkäaikaissairauksien ilmaantumisessa ja niiden pahenemisessa yleisemmin?

Kiitokset

Tämä tutkimus on tehty Turun yliopiston lääketieteellisen tiedekunnan kliinisen laitoksen kansanterveystieteen oppiaineessa vuosina 2011–2022. Tutkimus toteutettiin Terveys, hyvinvointi ja ihmissuhteet Suomessa – Health and Social Support (HeSSup) -tutkimushankkeessa.

Ensin haluan kiittää niitä henkilöitä, jotka ovat vastanneet HeSSup-kyselyihin ja antaneet suostumuksensa kansallisten rekisteritietojensa yhdistämiseen kyselyihin. Heidän myönteinen suhtautumisensa teki tämän tutkimuksen mahdolliseksi.

Haluan osoittaa syvimät kiitokseni väitöskirjatutkimuksen ohjaajille, professori emeritus Jussi Vahteralle ja dosentti Pekka Virtaselle. Jussi Vahtera, tohtorikoulutusalan vastuhenkilönä, rohkaisi ja kannusti minua jatkamaan maisteriopintoihini sisältynyttä tutkimusta väitöstutkimukseksi. Pekka Virtanen ohjasi maisteritutkintoni pro gradun ja suostui ystävällisesti myös väitöskirjani ohjaajaksi. Ohjaajina he ovat kannustavasti ja kärsivällisesti mutta samalla ammattitaitoisesti määrätietoisesti ohjanneet ja tukeneet väitöskirjani valmistumista. Hienovaraisella tavalla he ovat koko ajan luoneet uskoa tutkimustyöhöni sen kaikissa vaiheissa ja rakentavalla, kriittisellä ohjauksella auttaneet minua erottamaan metsän puilta. Kiitos Jussi, kiitos Pekka kaikesta opastuksesta ja neuvoista näiden vuosien varrella.

Lämpimät kiitokseni osoitan HeSSup-tutkimusryhmässä mukana olleille kokeneille tutkijoille ja tutkijatovereilleni. Kokeneessa tutkimusryhmässä tutkimuksen tekeminen on ollut opettavaista ja kannustavaa. Lämmin kiitos professori Markku Koskenvuolle siitä, että tässä tutkimuksessa oli mahdollista käyttää HeSSup-tutkimusaineistoa. Statistikko Lauri Sillanmäkeä haluan kiittää tilastollisten mallien laatimiseen liittyvästä avusta. Hän on kärsivällisesti opastanut ja auttanut analyysien teossa sekä tulosten tulkinnessa. Lämmin kiitos siitä sinulle Lauri.

Kiitän myös statistikko Jaana Penttiä ystävällisestä, mediattorimalliin liittyvästä opetuksesta osatutkimuksessa kolme. Kiitos neuvoistasi Jaana.

Lämmin kiitos osatutkimusten raportointeihin omalla panoksellaan osallistuneille lääketieteen tohtori Katariina Kauniskankaalle, professori Mika Kivimäelle, professori Jyrki Korkeilalle, professori Markku Koskenvuolle, professori Päivi Rautavalle, professori Sakari Suomiselle ja professori Marianna Virtaselle. Kiitos neuvoista ja yhteistyöstä sekä ajastanne, jota olette artikkelien käsikirjoituksiin antaneet.

Seurantaryhmän jäseniä professori emeritus Matti Joukamaata ja professori emeritus Jussi Mertsolaa kiitän kiinnostuksesta ja kannustuksesta näiden vuosien aikana.

Haluan kiittää professori Leena Ala-Mursulaa, että hän on ystävällisesti lupautunut toimimaan vastaväittäjänäni. Väitöskirjani esitarkastajia professori Sami Pirkolaa ja dosentti Paula Kauppia kiitän arvokkaasta ja rakentavasta palautteesta, joka auttoi parantamaan tätä työtä.

Kiitos käsikirjoituksen kielentarkistuksesta kielenhuoltaja, filosofian maisteri Sirpa Ovaskaiselle.

Kiitän työtovereitani ja tutkijakollegoitani sekä ystäviäni Turun yliopistolla kannustuksesta, jota vuosien varrella olen teiltä saanut. Tukenne on ollut mieltä ilahduttavaa.

Kiitän läheisiä ystäviäni ja sukulaisiani mielenkiinnosta, jota olette osoittaneet väitöskirjani etenemistä kohtaan. Kiinnostuksenne on kannustanut.

Osoitan väitöskirjallani kiitollisuutta edesmenneille vanhemmilleni, jotka vaatimattomista olosuhteista lähteneinä arvostivat aina koulutusta, johon heillä itsellään sotien jälkeen ei ollut mahdollisuutta.

Sydämelliset kiitokseni esitän perheelleni – aviopuolisolleni ja lapsillemme puolisoineen – siitä, että olette usean vuoden ajan kiinnostuneesti, ymmärtävästi ja kannustavasti suhtautuneet väitöskirjatyöhöni. Ilman perheen tukea väitöskirjan tekeminen ei olisi onnistunut. Rakkaimmat ajatukseni kohdistan pienelle tyttärentyttärelemme – sinä osoitat, mikä on elämässä tärkeää ja arvokasta.

Kiitän tätä tutkimusta apurahoin tukeneita tahoja: Allergia ja Astmaliitto ry, Hengityssairauksien tutkimussäätiö, Ida Montinin säätiö, Turun yliopistosäätiö ja Tyksin erityisvastuualue valtion tutkimusrahoituksella. Taloudellinen tuki on mahdollistanut irtautumisen toimestani ja paneutumisen tutkimuksen tekemiseen kokopäiväisesti muutamien kuukausien ajaksi. Kiitos konferenssien matka-apurahoista, joita ovat myöntäneet Tampereen yliopiston kansanterveyden tutkijakoulu (DPPH) ja Turun kliininen tutkijakoulu.

Kisko, huhtikuu 2022

Raija Lietzén

Lähdeluettelo

- Abajobir, A. A., Kisely, S., Williams, G., Strathearn, L., Suresh, S., & Najman, J. M. (2017). The association between substantiated childhood maltreatment, asthma and lung function: A prospective investigation. *Journal of Psychosomatic Research*, *101*, 58–65. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2017.08.003>
- Ainsworth, B. E., Haskell, W. L., Leon, A. S., Jacobs, D. R., Jr, Montoye, H. J., Sallis, J. F., & Paffenbarger, R. S., Jr. (1993). Compendium of physical activities: Classification of energy costs of human physical activities. *Medicine and science in sports and exercise*, *25*(1), 71–80.
- Amelink, M., de Nijs, S. B., de Groot, J. C., van Tilburg, P. M. B., van Spiegel, P. I., Krouwels, F. H., Lutter, R., Zwinderman, A. H., Weersink, E. J. M., ten Brinke, A., Sterk, P. J., & Bel, E. H. (2013). Three phenotypes of adult-onset asthma. *Allergy*, *68*(5), 674–680. <https://doi.org/10.1111/all.12136>
- Anda, R. F., Butchart, A., Felitti, V. J., & Brown, D. W. (2010). Building a Framework for Global Surveillance of the Public Health Implications of Adverse Childhood Experiences. *American Journal of Preventive Medicine*, *39*(1), 93–98. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2010.03.015>
- Anda, R. F., Felitti, V. J., Bremner, J. D., Walker, J. D., Whitfield, Ch., Perry, B. D., Dube, Sh. R., & Giles, W. H. (2006). The enduring effects of abuse and related adverse experiences in childhood: A convergence of evidence from neurobiology and epidemiology. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *256*(3), 174–186. <https://doi.org/10.1007/s00406-005-0624-4>
- Anis, A. H., Lynd, L. D., Wang, X., King, G., Spinelli, J. J., Fitzgerald, M., Bai, T., & Paré, P. (2001). Double trouble: Impact of inappropriate use of asthma medication on the use of health care resources. *Canadian Medical Association journal*, *164*(5), 625–631. <http://www.cmaj.ca/content/164/5/625.abstract>
- Apter, A. J., Garcia, L. A., Boyd, R. C., Wang, X., Bogen, D. K., & Ten Have, T. (2010). Exposure to community violence is associated with asthma hospitalizations and emergency department visits. *The Journal of allergy and clinical immunology*, *126*(3), 552–557. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.07.014>
- Arajärvi, M., Häkkinen, P., Järvelin, J., Mölläri, K., Saukkonen, S.-M., & Väyrynen, R. (2018). *Hilmo—Sosiaali- ja terveydenhuollon hoitoilmoitus 2019: Määrittely ja ohjeistus: Versio 1.0*. <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-343-236-9>
- Astma. Käypä hoito -suositus. (2012). Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Keuhkolääkäriyhdistys ry:n, Suomen Lastenlääkäriyhdistys ry:n ja Suomen Kliinisen Fysiologian Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, (viitattu 22.7.2021) Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi.
- Axelsson, M., Ilmarinen, P., Backman, H., Ekerljung, L., Hedman, L., Langhammer, A., Lindberg, A., Lindqvist, A., Nwaru, B. I., Pallasaho, P., Sovijärvi, A., Vähätalo, I., Kankaanranta, H., Hisinger-Mölkänen, H., Piirilä, P., & Rönmark, E. (2020). Differences in diagnostic patterns of obstructive airway disease between areas and sex in Sweden and Finland—The Nordic EpiLung study. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma, Journal Article*, 1–12. <https://doi.org/10.1080/02770903.2020.1776727>

- Banerjee, D., Gelaye, B., Zhong, Q.-Y., Sanchez, S. E., & Williams, M. A. (2018). Childhood abuse and adult-onset asthma among Peruvian women. *Journal of Asthma*, 55(4), 430–436. <https://doi.org/10.1080/02770903.2017.1339243>
- Barnhouse, M., & Jones, B. L. (2019). The Impact of Environmental Chronic and Toxic Stress on Asthma. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 57(3), 427–438. <https://doi.org/10.1007/s12016-019-08736-x>
- Bartley, M., Kelly, Y., & Sacker, A. (2012). Early life financial adversity and respiratory function in midlife: A prospective birth cohort study. *American Journal of Epidemiology*, 175(1), 33–42. <https://doi.org/10.1093/aje/kwr284>
- Beck, A. T. (1961). An Inventory for Measuring Depression. *Archives of General Psychiatry*, 4(6), 561. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1961.01710120031004>
- Bisgaard, H., & Bønnelykke, K. (2010). Long-term studies of the natural history of asthma in childhood. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 126(2), 187–197. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.07.011>
- Bloom, C. I., Palmer, T., Feary, J., Quint, J. K., & Cullinan, P. (2019). Exacerbation Patterns in Adults with Asthma in England. A Population-based Study. *Am J Respir Crit Care Med*, 199(4), 446–453. <https://doi.org/10.1164/rccm.201808-1516OC>
- Borna, E., Nwaru, B. I., Bjerg, A., Mincheva, R., Rådinger, M., Lundbäck, B., & Ekerljung, L. (2019). Changes in the prevalence of asthma and respiratory symptoms in western Sweden between 2008 and 2016. *Allergy*, 74(9), 1703–1715. <https://doi.org/10.1111/all.13840>
- Boullier, M., & Blair, M. (2018). Adverse childhood experiences. *Paediatrics and Child Health*, 28(3), 132–137. <https://doi.org/10.1016/j.paed.2017.12.008>
- Brunner, W. M., Schreiner, P. J., Sood, A., & Jacobs, D. R. (2014). Depression and Risk of Incident Asthma in Adults. The CARDIA Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 189(9), 1044–1051. <https://doi.org/10.1164/rccm.201307-1349OC>
- Busse, P., McDonald, V. M., Wisnivesky, J. P., & Gibson, P. G. (2020). Asthma Across the Ages: Adults. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 8(6), 1828–1838. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.03.044>
- Busse, W. W., & Gern, J. E. (2014). Asthma and infections: Is the risk more profound than previously thought? *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 134(2), 260–261. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.05.008>
- Busse, W. W., Kiecolt-Glaser, J. K., Coe, C., Martin, R. J., Weiss, S. T., & Parker, S. R. (1995). NHLBI Workshop summary. Stress and asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 151(1), 249–252. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.151.1.7812562>
- Carlson, D. (2014). Stressful Life Events. Teoksessa A. C. Michalos (Toim.), *Encyclopedia of Quality of Life and Well-Being Research* (ss. 6362–6364). Springer Netherlands. https://doi.org/10.1007/978-94-007-0753-5_2880
- Chung, K. F., Wenzel, S. E., Brozek, J. L., Bush, A., Castro, M., Sterk, P. J., Adcock, I. M., Bateman, E. D., Bel, E. H., Bleecker, E. R., Boulet, L.-P., Brightling, C., Chanaz, P., Dahlen, S.-E., Djukanovic, R., Frey, U., Gaga, M., Gibson, P., Hamid, Q., ... Teague, W. G. (2014). International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *European Respiratory Journal*, 43(2), 343–373. <https://doi.org/10.1183/09031936.00202013>
- Clapp, P. W., & Jaspers, I. (2017). Electronic Cigarettes: Their Constituents and Potential Links to Asthma. *Current allergy and asthma reports*, 17(11), 79–5. <https://doi.org/10.1007/s11882-017-0747-5>
- Cohen, S. (2004). Social Relationships and Health. *American Psychologist*, 59(8), 676–684. <https://doi.org/10.1037/0003-066X.59.8.676>
- Cohen, S., Gianaros, P. J., & Manuck, S. B. (2016). A Stage Model of Stress and Disease. *Perspectives on Psychological Science*, 11(4), 456–463. <https://doi.org/10.1177/1745691616646305>
- Cohen, S., Janicki-Deverts, D., & Miller, G. E. (2007). Psychological Stress and Disease. *JAMA*, 298(14), 1685. <https://doi.org/10.1001/jama.298.14.1685>

- Cohen, S., Kessler, R. C., & Gordon, L. U. (1997). Strategies for measuring stress in studies of psychiatric and physical disorders. Teoksessa S. Cohen, R. C. Kessler, & L. U. Gordon (Toim.), *Measuring stress. A guide for health and social scientists* (ss. 3–26). Oxford university press.
- Cohen, S., Murphy, M., & Prather, A. (2019). Ten Surprising Facts About Stressful Life Events and Disease Risk. *Annual Review of Psychology, Vol 70, 70*(Journal Article), 577–597. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010418-102857>
- Cohen, S., Tyrrell, D. A., & Smith, A. P. (1991). Psychological stress and susceptibility to the common cold. *N Engl J Med, 325*(9), 606–612. <http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/325/9/606>
- Colman, I., Kingsbury, M., Garad, Y., Zeng, Y., Naicker, K., Patten, S., Jones, P. B., Wild, T. C., & Thompson, A. H. (2016). Consistency in adult reporting of adverse childhood experiences. *Psychological Medicine, 46*(3), 543–549. <https://doi.org/10.1017/S0033291715002032>
- Coogan, P. F., Wise, L. A., O'Connor, G. T., Brown, T. A., Palmer, J. R., & Rosenberg, L. (2013). Abuse during childhood and adolescence and risk of adult-onset asthma in African American women. *Journal of Allergy and Clinical Immunology, 131*(4), 1058–1063. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.10.023>
- Cronholm, P. F., Forke, C. M., Wade, R., Bair-Merritt, M. H., Davis, M., Harkins-Schwarz, M., Pachter, L. M., & Fein, J. A. (2015). Adverse Childhood Experiences. *American Journal of Preventive Medicine, 49*(3), 354–361. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2015.02.001>
- Danese, A., & McEwen, B. S. (2012). Adverse childhood experiences, allostasis, allostatic load, and age-related disease. *Physiology & Behavior, 106*(1), 29–39. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.08.019>
- Danese, A., Moffitt, T. E., Harrington, H., Milne, B. J., Polanczyk, G., Pariante, C. M., Poulton, R., & Caspi, A. (2009). Adverse Childhood Experiences and Adult Risk Factors for Age-Related Disease: Depression, Inflammation, and Clustering of Metabolic Risk Markers. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine, 163*(12). <https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2009.214>
- de Nijs, S. B., Venekamp, L. N., & Bel, E. H. (2013). Adult-onset asthma: Is it really different? *European Respiratory Review: An Official Journal of the European Respiratory Society, 22*(127), 44–52. <https://doi.org/10.1183/09059180.00007112>
- Del Giacco, S. R., Cappai, A., Gambula, L., Cabras, S., Perra, S., Manconi, P. E., Carpiniello, B., & Pinna, F. (2016). The asthma-anxiety connection. *Respiratory Medicine, 120*, 44–53. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.09.014>
- Delgado-Rodríguez, M., & Llorca, J. (2004). Bias. *Journal of Epidemiology and Community Health, 58*(8), 635. <https://doi.org/10.1136/jech.2003.008466>
- Dohrenwend, B. S., & Dohrenwend, B. P. (1974). A brief historical introduction to research on stressful life events. Teoksessa B. S. Dohrenwend & B. P. Dohrenwend (Toim.), *Stressful life events: Their nature and effects* (ss. 1–5). A Wiley-Interscience Publication.
- Dong, M., Anda, R. F., Felitti, V. J., Dube, S. R., Williamson, D. F., Thompson, T. J., Loo, C. M., & Giles, W. H. (2004). The interrelatedness of multiple forms of childhood abuse, neglect, and household dysfunction. *Child Abuse & Neglect, 28*(7), 771–784. <https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2004.01.008>
- Fagundes, C. P., Murdock, K. W., Chirinos, D. A., & Green, P. A. (2017). Biobehavioral Pathways to Cancer Incidence, Progression, and Quality of Life. *Current Directions in Psychological Science, 26*(6), 548–553. <https://doi.org/10.1177/0963721417720958>
- Felitti, V. J. (2019). Origins of the ACE Study. *American Journal of Preventive Medicine, 56*(6), 787–789. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2019.02.011>
- Felitti, V. J., Anda, R. F., Nordenberg, D., Williamson, D. F., Spitz, A. M., Edwards, V., Koss, M. P., & Marks, J. S. (1998). Relationship of Childhood Abuse and Household Dysfunction to Many of the Leading Causes of Death in Adults. *American Journal of Preventive Medicine, 14*(4), 245–258. [https://doi.org/10.1016/S0749-3797\(98\)00017-8](https://doi.org/10.1016/S0749-3797(98)00017-8)

- Furu, K., Wettermark, B., Andersen, M., Martikainen, J. E., Almarsdottir, A. B., & Sorensen, H. T. (2010). The Nordic Countries as a Cohort for Pharmacoepidemiological Research. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, *106*(2), 86–94. <https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2009.00494.x>
- Gissler, M., & Haukka, J. (2004). Finnish health and social welfare registers in epidemiological research. *Norsk epidemiologi*, *14*(1), 113–120.
- Global Asthma Network. (2018). *The Global Asthma Report 2018*. <http://globalasthmareport.org>
- Global Initiative for Asthma. (2021). *Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2021*. www.ginasthma.org
- Godtfredsen, N. S., Lange, P., Prescott, E., Osler, M., & Vestbo, J. (2001). Changes in smoking habits and risk of asthma: A longitudinal population based study. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*, *18*(3), 549–554.
- Haahela, T., Lindholm, H., Koskenvuo, K., & Laitinen, L. A. (1990). Prevalence of asthma in Finnish young men. *British Medical Journal*, *301*(4), 266–268. <https://doi.org/10.1136/bmj.301.6746.266>
- Haahela, T., Valovirta, E., Bousquet, J., & Mäkelä, M. (2017). The Finnish Allergy Programme 2008–2018 works. *European Respiratory Journal*, *49*(6), 1700470. <https://doi.org/10.1183/13993003.00470-2017>
- Haahela, T., Valovirta, E., Saarinen, K., Jantunen, J., Kauppi, P., Pelkonen, A., Lindström, I., Tommila, E., Petman, L., Ketola, T., Mäkinen-Kiljunen, S., Chonka, P., Hellemaa, P., Pajunen, S., Puolanne, Repo, Salava, Savolainen, Laatikainen T, ... Mäkelä M. (2020). Kansallinen allergia-ohjelma 2008–2018 muutti asenteita ja vähensi sairastavuutta. *Lääkärilehti*, *36*(75), 1760–1769.
- Haapakoski, R., Ebmeier, K. P., Alenius, H., & Kivimäki, M. (2016). Innate and adaptive immunity in the development of depression: An update on current knowledge and technological advances. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *66*(Journal Article), 63–72. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.11.012>
- Hansen, S., Probst-Hensch, N., Keidel, D., Dratva, J., Bettschart, R., Pons, M., Burdet, L., Bridevaux, P.-O., Schikowski, T., Schindler, C., Rochat, T., & Zemp, E. (2015). Gender differences in adult-onset asthma: Results from the Swiss SAPALDIA cohort study. *Eur Respir J*, *46*(4), 1011. <https://doi.org/10.1183/13993003.02278-2014>
- Hardin, J. W., & Hilbe, J. M. (2013). *Generalized Estimatig Equations* (Second Edition). CRC Press; Taylor & Francis Group.
- Hardt, J., & Rutter, M. (2004). Validity of adult retrospective reports of adverse childhood experiences: Review of the evidence. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *45*(2), 260–273. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2004.00218.x>
- Harju, T., Kankaanranta, H., & Ilmarinen, P. (2019). Aikuisen astman ilmiäsuojen kirjo on laaja—Ilmiäsuojen ohjaa hoidon valintaa. *Duodecim*, *135*(18), 1769–1776.
- Harkness, K. L., & Monroe, S. M. (2016). The assessment and measurement of adult life stress: Basic premises, operational principles, and design requirements. *Journal of abnormal psychology*, *125*(5), 727–745. <https://doi.org/10.1037/abn0000178>
- Harkonmaki, K., Korkeila, K., Vahtera, J., Kivimaki, M., Suominen, S., Sillanmaki, L., & Koskenvuo, M. (2007). Childhood adversities as a predictor of disability retirement. *Journal of Epidemiology & Community Health*, *61*(6), 479–484. <https://doi.org/10.1136/jech.2006.052670>
- Hatch, S. L., & Dohrenwend, B. P. (2007). Distribution of Traumatic and Other Stressful Life Events by Race/Ethnicity, Gender, SES and Age: A Review of the Research. *American Journal of Community Psychology*, *40*(3–4), 313–332. <https://doi.org/10.1007/s10464-007-9134-z>
- Higgins, D. J., & McCabe, M. P. (2000). Multi-Type Maltreatment and the Long-Term Adjustment of Adults. *Child Abuse Review*, *9*(1), 6–18. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-0852\(200001/02\)9:1<6::AID-CAR579>3.0.CO;2-W](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-0852(200001/02)9:1<6::AID-CAR579>3.0.CO;2-W)
- Hisinger-Mölkänen, H., Pallasaho, P., Haahela, T., Lindqvist, A., Sovijärvi, A., & Piirilä, P. (2019). The increase of asthma prevalence has levelled off and symptoms decreased in adults during 20

- years from 1996 to 2016 in Helsinki, Finland. *Respiratory Medicine*, 155, 121–126. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.07.014>
- Holm, M., Omenaas, E., Gíslason, T., Svanes, C., Jögi, R., Norrman, E., Janson, C., & Torén, K. (2007). Remission of asthma: A prospective longitudinal study from northern Europe (RHINE study). *European Respiratory Journal*, 30(1), 62–65. <https://doi.org/10.1183/09031936.00121705>
- Holmes, T. H., & Rahe, R. H. (1967). The social readjustment rating scale. *Journal of Psychosomatic Research*, 11(2), 213–218. [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(67\)90010-4](https://doi.org/10.1016/0022-3999(67)90010-4)
- Holt-Lunstad, J. (2018). Why Social Relationships Are Important for Physical Health: A Systems Approach to Understanding and Modifying Risk and Protection. *Annual Review of Psychology*, 69, 437–458. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-122216-011902>
- Honkamäki, J., Hisinger-Mölkänen, H., Ilmarinen, P., Piirilä, P., Tuomisto, L. E., Andersén, H., Huhtala, H., Sovijärvi, A., Backman, H., Lundbäck, B., Rönmark, E., Lehtimäki, L., & Kankaanranta, H. (2019). Age- and gender-specific incidence of new asthma diagnosis from childhood to late adulthood. *Respiratory Medicine*, 154, 56–62. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.06.003>
- Horan, J. M., & Widom, C. S. (2015). Cumulative childhood risk and adult functioning in abused and neglected children grown up. *Development and Psychopathology*, 27(3), 927–941. <https://doi.org/10.1017/S095457941400090X>
- Horwitz, A. V., Widom, C. S., McLaughlin, J., & White, H. R. (2001). The impact of childhood abuse and neglect on adult mental health: A prospective study. *Journal of Health and Social Behavior*, 42(2), 184–201.
- Hughes, K., Bellis, M. A., Hardcastle, K. A., Sethi, D., Butchart, A., Mikton, C., Jones, L., & Dunne, M. P. (2017). The effect of multiple adverse childhood experiences on health: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Public Health*, 2(8), e356–e366. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(17\)30118-4](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(17)30118-4)
- Ilmarinen, P., Tuomisto, L. E., Niemelä, O., Tommola, M., Haanpää, J., & Kankaanranta, H. (2017). Cluster Analysis on Longitudinal Data of Patients with Adult-Onset Asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 5(4), 967–978.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.01.027>
- Institute for Health Metrics and Evaluation. (2019). *Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) Data Resources*. <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>
- Israel, E., & Reddel, H. K. (2017). Severe and Difficult-to-Treat Asthma in Adults. *New England Journal of Medicine*, 377(10), 965–976. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1608969>
- Jacob, G., Meta van den Heuvel, Nimo Jama, Moore, A. M., Ford-Jones, L., & Wong, P. D. (2019). Adverse childhood experiences: Basics for the paediatrician. *Paediatrics & Child Health*, 24(1), 30–37. <https://doi.org/10.1093/pch/pxy043>
- Jantunen, J., Kauppi, P., Linna, M., Mäkelä, M., Pelkonen, A., & Haahtela, T. (2021). Astman ja allergian kustannusten myönteinen kehitys jatkui. *Lääkärilehti*, 76(12–13), 797–801.
- Jousilahti, P., Haahtela, T., Laatikainen, T., Mäkelä, M., & Vartiainen, E. (2016). Asthma and respiratory allergy prevalence is still increasing among Finnish young adults. *European Respiratory Journal*, 47(3), 985–987. <https://doi.org/10.1183/13993003.01702-2015>
- Juhn, Y. J. (2014). Risks for infection in patients with asthma (or other atopic conditions): Is asthma more than a chronic airway disease? *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 134(2), 247–257.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.04.024>
- Kankaanranta, H., Kauppi, P., Tuomisto, L. E., & Ilmarinen, P. (2016). Emerging Comorbidities in Adult Asthma: Risks, Clinical Associations, and Mechanisms. *Mediators of Inflammation*, 2016, 1–23. <https://doi.org/10.1155/2016/3690628>
- Kankaanranta, H., Tuomisto, L. E., & Ilmarinen, P. (2017). Age-specific incidence of new asthma diagnoses in Finland. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 5(1), 189–191.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.08.015>
- Karjalainen, A., Kurppa, K., Martikainen, R., Karjalainen, J., & Klaukka, T. (2002). Exploration of asthma risk by occupation—Extended analysis of an incidence study of the Finnish population.

- Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 28(1), 49–57. <https://doi.org/10.5271/sjweh.646>
- Kauppi, P., Linna, M., Martikainen, J., Mäkelä, M. J., & Haahtela, T. (2013). Follow-up of the Finnish Asthma Programme 2000–2010: Reduction of hospital burden needs risk group rethinking. *Thorax*, 68(3), 292–293. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-201028>
- Keddem, S., Barg, F. K., Glanz, K., Jackson, T., Green, S., & George, M. (2015). Mapping the urban asthma experience: Using qualitative GIS to understand contextual factors affecting asthma control. *Social science & medicine*, 140(Journal Article), 9–17. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2015.06.039>
- Kela. (2016). *Erytyiskorvaus ja muut lääkkeiden korvausoikeudet*. Kela. https://www.kela.fi/laakkeet_erytyiskorvaus. Luettu 25.7.2021.
- Kela. (2020). Kelan sairausvakuutusetuudet 2019. Teoksessa *Kelan tilastollinen vuosikirja 2019* (ss. 139–222). Kela. <http://hdl.handle.net/10138/322909>
- Kendler, K. S., Thornton, L. M., & Gardner, C. O. (2000). Stressful Life Events and Previous Episodes in the Etiology of Major Depression in Women: An Evaluation of the “Kindling” Hypothesis. *American Journal of Psychiatry*, 157(8), 1243–1251. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.8.1243>
- Khalid, F., & Holguin, F. (2018). A review of obesity and asthma across the life span. *Journal of Asthma*, 55(12), 1286–1300. <https://doi.org/10.1080/02770903.2018.1424187>
- Khan Burki, T. (2019). Asthma control: Learnings from Finland’s success. *Lancet Respir Med.*, 7(3), 207–208.
- Kilpeläinen, M., Koskenvuo, M., Helenius, H., & Terho, E. (2002). Stressful life events promote the manifestation of asthma and atopic diseases. *Clinical & Experimental Allergy*, 32(2), 256–263. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.2002.01282.x>
- Kivimäki, M. (2002). Death or Illness of a Family Member, Violence, Interpersonal Conflict, and Financial Difficulties as Predictors of Sickness Absence: Longitudinal Cohort Study on Psychological and Behavioral Links. *Psychosomatic Medicine*, 64(5), 817–825. <https://doi.org/10.1097/01.PSY.0000031576.42041.B1>
- Kok, A. A. L., Aartsen, M. J., Deeg, D. J. H., & Huisman, M. (2016). The Effects of Life Events and Socioeconomic Position in Childhood and Adulthood on Successful Aging. *The Journals of Gerontology: Series B*, 72(2), 268–278. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbw111>
- Kolbe, J., Fergusson, W., Vamos, M., & Garrett, J. (2002). Case-control study of severe life threatening asthma (SLTA) in adults: Psychological factors. *Thorax*, 57(4), 317–322.
- Korkeila, J. (2018). Astma ja ahdistus. *Erikoislääkäri*, 1(28).
- Korkeila, J., Vahtera, J., Korkeila, K., Kivimäki, M., Sumanen, M., Koskenvuo, K., & Koskenvuo, M. (2010). Childhood adversities as predictors of incident coronary heart disease and cerebrovascular disease. *Heart*, 96(4), 298–303. <https://doi.org/10.1136/hrt.2009.188250>
- Korkeila, J., Vahtera, J., Nabi, H., Kivimäki, M., Korkeila, K., Sumanen, M., Koskenvuo, K., & Koskenvuo, M. (2010). Childhood adversities, adulthood life events depression. *Journal of affective disorders, In Press, Corrected Proof*(Journal Article). <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.04.031>
- Korkeila, K., Suominen, S., Ahvenainen, J., Ojanlatva, A., Rautava, P., Helenius, H., & Koskenvuo, M. (2001). Non-response and related factors in a nation-wide health survey. *European journal of epidemiology*, 17(11), 991–999. <https://doi.org/10.1023/A:1020016922473>
- Kotialmi, E., Toppila-Salmi, S., Karjalainen, J., & Kauppi, P. (2019). Aikuisiässä alkavan astman riskitekijät. *Duodecim*, 135, 1759–1766.
- Kuruvilla, M. E., Vanijcharoenkarn, K., Shih, J. A., & Lee, F. E.-H. (2019). Epidemiology and risk factors for asthma. *Respiratory Medicine*, 149, 16–22. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.01.014>
- Lampi, J., & Pekkanen, J. (2018). *Terve ihminen terveissä tiloissa: Kansallinen sisäilma ja terveys -ohjelma 2018–2028*. <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-343-158-4>
- Lazarus, R. S., & Folkman, S. (1984). *Stress, appraisal and coping*. Springer Publishing Company.
- Lee, A., & Wright, R. J. (2016). Prenatal stress and childhood asthma risk: Taking a broader view. *European Respiratory Journal*, 47(2), 406–409. <https://doi.org/10.1183/13993003.01921-2015>

- Lehtimäki, L., & Karjalainen, J. (2019). Erikoissairaanhoidon rooli astman diagnostiikassa ja hoidossa. *Duodecim*, *135*, 1779–1786.
- Levitan, H. (1985). Onset of asthma during intense mourning. *Psychosomatics*, *26*(12), 939–941. [https://doi.org/10.1016/S0033-3182\(85\)72759-4](https://doi.org/10.1016/S0033-3182(85)72759-4)
- Liang, Z., Liu, L., Zhao, H., Xia, Y., Zhang, W., Ye, Y., Jiang, M., & Cai, S. (2016). A Systemic Inflammatory Endotype of Asthma With More Severe Disease Identified by Unbiased Clustering of the Serum Cytokine Profile. *Medicine*, *95*(25), e3774. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003774>
- Lillberg, K., Verkasalo, P. K., Kaprio, J., Teppo, L., Helenius, H., & Koskenvuo, M. (2003). Stressful life events and risk of breast cancer in 10,808 women: A cohort study. *American Journal of Epidemiology*, *157*(5), 415–423. <https://doi.org/10.1093/aje/kwg002>
- Lipsitz, S. R., Kim, K., & Zhao, L. (1994). Analysis of repeated categorical data using generalized estimating equations. *Statistics in medicine*, *13*(11), 1149–1163.
- Loerbroks, A., Apfelbacher, C. J., Thayer, J. F., Debling, D., & Stürmer, T. (2009). Neuroticism, extraversion, stressful life events and asthma: A cohort study of middle-aged adults. *Allergy*, *64*(10), 1444–1450. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.02019.x>
- Loerbroks, A., Bosch, J. A., Douwes, J., Angerer, P., & Li, J. (2014). Job insecurity is associated with adult asthma in Germany during Europe’s recent economic crisis: A prospective cohort study. *Journal of Epidemiology and Community Health*, *68*(12), 1196–1199. <https://doi.org/10.1136/jech-2014-204274>
- Lundback, B., Backman, H., Lotvall, J., & Ronmark, E. (2016). Is asthma prevalence still increasing? *Expert review of respiratory medicine*, *10*(1), 39–51. <https://doi.org/10.1586/17476348.2016.1114417>
- Lupien, S. J., Juster, R.-P., Raymond, C., & Marin, M.-F. (2018). The effects of chronic stress on the human brain: From neurotoxicity, to vulnerability, to opportunity. *Frontiers in Neuroendocrinology*, *49*, 91–105. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2018.02.001>
- Lupien, S. J., McEwen, B. S., Gunnar, M. R., & Heim, C. (2009). Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nature Reviews Neuroscience*, *10*(6), 434–445. <https://doi.org/10.1038/nrn2639>
- McEwen, B. S. (2006). Protective and damaging effects of stress mediators: Central role of the brain. *Dialogues in clinical neuroscience*, *8*(4), 367–381. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2006.8.4/bmcewen>
- McEwen, B. S. (2012). Brain on stress: How the social environment gets under the skin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *109*(Supplement_2), 17180–17185. <https://doi.org/10.1073/pnas.1121254109>
- McEwen, B. S. (2017). Neurobiological and Systemic Effects of Chronic Stress. *Chronic Stress*, *1*, 247054701769232. <https://doi.org/10.1177/2470547017692328>
- McEwen, B. S., & Wingfield, J. C. (2003). The concept of allostasis in biology and biomedicine. *Hormones and Behavior*, *43*(1), 2–15. [https://doi.org/10.1016/S0018-506X\(02\)00024-7](https://doi.org/10.1016/S0018-506X(02)00024-7)
- Metcalfe, C., Smith, G. D., Wadsworth, E., Sterne, J. A., Heslop, P., Macleod, J., & Smith, A. (2003). A contemporary validation of the Reeder Stress Inventory. *British journal of health psychology*, *8*(Pt 1), 83–94. <https://doi.org/10.1348/135910703762879228>
- Middlebrooks, J. S., & Audage, N. C. (2008). *The Effects of Childhood Stress on Health Across the Lifespan*. National Center for Injury Prevention and Control of the Centers for Disease Control and Prevention. https://www.cdc.gov/ncipc/pub-res/pdf/Childhood_Stress.pdf
- Miller, G. E., Chen, E., & Parker, K. J. (2011). Psychological stress in childhood and susceptibility to the chronic diseases of aging: Moving toward a model of behavioral and biological mechanisms. *Psychological Bulletin*, *137*(6), 959–997. <https://doi.org/10.1037/a0024768>
- Modig, K., Berglund, A., Talbäck, M., Ljung, R., & Ahlbom, A. (2017). Estimating incidence and prevalence from population registers: Example from myocardial infarction. *Scandinavian Journal of Public Health*, *45*(17_suppl), 5–13. <https://doi.org/10.1177/1403494817702327>

- Mohanan, S., Tapp, H., McWilliams, A., & Dulin, M. (2014). Obesity and asthma: Pathophysiology and implications for diagnosis and management in primary care. *Experimental Biology and Medicine*, 239(11), 1531–1540. <https://doi.org/10.1177/1535370214525302>
- Monroe, S. M., Slavich, G. M., Torres, L. D., & Gotlib, I. H. (2007). Major life events and major chronic difficulties are differentially associated with history of major depressive episodes. *Journal of Abnormal Psychology*, 116(1), 116–124. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.116.1.116>
- Mustajoki, P., & Kaukua, J. (2008). *PEF (uloshengityksen huippuvirtaus)*. *Laboratoriotutkimusten tulokinta*. Duodecim Terveyskirjasto. <https://www.terveyskirjasto.fi/snk03203>
- Nguyen, T. Q., Schmid, I., & Stuart, E. A. (2021). Clarifying causal mediation analysis for the applied researcher: Defining effects based on what we want to learn. *Psychological Methods*, 26(2), 255–271. <https://doi.org/10.1037/met0000299>
- Nwaru, B. I., Ekerljung, L., Rådinger, M., Bjerg, A., Mincheva, R., Malmhäll, C., Axelsson, M., Wennergren, G., Lotvall, J., & Lundbäck, B. (2019). Cohort profile: The West Sweden Asthma Study (WSAS): A multidisciplinary population-based longitudinal study of asthma, allergy and respiratory conditions in adults. *BMJ Open*, 9(6), e027808. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-027808>
- Ohno, I. (2017). Neuropsychiatry phenotype in asthma: Psychological stress-induced alterations of the neuroendocrine-immune system in allergic airway inflammation. *Allergology International*, 66, S2–S8. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2017.06.005>
- Oren, E., Gerald, L., Stern, D. A., Martinez, F. D., & Wright, A. L. (2017). Self-Reported Stressful Life Events During Adolescence and Subsequent Asthma: A Longitudinal Study. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 5(2), 427–434.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.09.019>
- Pakkasela, J., Ilmarinen, P., Honkamäki, J., Tuomisto, L. E., Andersén, H., Piirilä, P., Hisinger-Mölkänen, H., Sovijärvi, A., Backman, H., Lundbäck, B., Rönmark, E., Kankaanranta, H., & Lehtimäki, L. (2020). Age-specific incidence of allergic and non-allergic asthma. *BMC Pulmonary Medicine*, 20(1), 9. <https://doi.org/10.1186/s12890-019-1040-2>
- Pallasaho, P., Juusela, M., Lindqvist, A., Sovijärvi, A., Lundback, B., & Ronmark, E. (2011). Allergic rhinoconjunctivitis doubles the risk for incident asthma—Results from a population study in Helsinki, Finland. *Respiratory medicine*, 105(10), 1449–1456. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.04.013>
- Pan, J., Zaff, J. F., & Porche, M. (2020). Social Support, Childhood Adversities, and Academic Outcomes: A Latent Class Analysis. *Journal of Education for Students Placed at Risk (JESPAR)*, 25(3), 251–271. <https://doi.org/10.1080/10824669.2019.1708744>
- Papi, A., Brightling, C., Pedersen, S. E., & Reddel, H. K. (2018). Asthma. *The Lancet*, 391(10122), 783–800. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33311-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33311-1)
- Paykel, E. S. (1983). Methodological aspects of life events research. *Journal of Psychosomatic Research*, 27(5), 341–352. [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(83\)90065-X](https://doi.org/10.1016/0022-3999(83)90065-X)
- Pedersen, A., Zachariae, R., & Bovbjerg, D. H. (2010). Influence of Psychological Stress on Upper Respiratory Infection—A Meta-Analysis of Prospective Studies. *Psychosomatic Medicine*, 72(8), 823–832. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3181f1d003>
- Porsbjerg, C., Ulrik, C., Skjold, T., Backer, V., Laerum, B., Lehman, S., Janson, C., Sandström, T., Bjermer, L., Dahlen, B., Lundbäck, B., Ludviksdóttir, D., Björnsdóttir, U., Altraja, A., Lehtimäki, L., Kauppi, P., Karjalainen, J., & Kankaanranta, H. (2018). Nordic consensus statement on the systematic assessment and management of possible severe asthma in adults. *European Clinical Respiratory Journal*, 5(1), 1440868. <https://doi.org/10.1080/20018525.2018.1440868>
- Rahkonen, O., Lahelma, E., & Huuhka, M. (1997). Past or present? Childhood living conditions and current socioeconomic status as determinants of adult health. *Social science & medicine*, 44(3), 327–336. [https://doi.org/10.1016/S0277-9536\(96\)00102-5](https://doi.org/10.1016/S0277-9536(96)00102-5)

- Rapola, J. M., Virtamo, J., Korhonen, P., Haapakoski, J., Hartman, A. M., Edwards, B. K., & Heinonen, O. P. (1997). Validity of diagnoses of major coronary events in national registers of hospital diagnoses and deaths in Finland. *European journal of epidemiology*, *13*(2), 133–138.
- Renzaho, A. M., Houng, B., Oldroyd, J., Nicholson, J. M., D'Esposito, F., & Oldenburg, B. (2014). Stressful life events and the onset of chronic diseases among Australian adults: Findings from a longitudinal survey. *European journal of public health*, *24*(1), 57–62. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckt007>
- Rod, N. H., Bengtsson, J., Budtz-Jørgensen, E., Clipet-Jensen, C., Taylor-Robinson, D., Andersen, A. N., Dich, N., & Rieckmann, A. (2020). Trajectories of childhood adversity and mortality in early adulthood: A population-based cohort study. *Lancet (London, England)*, *396*(10249), 489–497.
- Rodgers, C. S., Lang, A. J., Laffaye, C., Satz, L. E., Dresselhaus, T. R., & Stein, M. B. (2004). The impact of individual forms of childhood maltreatment on health behavior. *Child Abuse & Neglect*, *28*(5), 575–586. <https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2004.01.002>
- Romans, S., Belaise, C., Martin, J., Morris, E., & Raffi, A. (2002). Childhood Abuse and Later Medical Disorders in Women. *Psychotherapy and Psychosomatics*, *71*(3), 141–150. <https://doi.org/10.1159/000056281>
- Ronmark, E., Andersson, C., Nystrom, L., Forsberg, B., Jarvholm, B., & Lundback, B. (2005). Obesity increases the risk of incident asthma among adults. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*, *25*(2), 282–288. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00054304>
- Rosa, M. J., Just, A. C., Tamayo Y Ortiz, M., Schnaas, L., Svensson, K., Wright, R. O., Téllez Rojo, M. M., & Wright, R. J. (2016). Prenatal and postnatal stress and wheeze in Mexican children: Sex-specific differences. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology : Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, *116*(4), 306–312.e1.
- Rosenberg, S. L., Miller, G. E., Brehm, J. M., & Celedón, J. C. (2014). Stress and asthma: Novel insights on genetic, epigenetic, and immunologic mechanisms. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *134*(5), 1009–1015. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.07.005>
- Sandberg, S., Mcguinness, D., Hillary, C., & Rutter, M. (1998). Independence of Childhood Life Events and Chronic Adversities: A Comparison of Two Patient Groups and Controls. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *37*(7), 728–735. <https://doi.org/10.1097/00004583-199807000-00012>
- Schneider, K. L., Clark, M. A., Rakowski, W., & Lapane, K. L. (2012). Evaluating the impact of non-response bias in the Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS). *Journal of Epidemiology and Community Health*, *66*(4), 290–295. <https://doi.org/10.1136/jech.2009.103861>
- Scott, K. M., Smith, D. A. R., & Ellis, P. M. (2012). A population study of childhood maltreatment and asthma diagnosis: Differential associations between child protection database versus retrospective self-reported data. *Psychosomatic medicine*, *74*(8), 817–823. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3182648de4>
- Scott, K. M., Von Korff, M., Alonso, J., Angermeyer, M. C., Benjet, C., Bruffaerts, R., de Girolamo, G., Haro, J. M., Kessler, R. C., Kovess, V., Ono, Y., Ormel, J., & Posada-Villa, J. (2008). Childhood Adversity, Early-Onset Depressive/Anxiety Disorders, and Adult-Onset Asthma. *Psychosomatic Medicine*, *70*(9), 1035–1043. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e318187a2fb>
- Sears, M. R., Greene, J. M., Willan, A. R., Wiecek, E. M., Taylor, D. R., Flannery, E. M., Cowan, J. O., Herbison, G. P., Silva, P. A., & Poulton, R. (2003). A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *New England Journal of Medicine*, *349*(15), 1414–1422. Scopus. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022363>
- Smith, A. M. (2011). The Epidemiology of Work-Related Asthma. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, *31*(4), 663–675. <https://doi.org/10.1016/j.ia.2011.07.009>
- Soriano, J. B., Kendrick, P. J., Paulson, K. R., Gupta, V., Abrams, E. M., Adedoyin, R. A., Adhikari, T. B., Advani, S. M., Agrawal, A., Ahmadian, E., Alahdab, F., Aljunid, S. M., Altirkawi, K. A., Alvis-Guzman, N., Anber, N. H., Andrei, C. L., Anjomshoa, M., Ansari, F., Antó, J. M., ... Vos,

- T. (2020). Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(6), 585–596. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30105-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30105-3)
- Sosiaali- ja terveystieteiden ministeriö. (2011). *Sosiaalisesti kestävä Suomi 2020. Sosiaali- ja terveystieteiden ministeriön strategia*. <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-00-3106-0>
- Stansfeld, S. (2006). Social support and social cohesion. Teoksessa *Social Determinants of Health* (Second, ss. 148–171). Oxford University Press.
- Stephens, A., & Kivimäki, M. (2013). Stress and Cardiovascular Disease: An Update on Current Knowledge. *Annual Review of Public Health*, 34(1), 337–354. <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-031912-114452>
- Sumanen, M., Koskenvuo, M., Sillanmäki, L., & Mattila, K. (2005). Childhood adversities experienced by working-aged coronary heart disease patients. *Journal of Psychosomatic Research*, 59(5), 331–335. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2005.04.005>
- Sund, R. (2012). Quality of the Finnish Hospital Discharge Register: A systematic review. *Scandinavian Journal of Public Health*, 40(6), 505–515. <https://doi.org/10.1177/1403494812456637>
- Suominen, S., Koskenvuo, K., Sillanmäki, L., Vahtera, J., Korkeila, K., Kivimäki, M., Mattila, K. J., Virtanen, P., Sumanen, M., Rautava, P., & Koskenvuo, M. (2012). Non-response in a nationwide follow-up postal survey in Finland: A register-based mortality analysis of respondents and non-respondents of the Health and Social Support (HeSSup) Study. *BMJ Open*, 2(2), e000657. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2011-000657>
- Svanes, C. (2004). Parental smoking in childhood and adult obstructive lung disease: Results from the European Community Respiratory Health Survey. *Thorax*, 59(4), 295–302. <https://doi.org/10.1136/thx.2003.009746>
- Tay, T. R., Radhakrishna, N., Hore-Lacy, F., Smith, C., Hoy, R., Dabscheck, E., & Hew, M. (2016). Comorbidities in difficult asthma are independent risk factors for frequent exacerbations, poor control and diminished quality of life: Comorbidities in difficult asthma. *Respirology*, 21(8), 1384–1390. <https://doi.org/10.1111/resp.12838>
- Terveystieteiden ja hyvinvoinnin laitos. (2020). *Terveystieteiden huollon menot ja rahoitus 2018: Terveystieteiden huollon menot jatkoivat kasvuaan* (Nro 23/2020). THL. <https://urn.fi/URN:NBN:fi-fe2020062345337>
- Thoits, P. A. (1995). Stress, coping, and social support processes: Where are we? What next? *Journal of Health and Social Behavior, Spec No*, 53–79.
- To, T., Stanojevic, S., Moores, G., Gershon, A. S., Bateman, E. D., Cruz, A. A., & Boulet, L. P. (2012). Global asthma prevalence in adults: Findings from the cross-sectional world health survey. *BMC public health*, 12(Journal Article), 204–204. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-204>
- Toppila-Salmi, S., Chanoine, S., Karjalainen, J., Pekkanen, J., Bousquet, J., & Siroux, V. (2019). Risk of adult-onset asthma increases with the number of allergic multimorbidities and decreases with age. *Allergy*, 74(12), 2406–2416. <https://doi.org/10.1111/all.13971>
- Toppila-Salmi, S., Huhtala, H., Karjalainen, J., Renkonen, R., Mäkelä, M. J., Wang, D. Y., & Pekkanen, J. (2015). Sensitization pattern affects the asthma risk in Finnish adult population. *Allergy*, 70(9), 1112–1120. <https://doi.org/10.1111/all.12670>
- Toren, K., Olin, A. C., Hellgren, J., & Hermansson, B. A. (2002). Rhinitis increase the risk for adult-onset asthma—A Swedish population-based case-control study (MAP-study). *Respiratory medicine*, 96(8), 635–641.
- Turner, R. J., & Wheaton, B. (1997). Checklist Measurement of Stressful Life Events. Teoksessa S. Cohen, R. C. Kessler, & L. U. Gordon (Toim.), *Measuring stress. A guide for health and social scientists* (ss. 29–58). Oxford University Press.
- Umberson, D., Liu, H., & Reczek, C. (2008). Stress and health behaviour over the life course. *Advances in Life Course Research*, 13, 19–44. [https://doi.org/10.1016/S1040-2608\(08\)00002-6](https://doi.org/10.1016/S1040-2608(08)00002-6)
- Vahtera, J., Kivimäki, M., Hublin, C., Korkeila, K., Suominen, S., Paunio, T., & Koskenvuo, M. (2007). Liability to Anxiety and Severe Life Events as Predictors of New-Onset Sleep Disturbances. *Sleep*, 30(11), 1537–1546. <https://doi.org/10.1093/sleep/30.11.1537>

- Vahtera, J., Pentti, J., Helenius, H., & Kivimaki, M. (2006). Sleep disturbances as a predictor of long-term increase in sickness absence among employees after family death or illness. *Sleep*, *29*(5), 673–682. <https://doi.org/10.1093/sleep/29.5.673>
- Valeri, L., & VanderWeele, T. J. (2013). Mediation analysis allowing for exposure–mediator interactions and causal interpretation: Theoretical assumptions and implementation with SAS and SPSS macros. *Psychological Methods*, *18*(2), 137–150. <https://doi.org/10.1037/a0031034>
- Wainwright, N. W. J., Surtees, P. G., Wareham, N. J., & Harrison, B. D. (2007). Psychosocial factors and incident asthma hospital admissions in the EPIC-Norfolk cohort study. *Allergy*, *62*(5), 554–560. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01316.x>
- Webb, P., & Bain, C. (2010). Prevention: Better than cure? Teoksessa *Essential Epidemiology: An Introduction for Students and Health Professionals* (2. p., ss. 323–344). Cambridge University Press; Cambridge Core. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511997303>
- Wegman, H. L., & Stetler, C. (2009). A Meta-Analytic Review of the Effects of Childhood Abuse on Medical Outcomes in Adulthood. *Psychosomatic Medicine*, *71*(8), 805–812. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3181bb2b46>
- Westerhof, G. A., Coumou, H., de Nijs, S. B., Weersink, E. J., & Bel, E. H. (2018). Clinical predictors of remission and persistence of adult-onset asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *141*(1), 104–109.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.03.034>
- Wheaton, B., Young, M., Montazer, S., & Stuart-Lahman, K. (2013). Social Stress in the Twenty-First Century. Teoksessa C. S. Aneshensel, J. C. Phelan, & A. Bierman (Toim.), *Handbook of the Sociology of Mental Health* (ss. 299–323). Springer Netherlands. https://doi.org/10.1007/978-94-007-4276-5_15
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. (2021). *ATC/DDD Index 2021*. <https://www.whocc.no/>
- Willis-Owen, S. A. G., Cookson, W. O. C., & Moffatt, M. F. (2018). The Genetics and Genomics of Asthma. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, *19*(1), 223–246. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-083117-021651>
- Wright, R. J. (2011). Epidemiology of Stress and Asthma: From Constricting Communities and Fragile Families to Epigenetics. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, *31*(1), 19–39. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2010.09.011>
- Wright, R. J., Rodriguez, M., & Cohen, S. (1998). Review of psychosocial stress and asthma: An integrated biopsychosocial approach. *Thorax*, *53*(12), 1066–1074. <https://doi.org/10.1136/thx.53.12.1066>
- Xie, M., Liu, X., Cao, X., Guo, M., & Li, X. (2020). Trends in prevalence and incidence of chronic respiratory diseases from 1990 to 2017. *Respiratory Research*, *21*(1), 49. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-1291-8>
- Yonas, M. A., Lange, N. E., & Celedon, J. C. (2012). Psychosocial stress and asthma morbidity. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, *12*(2), 202–210. <https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e32835090c9>
- Zakarya, R., Adcock, I., & Oliver, B. G. (2019). Epigenetic impacts of maternal tobacco and e-vapour exposure on the offspring lung. *Clinical Epigenetics*, *11*(1), 32. <https://doi.org/10.1186/s13148-019-0631-3>
- Zein, J. G., & Erzurum, S. C. (2015). Asthma is Different in Women. *Current Allergy and Asthma Reports*, *15*(6), 28. <https://doi.org/10.1007/s11882-015-0528-y>
- Zuberbier, T., Lötvall, J., Simoens, S., Subramanian, S. V., & Church, M. K. (2014). Economic burden of inadequate management of allergic diseases in the European Union: A GA² LEN review. *Allergy*, *69*(10), 1275–1279. <https://doi.org/10.1111/all.12470>

Liitteet

Liite 1. Kirjallisuuskatsauksen toteuttaminen: lapsuus- ja aikuisiän kuormittavat elämäntapahtumat ja astma

Kuormittavat lapsuusiän elämäntapahtumat ja astma

Systemaattisen kirjallisuuskatsauksen keinoin selvitettiin, mitä aikaisempien epidemiologisten pitkittäistutkimusten valossa tiedetään kuormittavien lapsuusiän elämäntapahtumien yhteydestä astmaan sairastumisessa, sekä onko välittäviä tekijöitä eli syy-yhteyttä tutkittu.

Kirjallisuuskatsaus kohdennettiin neljään kansainväliseen tietokantaan: Cinahl, Pubmed, Scopus ja Web of Science. Se toteutettiin tammikuussa 2020 siihen mennessä julkaistuihin viittauksiin.

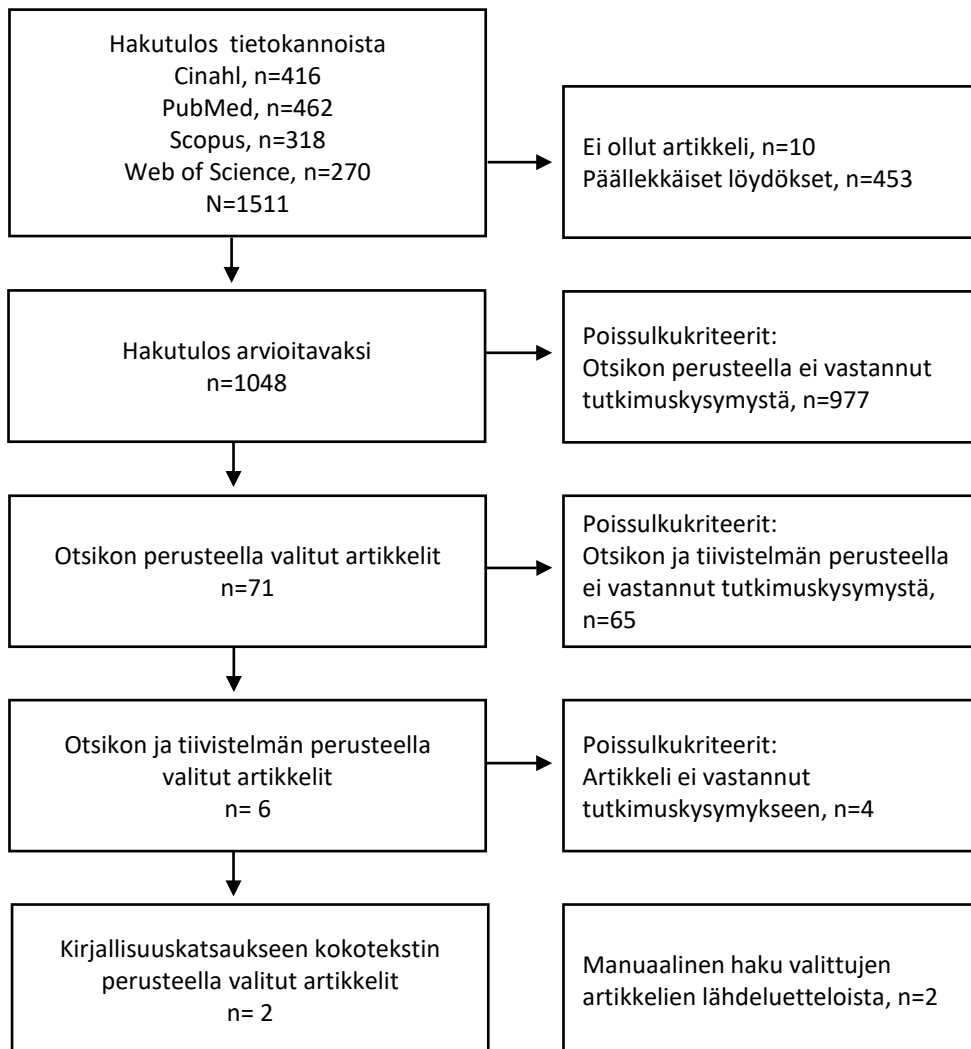
Kirjallisuuskatsaukseen otettiin mukaan hakusanoilla tietokannoista löydetty englanninkieliset tutkimusjulkaisut, joiden abstrakti ja teksti oli saatavana ilman lisäkuluja. Hakusanat tietokantoihin määritettiin mahdollisimman laajasti kattamaan kuormittavia lapsuusiän elämäntapahtumia: vanhempien avioero, perheen taloudelliset vaikeudet, perheen ristiriitaisuudet, pelko perheenjäsentä kohtaan, perheenjäsenen vakava sairaus ja perheenjäsenen alkoholiongelma. (Tässä liitteessä Taulukko 2.)

Haku tietokantoihin tuotti 1511 hakutulosta, kun ensin poistettiin tutkimusartikkelien päällekkäiset hakulöydökset ja tulokset, jotka eivät olleet artikkeleja (n=463). Otsikon perusteella hyväksyttiin 71 artikkelia, joista tiivistelmän perusteella valittiin 6 artikkelia luettavaksi. Artikkelit luettiin perusteellisesti tarkastellen ja arvioiden niitä tutkimustehtävän suhteen. Lisäksi tutkimuksia haettiin manuaalisesti kirjallisuuskatsaukseen valittujen tutkimusartikkeleiden lähdeluetteloista (n=2). Lopulliseen kirjallisuuskatsaukseen valittiin kaksi artikkelia. Kirjallisuuskatsauksen toteuttaminen esitetään tämän liitteen kuvassa 1.

Taulukko 1. Hakusanat tietokantojen vaatimusten mukaisesti: kuormittavat lapsuusiän elämäntapahtumat ja astma.

Tietokanta	Halalauseke
CINAHL	((MH "Asthma+" OR TI asthma* OR AB asthma*) AND (MH "Stress, Physiological+" OR MH "Adverse Childhood Experiences" OR TI "adverse childhood*" OR TI "childhood advers*" OR TI "childhood experien*" OR TI "childhood trauma*" OR AB "adverse childhood*" OR AB "childhood advers*" OR AB "childhood experien*" OR AB "childhood trauma*" OR MH "Child Abuse Survivors+" OR TI "Adult Survivors of Child Abuse" OR AB "Adult Survivors of Child Abuse" OR MH "Child to Parent Abuse" OR MH "Life Change Events+" OR "Life Change Events" OR TI "life event*" OR AB "life event*" OR MH "Violence+" OR MH "Exposure to Violence" OR TI violen* OR AB violen OR MH "Child Abuse, Sexual" OR MH "Verbal Abuse+" OR MH "Child Abuse+" OR TI "child abuse*" OR AB "child abuse*" OR MH "Sexual Abuse+" OR TI "sexual abuse*" OR AB "sexual abuse*" MH "Rape" OR TI rape* OR AB "rape" OR TI mistreatment* OR AB mistreatment* OR TI maltreat* OR AB maltreat* OR TI neglect* OR AB neglect* OR TI "physical abuse*" OR AB "physical abuse*" OR TI "psychological abuse*" OR AB "psychological abuse*" OR MH "Bullying+" OR TI bully* OR TI assault* OR AB bully* OR TI assault* OR MH "Divorce" OR TI divorce OR TI "parental separation OR TI financial*" OR TI "childhood socioeconomic*" OR TI "household dysfunction*" OR AB divorce OR AB "parental separation OR AB financial*" OR AB "childhood socioeconomic*" OR AB "household dysfunction*" OR MH "Family Conflict" OR TI "family conflict*" OR AB "family conflict*" MH "Dysfunctional Family+" OR TI "family dysfunction*" OR AB "family dysfunction*" OR TI "interparental conflict*" OR AB "interparental conflict*" OR MH "Domestic Violence" OR TI "marital conflict*" OR AB "marital conflict*" MH "Fear+" OR TI fear* OR TI terrified* OR TI frightened* OR TI scared* OR TI fight* AB fear* OR AB terrified* OR AB frightened* OR AB scared* OR AB fight* OR MH "Catastrophic Illness" OR TI "catastrophic Illness*" OR TI "serious illness*" OR AB "catastrophic Illness*" OR AB "serious illness*" OR MH "Alcohol Drinking+" OR TI "alcohol drinking*" OR TI "alcohol abuse*" OR AB "alcohol drinking*" OR AB "alcohol abuse*" AND (MH "Prospective Studies+" OR TI prospective* OR TI longitudinal* OR TI cohort* OR AB prospective* OR AB longitudinal* OR AB cohort*) AND (MH "Child+" OR TI child* OR TI children* OR TI childhood* OR AB child* OR AB children* OR AB childhood* OR MH "Adolescence+" OR TI adolesc* OR TI "early life*" OR AB adolesc* OR AB "early life*"))
PUBMED	((("Asthma"[Mesh] OR asthma*) AND ("Stress, Psychological"[Mesh] OR psychological stress* OR "Adverse Childhood Experiences"[Mesh] OR adverse childhood* OR childhood advers* OR childhood experien* OR childhood trauma* OR "Adult Survivors of Child Abuse"[Mesh] OR "Life Change Events"[Mesh] OR life event* OR "Violence"[Mesh] OR violen* OR abuse* OR "Child Abuse"[Mesh] OR mistreatment* OR maltreat* OR neglect* OR "Domestic Violence"[Mesh] OR "Child Abuse, Sexual"[Mesh] OR sexual abuse* OR "Rape"[Mesh] OR rape* OR "Physical Abuse"[MeSH] OR physical abuse* OR psychological abuse* OR "Bullying"[Mesh] OR bully* OR assault* OR "Divorce"[Mesh] OR divorce* OR parental separation* OR financial* OR childhood socioeconomic* OR household dysfunction* OR "Family Conflict"[Mesh] OR family conflict* OR family dysfunction* OR interparental conflict* OR marital conflict* OR "Fear"[Mesh] OR fear* OR terrified* OR frightened* OR scared* OR fight* OR "Catastrophic Illness"[Mesh] OR serious illness* OR "Alcohol Drinking"[Mesh] OR alcohol drinking* OR alcohol abuse* OR "Domestic Violence"[Mesh] OR domestic violence*) AND ("Prospective studies"[Mesh] OR "Longitudinal Studies"[Mesh] OR "Cohort Studies"[Mesh] OR prospective* OR longitudinal* OR cohort*) AND ("Child"[Mesh] OR "Adolescent"[Mesh] OR child* OR children* OR childhood* OR adoles* OR early life*))

SCOPUS	TITLE-ABS-KEY ((asthma*) AND ("psychological stress*" OR "adverse childhood*" OR "childhood advers*" OR "childhood experien*" OR "childhood trauma*" OR "Adult Survivors of Child Abuse" OR "Life Change Events" OR "life event*" OR violen* OR abuse* OR "child abuse*" OR mistreatment* OR maltreat* OR neglect* OR "domestic violence*" OR "sexual abuse*" OR rape* OR "physical abuse*" OR "psychological abuse*" OR bully* OR assault* OR divorce* OR "parental separation*" OR financial* OR "childhood socioeconomic*" OR "household dysfunction*" OR "family conflict*" OR "family dysfunction*" OR "interparental conflict*" OR "marital conflict*" OR fear* OR terrified* OR frightened* OR scared* OR fight* OR "catastrophic Illness*" OR "serious illness*" OR "alcohol drinking*" OR "alcohol abuse*" OR "domestic violence*") AND (prospective* OR longitudinal* OR cohort*) AND (child* OR children* OR childhood* OR adoles* OR "early life*"))
WEB OF SCIENCE	TS=((asthma*) AND ("psychological stress*" OR "adverse childhood*" OR "childhood advers*" OR "childhood experien*" OR "childhood trauma*" OR "Adult Survivors of Child Abuse" OR "Life Change Events" OR "life event*" OR violen* OR abuse* OR "child abuse*" OR mistreatment* OR maltreat* OR neglect* OR "domestic violence*" OR "sexual abuse*" OR rape* OR "physical abuse*" OR "psychological abuse*" OR bully* OR assault* OR divorce* OR "parental separation*" OR financial* OR "childhood socioeconomic*" OR "household dysfunction*" OR "family conflict*" OR "family dysfunction*" OR "interparental conflict*" OR "marital conflict*" OR fear* OR terrified* OR frightened* OR scared* OR fight* OR "catastrophic Illness*" OR "serious illness*" OR "alcohol drinking*" OR "alcohol abuse*" OR violence*) AND (prospective* OR longitudinal* OR cohort*) AND (child* OR children* OR childhood* OR adoles* OR "early life*"))



Kuva 1. Kirjallisuuskatsaus: kuormittavat lapsuusiän elämäntapahtumat ja astmaan sairastuminen.

Kirjallisuuskatsauksen toteuttaminen: kuormittavat aikuisiän elämäntapahtumat ja astma

Systemaattisen kirjallisuuskatsauksen keinoin selvitettiin, mitä aikaisempien epidemiologisten pitkittäistutkimusten valossa tiedetään kuormittavien aikuisiän elämäntapahtumien yhteydestä astmaan sairastumisessa ja sairauden pahenemisesta.

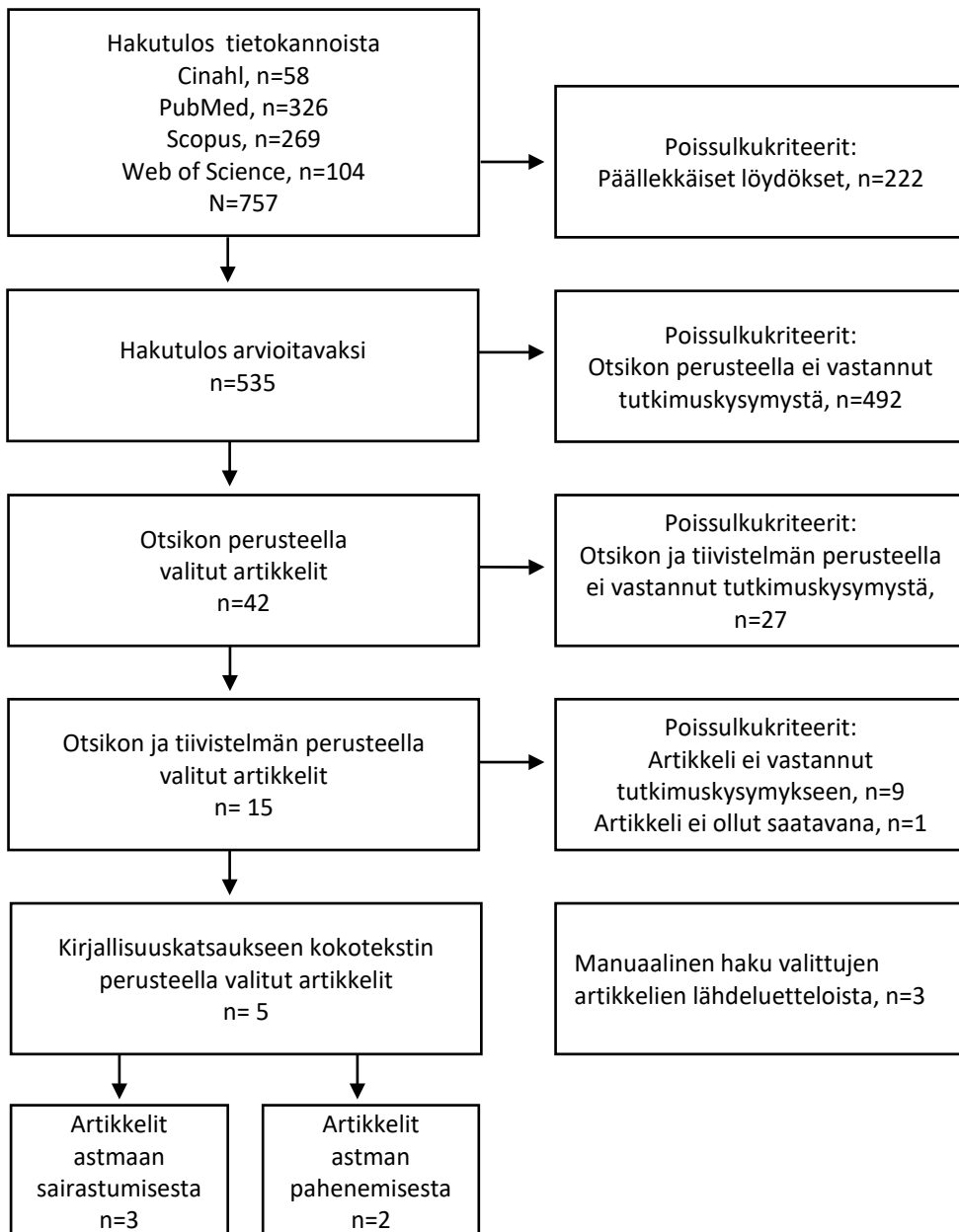
Kirjallisuuskatsaus kohdennettiin neljään kansainväliseen tietokantaan: Cinahl, Pubmed, Scopus ja Web of Science. Se tehtiin tammikuussa 2020 siihen mennessä julkaistuihin viittauksiin.

Kirjallisuuskatsaukseen otettiin mukaan hakusanoilla tietokannoista löydetty englanninkieliset tutkimusjulkaisut, joiden abstrakti ja teksti oli saatavana ilman lisäkuluja. Hakusanat tietokantoihin määritettiin mahdollisimman laajasti kattamaan kuormittavimpia aikuisiän elämäntapahtumia: läheisen kuolema, surukokemus; kokemus henkisestä, ruumiillisesta tai seksuaalisesta väkivallasta; perheenjäsenen vakava sairastuminen; ristiriidat avo- tai aviopuolison kanssa; avioero, avoero tai asumusero; huomattavat vaikeudet esimiehen kanssa; oman taloudellisen tilanteen vaikeutuminen. (Tässä liitteessä Taulukko 1.)

Haku tietokantoihin tuotti 757 hakutulosta, kun ensin poistettiin tutkimusartikkelien päällekkäiset hakulöydökset (n=222). Otsikon perusteella hyväksyttiin 42 artikkelia, joista tiivistelmän perusteella valittiin 15 artikkelia luettavaksi. Artikkelit luettiin perusteellisesti tarkastellen ja arvioiden niitä tutkimustehtävän suhteen. Lisäksi tutkimuksia haettiin manuaalisesti kirjallisuuskatsaukseen valittujen tutkimusartikkeleiden lähdeluetteloista (n=3). Lopulliseen kirjallisuuskatsaukseen valittiin viisi artikkelia: kuormittavien aikuisiän elämäntapahtumien merkitystä käsiteltiin astmaan sairastumisessa kolmessa artikkelissa ja astman pahenemista kahdessa artikkelissa. Kirjallisuuskatsauksen toteuttaminen esitettään tämän liitteen kuvassa 2.

Taulukko 2. Hakusanat tietokantojen vaatimusten mukaisesti: kuormittavat aikuisiän elämäntapahtumat ja astma.

Tietokanta	Hakulauseke
CINAHL	(MH "Asthma+" OR TI asthma* OR AB asthma*) AND (MH "Stress, Psychological+" OR AB stress* OR TI stress* OR AB strain* OR TI strain* OR MH "Life Change Events+" OR AB "life event*" OR TI "life event*" OR AB abuse* OR TI abuse* OR MH "Verbal Abuse" OR AB violence* OR TI violence* OR MH "Violence+" OR MH "Intimate Partner Violence" OR MH "Domestic Violence+" OR MH "Community Violence" OR MH "Exposure to Violence" OR MH "Family Separation" OR MH "Parental Death" OR MH "Divorce" OR AB divorce* OR TI divorce* OR MH "Family Conflict" OR MH "Catastrophic Illness" OR AB "serious illness*" OR TI "serious illness*" OR MH "Grief+" AB grief* OR TI grief* OR AB mourning* OR TI mourning* OR AB "job loss" OR TI "job loss*") AND (MH "Prospective Studies+" OR TI prospective* OR TI longitudinal* OR TI cohort* OR AB prospective* OR AB longitudinal* OR AB cohort*) AND (AB adult* OR TI adult*)
PUBMED	("Asthma"[Mesh] or asthma*) AND ("Stress, Psychological"[Mesh] OR "Psychological Distress"[Mesh] OR psychological stress* OR stressful* OR strain* OR "Life Change Events"[Mesh] OR life event* OR "Conflict, Psychological"[Mesh] OR psychological conflict* OR "Violence"[Mesh] OR violen* OR "Physical Abuse"[MeSH] OR physical abuse* OR psychological abuse* OR sexual abuse* OR rape* OR "Spouse Abuse"[Mesh] OR "Intimate Partner Violence"[Mesh] OR "Domestic Violence"[Mesh] OR bully* OR "Divorce"[Mesh] OR divorce* OR financial* OR "Family Conflict"[Mesh] OR family conflict* OR interparental conflict* OR marital conflict* OR "Fear"[Mesh] OR fear* OR "Catastrophic Illness"[Mesh] OR serious illness* OR bereave* OR death of * OR "Grief"[Mesh] OR grief* OR mourning* OR job loss*) AND ("Prospective studies"[Mesh] OR prospective* OR longitudinal* OR "Longitudinal Studies"[Mesh] OR "Cohort Studies"[Mesh] OR cohort*) AND (adult*)
SCOPUS	TITLE-ABS-KEY ((asthma*) AND ("psychological stress*" OR stressful* OR strain* OR "Life Change Events" OR "life event*" OR "psychological conflict*" OR violen* OR "physical abuse*" OR "psychological abuse*" OR "sexual abuse*" OR rape* OR "Spouse Abuse" OR "Intimate Partner Violence" OR "Domestic Violence" OR bully* OR divorce* OR financial* OR "family conflict*" OR "interparental conflict*" OR "marital conflict*" OR fear* OR "Catastrophic Illness" OR "serious illness*" OR bereave* OR "death of *" OR grief* OR mourning* OR "job loss*") AND (adult*) AND (prospective* OR longitudinal* OR cohort*))
WEB OF SCIENCE	TS= ((asthma*) AND ("psychological stress*" OR stressful* OR strain* OR "Life Change Events" OR "life event*" OR "psychological conflict*" OR violen* OR "physical abuse*" OR "psychological abuse*" OR "sexual abuse*" OR rape* OR "Spouse Abuse" OR "Intimate Partner Violence" OR "Domestic Violence" OR bully* OR divorce* OR financial* OR "family conflict*" OR "interparental conflict*" OR "marital conflict*" OR fear* OR "Catastrophic Illness" OR "serious illness*" OR bereave* OR "death of *" OR grief* OR mourning* OR "job loss*") AND (adult*) AND (prospective* OR longitudinal* OR cohort*))



Kuva 2. Kirjallisuuskatsaus: kuormittavat aikuisiän elämäntapahtumat astmaan sairastumisessa ja astman pahenemisessa.

Liite 2. Lapsuus- ja aikuisiän Kuormittavia elämäntapahtumia koskevat alkuperäiset kysymykset HeSSup-tutkimuksen kyselylomakkeessa

Kuormittavia lapsuusiän elämäntapahtumia koskevat kysymykset:

Kun ajattelet lapsuuttasi, niin:

	ei	kyllä	en tiedä/ en osaa sanoa
Erosivatko omat vanhempasi (avioero tai vastaava) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Oliko perheelläsi pitkäaikaisia taloudellisia vaikeuksia?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Esiintyikö perheessäsi vakavia ristiriitaisuuksia?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pelkäsitkö usein jotakuta perheenjäsenestäsi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Oliko joku perheesi jäsenistä vakavasti tai pitkäaikaisesti sairaana?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Oliko jollakin perheenjäsenelläsi ongelmia alkoholin vuoksi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Kuormittavia aikuisiän elämäntapahtumia koskevat kysymykset:

Seuraavassa luetellaan joukko tapahtumia, joita elämässä voi sattua. Jos tapahtuma on sattunut Sinulle, vastaa, milloin se on sattunut. Vastaa myös, kuinka raskas koettelu tapahtuma on ollut merkittävällä varattuun tilaan numero ohjeen mukaan.

	Tapahtuma sattui:				Tapahtuman raskaus: 3 = äärimmäisen raskas 2 = raskas 1 = ei niin raskas
	ei ollenkaan	viimeisen vuoden aikana	viimeisen viiden vuoden aikana	aikaisemmin	
Puolison kuolema	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Oman lapsen kuolema	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Isän kuolema	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Äidin kuolema	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Muun läheisen sukulaisen kuolema	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hyvän ystävän kuolema	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Perheenjäsenen vakava sairastuminen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Raskauden keskeytys (oma tai kumppanin)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Keskenmeno (oma tai kumppanin)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Huomattavat vaikeudet esimiehen kanssa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Huomattavat vaikeudet työtovereiden kanssa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Oman taloudellisen tilanteen huomattava vaikeutuminen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avioero, avoero tai asumusero	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ristiriitojen huomattava lisääntyminen avo- tai aviopuolison kanssa (ei ero)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Väljen rikkoutuminen pitkäaikaisessa ystävyysuhteessa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Työpaikan menetys	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eläkkeelle siirtyminen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Puolison/kumppanin työttömyys	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yli kolmen viikon työkyvyttömyyden aiheuttanut sairaus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vakava tapaturma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ruumiillinen, henkinen tai seksuaalinen väkivalta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



**TURUN
YLIOPISTO**
UNIVERSITY
OF TURKU

ISBN 978-951-29-8849-5 (PRINT)
ISBN 978-951-29-8850-1 (PDF)
ISSN 0355-9483 (Print)
ISSN 2343-3213 (Online)

