



**TURUN
YLIOPISTO**

Tyksin vastasyntyneiden teho-osastolla vuosien 2010–2023 välillä hoidetuille potilaille tehdyt geneettiset tutkimukset ja niiden tulokset

Lääketieteellinen tiedekunta
syventävien opintojen kirjallinen työ

Laatija:
Ellen Heinonen

7.3.2026
Turku

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

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Oppiaine: Perinnöllisyyslääketiede

Tekijä: Ellen Heinonen

Otsikko: Tyksin vastasyntyneiden teho-osastolla vuosien 2010–2023 välillä hoidetuille potilaille tehdyt geneettiset tutkimukset ja niiden tulokset

Ohjaajat: Dos Maria Haanpää, perinnöllisyyslääketieteen EL, dosentti Raakel Luoto lastentautien EL

Sivumäärä: 29 sivua

Päivämäärä: 7.3.2026

Vastasyntynyt voi joutua tehohoitoon monesta syystä. Syitä ovat esimerkiksi infektio, ennenaikaisuus, hengitysvaikeudet sekä matala verensokeri. Näiden lisäksi vastasyntyneellä voi olla merkittäviä, kirurgista korjausta vaativia rakenteellisia poikkeavuuksia, minkä vuoksi tarvitaan tehohoitoa. Suomessa vuonna 2022 11,5 % vastasyntyneistä hoidettiin teho- tai valvontatasoisella osastolla. Suomessa monimutkaisten synnynnäisten ongelmien hoito on keskitetty yliopistollisiin sairaaloihin. Myös Tyksissä on oma vastasyntyneiden teho-osasto Keskola. Tyksin vastuualueella syntyy vuosittain noin 7000 lasta, joista yli 500 hoidetaan vastasyntyneiden teho-osastolla syntymän jälkeen. Osalla näistä lapsista oireet ja löydökset herättävät epäilyn perinnöllisestä sairaudesta.

Tämän tutkimuksen tarkoituksena on kartoittaa vuosina 2010–2023 Tyksin vastasyntyneiden teho-osastolla hoidetuille potilaille tehtyjä geneettisiä tutkimuksia ja niiden tuloksia. Lisäksi tutkimuksessa selvitetään, kuinka usein geneettisiä tutkimuksia tehdään potilaille, mitä tutkimuksia tilataan, kuinka usein ja mikä diagnoosi on saatu sekä mitä muita oireita ja hoitoja näillä potilailla on ollut. Tiedon avulla voidaan suunnitella jatkoon oikea-aikainen ja menetelmällisesti paras molekyyligeneettinen lähestyminen tehohoidossa olevalle lapsipotilaalle. Tutkimus on rekisteritutkimus, johon potilaat etsittiin Tyksin sähköisestä potilastietojärjestelmästä ja laboratorion QPati-järjestelmästä. Hakukriteereinä olivat hoitajakso Tyksin vastasyntyneiden teho-osastolla ja että samalle potilaalle oli tehty jokin geneettinen tutkimus alle vuoden iässä. Rajausten jälkeen potilasaineistosta tutkimuksessa on mukana 242 potilasta.

Tutkimuksessa 52 % potilaista sai jonkin geneettisen diagnoosin alle vuoden iässä tehtyjen geneettisten tutkimusten avulla. Erilaisia diagnooseja oli 70. Kuitenkin yhteensä 48 %:lla tutkimuksessa mukana olleille potilaille, joille ei asetettu perinnöllisen sairauden diagnoosia, jäi jokin muu pysyvä sairaus tai vamma, tai potilas menehtyi. 75 %:lla geneettisen sairauden epäilyn herättäneet löydökset todettiin tai oireet alkoivat jo raskauden tai ensimmäisen elinvuorokauden aikana. Potilaiden määrä oli melko pieni, joten on vaikea sanoa, vaikuttaisiko geneettisten tutkimusten aikaistaminen hoitopäätöksiin tai -tuloksiin. Diagnoosin saamisessa on voinut myös kestää, sillä monelle jouduttiin tekemään useampi kuin yksi geneettinen tutkimus ennen diagnoosia. Laajemmalla geneettisellä tutkimuksella, kuten eksomisekvensoinnilla, olisi mahdollisesti voitu välttää usean tutkimuksen teettäminen ja aikaistaa diagnoosia.

Avainsanat: Vastasyntyneiden tehohoito, perinnölliset sairaudet, geenitutkimukset

Sisällysluettelo

1 Johdanto	4
1.1 Vastasyntyneiden tehohoito	4
1.2 Vastasyntyneiden tehohoidon syyt	4
1.3 Vastasyntyneiden rakenteelliset poikkeavuudet	5
1.4 Perinnöllisten sairauksien diagnoosimenetelmät	5
2 Tutkimuksen tavoite	9
3 Tutkimusmenetelmät	9
4 Tulokset	10
4.1 Keskosuus ja hoitoajat vastasyntyneiden teho-osastolla	10
4.2 Geneettiset tutkimukset ja niiden tulokset	11
4.3 Vanhempien ja sisarusten kantajuudet	16
4.4 Potilaiden oireiden alkua ja kliiniset löydökset sekä kuvantamistutkimukset	18
4.5 Täysiaikaisena ja keskosena syntyneiden kuolinsyyt	19
4.6 Ilman geneettisen sairauden diagnoosia jääneiden potilaiden oireiden vaikutus myöhemmässä elämässä	20
5 Pohdinta	21
5.1 Tutkimuksen tulosten pohdinta	21
5.2 Ensilinjan geneettinen tutkimus oireisella potilaalla	23
6 Yhteenveto	27
Lähteet	28

1 Johdanto

1.1 Vastasyntyneiden tehohoito

Tehohoito on hengenvaarallisten, mutta ohimeneviksi arvioitujen elintoimintahäiriöiden hoitoa ja ehkäisyä. Usein tehohoidossa tarvitaan kajoavia valvonta-, arviointi- ja hoitomenetelmiä. Tehohoitoa annetaan tehohoitoyksiköissä ja siihen tarvitaan alaan erityisesti koulutettua henkilökuntaa. Hoidon menetelmiin kuuluu esimerkiksi hengityksen tukeminen lisähapesta hengityslaitteeseen. Lisäksi erilaiset lääkkeet ja koneet pitävät yllä elintoimintoja.

Lasten tehohoito on Suomessa keskitetty eri sairaaloissa varsinaisista lasten ja vastasyntyneiden teho-osastoista teho-osastoihin, joissa hoidetaan sekä lapsia että aikuisia (Reinikainen ja Varpula 2018). Monimutkaisten synnynnäisten ongelmien hoito on keskitetty Suomessa lähinnä yliopistollisiin sairaaloihin (Reinikainen ja Varpula 2018). Turun yliopistollisesta keskussairaala (Tyks) löytyvät erilliset osastot aikuisille, lapsille ja vastasyntyneille (Vastasyntyneiden teho-osasto eli Keskola. www.TYKS.fi). Tyksin vastuualueella syntyy vuosittain yli 7000 lasta, joista yli 500 tarvitsee tehohoitoa vastasyntyneinä. Hoitoa tarvitsevat niin täysiaikaisena syntyneet, keskoset, kuin vastasyntyneinä kirurgisia toimenpiteitä vaativat lapset. Hoitoajat vaihtelevat muutamista päivistä useaan kuukauteen.(Vastasyntyneiden teho-osasto eli Keskola. www.TYKS.fi). Lasten ja vastasyntyneiden tehohoito vaatii oman osaamisensa, sillä lapset eivät ole pieniä aikuisia, eikä vanhempien lasten hoidon taitaminen riitä keskosten ja vastasyntyneiden hoitoon. Lisäksi lasten tehohoito vaatii laajan kirjon välineistöä lasten koon vaihdella pienestä keskosesta lähes aikuisen mittoissa oleviin nuoriin. Lasten tehohoidossa kuolleisuus on Suomessa alle 5 %, mikä on huomattavasti aikuisia pienempi.(Salmi ym. 2024).

1.2 Vastasyntyneiden tehohoidon syyt

Vastasyntynyt lapsi voi joutua tehohoitoon monesta syystä, jotka voivat vaihdella seurannan tarpeesta hengenvaarallisiin tiloihin. Esimerkiksi Haidarin ym. (2021) tutkimuksessa 34,5 % tapauksista oli lieviä. Syytä tehohoitoon lähettämiseksi olivat muun muassa lievät hengitysteiden vaikeudet, epäilty infektio ja hyperbilirubinemia. 12 %:lla oli kaksi lievää tilaa ja 2,9 %:lla kolme tai enemmän. Tehohoitoon otettujen potilaiden määrä ja syyt kuitenkin vaihtelivat suuresti sairaalan ja sen koon mukaan. Lisäksi tutkimuksessa huomattiin, että vastasyntyneiden tehohoitoon ottaminen on tasaisesti vuosien mittaan lisääntynyt, vaikkei vastasyntyneiden sairastaminen ole (Haidari ym. 2021).

Suomessa vuonna 2022 syntyneistä keskimäärin 11,5 % joutui heti syntymän jälkeen teho- tai valvontaosastolle. Tavallisia syitä vastasyntyneillä tehohoitoon joutumiselle ovat ennenaikaisuuteen, eli alle 37 viikkoisena syntymiseen liittyvät ongelmat, hengitysvaikeudet, syntymäasfyksia, bakteeri-infektiot sekä matala verensokeri. Näiden lisäksi vastasyntynyt saattaa jo ensimmäisten vuorokausien aikana tarvita kirurgisia toimenpiteitä esimerkiksi sydämen, verenkiertoelimistön, maha-suolikanavan tai jonkin muun synnynnäisen rakenteellisen poikkeavuuden takia, jolloin hoitopaikaksi valikoituu myös vastasyntyneiden tai lasten teho- tai valvontaosasto (Salmi ym. 2024).

1.3 Vastasyntyneiden rakenteelliset poikkeavuudet

Elävänä syntyneistä lapsista vuonna 2021 Suomessa todettiin rakenteellisia poikkeavuuksia 4,6 %:lla ja kuolleina syntyneistä 7,9 %:lla. Kuolleena syntyneistä ja ensimmäisen elinvuoden aikana kuolleista puolestaan yhteensä 17,0 %:lla todettiin jokin rakenteellinen poikkeavuus. (Synnynnäiset epämuodostumat. Tilastoraportti THL. www.thl.fi)

Kromosomipoikkeavuuksia oli noin 0,5 %:lla kaikista Suomessa syntyneistä. Tavallisin kromosomipoikkeavuus on Downin syndrooma, eli kromosomin 21 trisomia.

Rakennepoikkeavuuksista tavallisimmat ovat sydämessä, maha-suolikanavassa ja keskushermostossa. Kromosomipoikkeavuuksiin liittyy myös usein tyypillisiä rakennepoikkeavuuksia. (Kaijomaa ja Äyräs 2018). Osalla vastasyntyneistä, joilla näitä poikkeavuuksia todetaan, herää epäily geneettisestä sairaudesta taustalla. Mikäli lapselta löytyy useampia rakenteellisia poikkeavuuksia, kuten sydänvika tai erityinen ulkonäköpiirre, on sairauden geneettinen etiologia entistäkin todennäköisempi ja hänelle tehdään geneettisiä tutkimuksia.

1.4 Perinnöllisten sairauksien diagnoosimenetelmät

Spesifisen diagnoosin perusteella voidaan saada paljon tärkeää tietoa lapsen tilasta, voidaan ohjata hoitoa sekä arvioida sairauden toistumisriskiä seuraavissa raskauksissa. Tarkasta molekyylogeneettisestä diagnoosista saadaan selville esimerkiksi sairauden periytyvyys, voidaan arvioida sen mahdollista kulkua, päättää ajoissa hoidosta sekä antaa perinnöllisyysneuvontaa.

Tyksin genomiikan laboratorio tekee suuren määrän erilaisia geneettisiä tutkimuksia.

Vastasyntyneisiin liittyen näihin kuuluvat sytogenetiikan puolella kromosomitutkimukset ja molekyylikaryotyypitys. DNA-laboratorion puolella tehdään harvinaisten perinnöllisten tautien diagnostisia ja ennustavia tutkimuksia sekä kantajuustutkimuksia. Myös tietyille

perheille tai suvuille erikseen räätälöityjä tutkimuksia on mahdollista tehdä.

Sikiödiagnostiikassa NIPT (Noninvasive Prenatal Testing) on äidin verestä tehtävä trisomiascua, joka tällä hetkellä tarjotaan kaikille odottaville äideille aiemman seerumiseulan sijaan. Tutkimus perustuu NGS-menetelmään (New Generation Sequencing), (Lääketieteellisen genetiikan laboratorio. www.TYKS.fi).

Tarkempien geneettisten tutkimusten, kuten kromosomitutkimusten, molekyylikaryotyypityksen tai NGS-sekvensoinnin aiheita vastasyntyneillä ovat muun muassa pieni syntymäkoko, potilaan useat synnynnäiset kehityshäiriöt, huono menestyminen, poikkeava neurologinen status, sukupuolielinten kehityshäiriöt, epäselvä sukupuoli ja kuolleen syntyminen (*fetus mortus*). Aiemmin niin kutsutut valtamutaatiotutkimukset olivat käytössä muun muassa suomalaisen tautiperinnön taudeissa, joita ovat esimerkiksi synnynnäinen nefroosi (CNF), infantiili neuronaalinen seroidilipofuskiinosis (INCL), aspartyyli-glukosaminuria (AGU), rusto-hiushypoplasia ja synnynnäinen kloridiriipuli. Nykyään nämäkin voidaan tutkia yhdessä muiden erotusdiagnostisten vaihtoehtojen kanssa nopeasti ja luotettavasti NGS-sekvensoinnilla. (Suomalaisen tautiperinnön taudit. www.THL.fi).

NGS-tutkimukset ovat laajentaneet genetiikan tutkimusten kentän. Niitä tarjottiin aiemmin sekä kliiniseen eksomiin (CES) perustuvina että koko eksomiin (WES) perustuvina tutkimuksina. Nykyään laboratoriossa on käytössä vain koko eksomisekvensointiin pohjautuva tutkimus. Geenipaneelitutkimukset ovat tutkimuksia, joissa tutkitaan samalla kertaa useampia geenejä liittyen tiettyyn fenotyyppiin. Tutkimus pohjautuu WES tutkimukseen, mutta dataa suodatetaan siten, että siitä analysoidaan vain tiettyyn fenotyyppiin liitettyjä geenejä. Kliiniseen eksomiin sisältyi aiemmin yhteensä 5500 geeniä ja koko eksomin tutkimukseen 21 285 geeniä. (NGS-tutkimukset. www.TYKS.fi)

NGS on menetelmä, jossa DNA:sta ja RNA:sta sekvensoidaan tuhansia geenejä tai jopa koko genomi. Näin voidaan etsiä perimästä variantteja, jotka ovat ennestään tunnettuja tai jopa täysin tuntemattomia taudinaiheuttajia. NGS:iin kuuluvia vaiheita ovat DNA:n pilkkominen noin 100–300 emäsparin pituisiin fragmentteihin, fragmenttien muokkaaminen ja merkkäminen sekvensointia varten esimerkiksi primereilla, fragmenttien rinnakkaisekvensointi NGS-sekvensointilaitteella sekä lopuksi tulosten analysointi bioinformatiikan avulla. Tässä vaiheessa saatuja tuloksia verrataan tunnettuun ihmisen genomiin ja lähetetään eteenpäin tutkimuksen tilanneelle yksikölle. (Qin 2019),

Perinnöllisyyslääketieteessä NGS on hyödyllinen menetelmä, kun taudin aiheuttava variantti on harvinainen tai kokonaan tuntematon, eikä esimerkiksi tunnetun geenipaneelin tuloksista ole saatu diagnoosia asetetuksi. Voi myös olla, että selväkin geneettinen sairaus on ennestään kokonaan tuntematon. Jokainen ihminen on kuitenkin perinnöltään yksilöllinen, joten tulosten tulkinnassa voi myös olla haasteita. Suurin osa varianteista onkin täysin harmittomia, mutta osa taas voi jäädä merkitykseltään epäselväksi (VUS, Variant of Unknown Significance). Tuloksen merkitys jää helposti epäselväksi, jos variantti sijaitsee tautiin liittyvän geenin lähetyvillä tai sen sisällä, mutta se on tuntematon tai alueella, jonka muutoksen vaikutuksesta ei voi olla varma geenin toimintaan. (Eksomisekvensointi. www.TYKS.fi)

NGS-menetelmään perustuvat myös eksomitutkimukset. Eksomitutkimuksissa sekvensoidaan samanaikaisesti kaikkien koodaavien geenien eksonit sekä eräitä sairauksiin liitettyjen geenien ei-koodaavia alueita. Eksomitutkimusta voidaan hyödyntää, kun potilaan oirekirjo on laaja-alainen tai oireet eivät viittaa mihinkään tiettyyn tunnettuun sairauteen.

Kehitysvammojen geneettisissä etiologisissa tutkimuksissa koko eksomin sekvensointi onkin nykyään suositeltu ensilinjan tutkimus. Etenkin lasten geneettisen sairauden selvittelyssä hyödynnetään myös trio- ja duoeksomi- tutkimuksia, joissa lapsen eksomin lisäksi sekvensoidaan toisen tai molempien vanhempien eksomit vertailua varten mahdollisen perinnöllisyyden selvittämiseksi. Tämä parantaa tutkitusti diagnostista osuvuutta pelkän lapsen oman näytteen tutkimukseen verrattuna sekä mahdollistaa varianttien tai kopiolumuutosten tarkemman luokittelun. (Eksomisekvensointi. www.TYKS.fi).

NGS- ja eksomitutkimuksissa sivu- ja sattumalöydökset ovat mahdollisia, joten nämä vaativat myös erillisen suostumuslomakkeen allekirjoittamisen potilaalta tai hänen vanhemmiltaan. Siinä kysytään, haluaako henkilö, että hänen näytteestään aktiivisesti katsotaan sivulöydökset. (Eksomisekvensointi. www.TYKS.fi). Erityisesti tilanteissa, joissa sivulöydöksen merkitys vaikuttaa potilaan terveyteen, on suostumus tärkeää olla tiedossa ennen tulosten kertomista.

Eksomisekvensointia suppeampi, mutta NGS-menetelmää myös hyödyntävä geneettisen diagnostiikan väline ovat geenipaneelit. Geenipaneelitutkimuksessa tutkitaan samanaikaisesti useita potilaan oireistoon liittyviä geenejä. Geenipaneeli kattaa usein ennakkoon määritellyt tunnetut geenit ja mahdolliset tietyt intronisat variantit tietystä perinnöllisestä sairaudesta. Tutkimus voidaan tilata esimerkiksi silloin, kun potilaan diagnoosi on melko varma oireiston perusteella, mutta aiheuttavaa geenejä voi olla useita, eikä niitä ole kliinisesti mahdollista

erottaa toisistaan. Geenipaneelin voi myös räätälöidä yksilöllisesti potilaan mukaan. Geenipaneelitutkimuksessa ei raportoida sivulöydöksiä, vaan tulokset saadaan vain tietyistä halutuista geneista ja niiden varianteista. Tämä tarkoittaa, että tutkimusta varten ei tarvita erillistä suostumuslomaketta. (Geenipaneelitutkimukset. www.TYKS.fi)

FISH-tutkimus eli fluoresenssi *in situ* hybridisaatio on menetelmä, jota voidaan käyttää erityisesti kokonaisten kromosomien, kromosomien osien tai yksittäisten geenien muutosten, esimerkiksi monistumien, tutkimiseen. Kromosomien tutkimusta käytetään puolestaan diagnostiikassa esimerkiksi synnynnäisten häiriöiden sekä hematologisten maligniteettien ja muiden syöpien tapauksissa. Myös sikiödiagnostiikassa kromosomien tutkiminen voi olla hyödyllistä. Tällöin näyte otetaan joko istukasta tai lapsivedestä. Otetusta näytteestä tehdään sytogeneettinen preparaatti, joka hybridisoidaan fluoresoivalla värillä merkatun DNA-koettimen kanssa. Tämän jälkeen näyte analysoidaan fluoresenssimikroskoopilla ja kromosomianalyysiohjelman avulla. (Fluoresenssi *in situ* hybridisaatio -tutkimus. www.Fimlab.fi) Tutkimus voidaan tehdä vain soluille, jotka ovat metafaasi- ja/tai interfaasivaiheessa, jotta kromosomit on mahdollista erottaa mikroskoopilla. (Fluoresenssi *in situ* hybridisaatio. www.HUSLAB.fi) Tulokseksi saadaan näkyville kromosomien poikkeava ulkonäkö, joka voi johtua esimerkiksi duplikaatiosta, translokaatiosta, deleetiosta triploidiasta/tetraploidiasta tai mosaikismista. Tarkkuus on noin 5–10 Mb. Fluoresenssi poikkeavassa kohdassa auttaa muutosten arvioimisessa, mutta esimerkiksi yksittäiset emäsparin muutokset eivät tällä tutkimuksella erotu. (Fluoresenssi *in situ* hybridisaatio -tutkimus. www.Fimlab.fi).

Koko genomin alueella olevia kopiolumuutoksia voi tarkemmin määrittää molekyylikaryotyypityksen avulla. Tässä tutkimuksessa tehdään DNA-mikrosirulla vertaileva genomien hybridisaatio. Tutkimuksella voidaan osoittaa duplikaatiot ja deleetiot muun muassa tunnetuilla mikrodeleetio- ja mikroduplikaatiosyndroomaa-alueilla. Tarkkuus muutoksissa on noin 500 kb, eli huomattavasti tavallista kromosomitutkimusta parempi. Toisaalta molekyylikaryotyypitys ei paljasta balansoituneita rakenteellisia kromosomipoikkeavuuksia, triploidiaa tai tetraploidiaa, eikä matala-asteista mosaikismia. Näyte molekyylikaryotyypitystä varten voidaan ottaa erilaisista kudoksenäytteistä, kuten fibroblasteista, kudospalasta tai sikiön menehdyttyä istukasta. (Molekyylikaryotyypitys synnynnäiset poikkeavuudet. www.HUSLAB.fi).

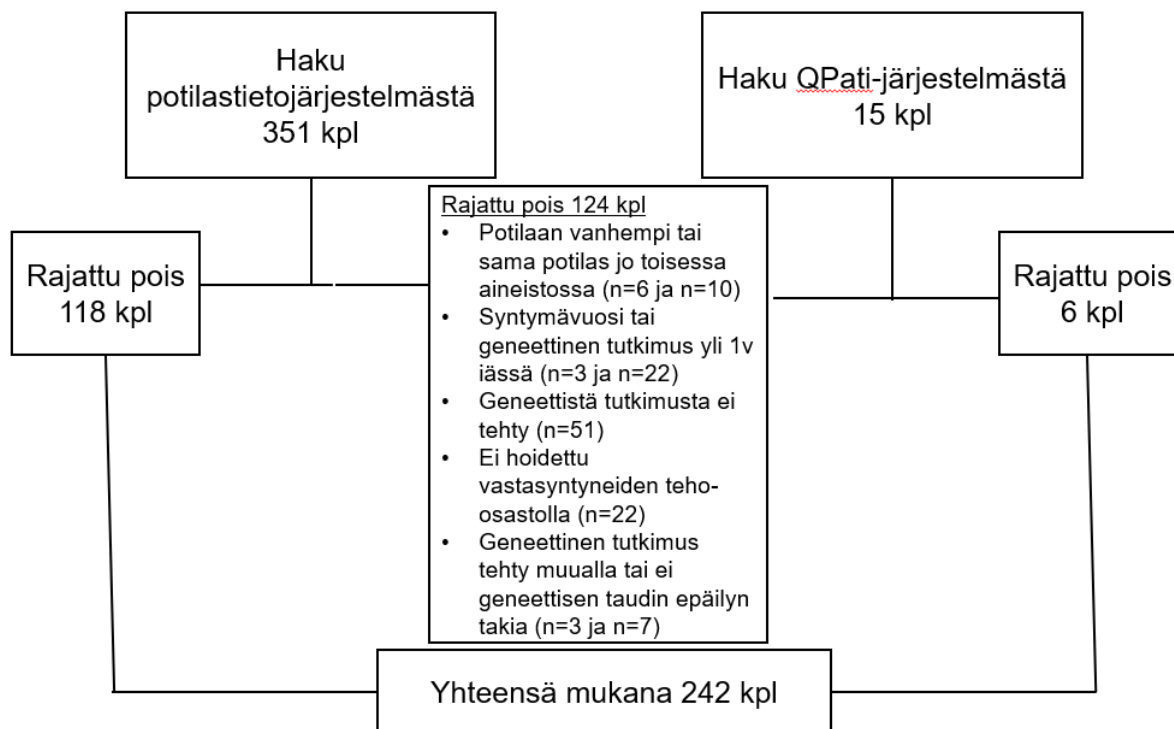
2 Tutkimuksen tavoite

Tässä tutkimuksessa on tavoitteena kartoittaa Tyksin vastasyntyneiden teho-osastolla hoidetuille lapsille tehtyjä geenitutkimuksia. Tutkimuksessa selvitetään, kuinka usein geenitutkimuksia tehdään potilaille, mitä tutkimuksia tilataan, kuinka usein diagnoosi on saatu sekä mitä muita oireita ja hoitoja näillä potilailla on ollut. Lisäksi tarkoituksena on kartoittaa, mitä geneettisiä diagnooseja potilaille on tutkimusten myötä tai ylipäättään asetettu. Tehtyjen geenitutkimuksien ja niiden tulosten selvittäminen auttaa kartoittamaan Tyksin alueella syntyvien ja teho-osastolla hoidettavien vastasyntyneiden geneettisiä sairauksia sekä geenitestien vaikutusta potilaan seurantaan ja hoitoon. Tiedon avulla voidaan suunnitella jatkoon oikea-aikainen ja menetelmällisesti paras molekyylogeneettinen lähestyminen tehohoidossa olevalle vastasyntyneelle. Joskus samat sairaudet voivat periytyä myös eri tavoilla, jolloin geenitesti auttaa oikean diagnoosin saamisessa ja vaikuttaa samalla hoitoon. Myös tällöin nopea ja tehokas testaaminen auttaa lasta.

3 Tutkimusmenetelmät

Tutkimus toteutettiin rekisteritutkimuksena, johon rekisterilupa haettiin Varsinais-Suomen hyvinvointialueelta (Varha) ja tutkittavat etsittiin Tyksin sähköisestä potilastietojärjestelmästä. Rajaus tehtiin vuosina 2010–2023 syntyneisiin teho-osastolla hoidettuihin vastasyntyneisiin, joille oli tehty molekyylogeneettisiä tutkimuksia ensimmäisen elinvuoden aikana tai tarjottu siihen mahdollisuutta.

Potilaat haettiin Varhan ja Tyksin potilasrekistereistä ja laboratorion QPati-järjestelmästä. Hakukriteereinä oli hoitoaika Tyksin vastasyntyneiden teho-osastolla ja, että samalle potilaalle oli tehty molekyylogeneettisiä tutkimuksia alle vuoden iässä. Potilasaineiston koko oli 366 potilasta, joista 124 rajattiin tutkimuksen ulkopuolelle (Kaavio 1). Yleisin poisrajaamisen syy oli, ettei potilaalle ollut tehty geneettistä tutkimusta. Tämä johtui yleisesti siitä, että potilaalta otettiin verinäyte varalle geneettistä tutkimusta varten, mutta tutkimusta ei päädytty tekemään. Seuraavaksi yleisimmät syyt poisrajaamiselle olivat, ettei potilasta ollut hoidettu vastasyntyneiden teho-osastolla tai geenitesti oli tehty yli vuoden iässä. Muita syitä olivat syntymävuosi ennen 2010, geneettinen tutkimus oli tehty muun kuin perinnöllisen taudin takia (esimerkiksi syöpäsolujen tutkimus ja isyydesti) tai geenitesti tehtiin muualla kuin Tyksissä.



Kaavio 1. Potilaiden haku Tyksin potilastietojärjestelmästä ja laboratorion QPati-järjestelmästä sekä poisraajatut potilaat.

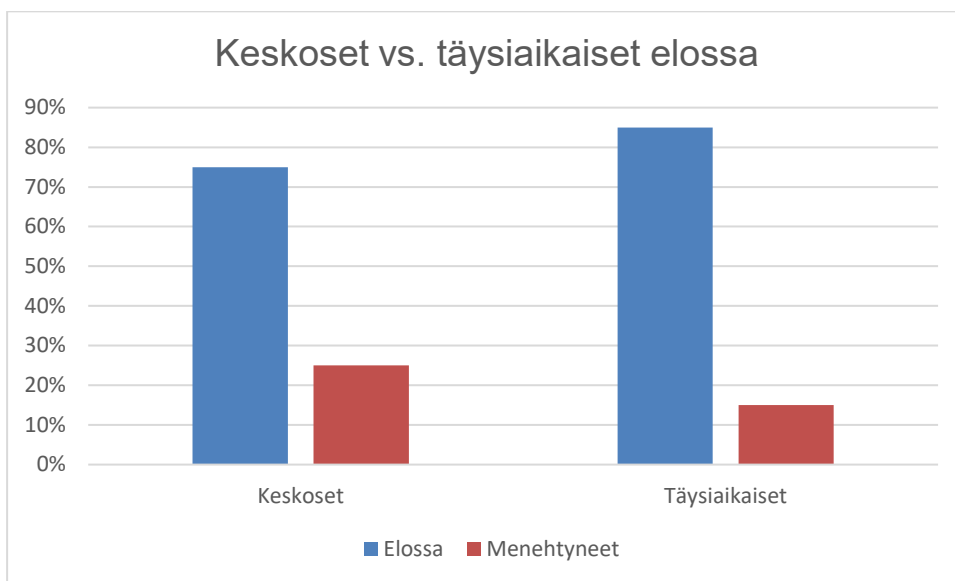
Potilasasiakirjoista selvitettiin, oliko potilaalla todettu jokin geneettinen sairaus tai oireyhtymä, ja sairaskertomusteksteistä katsottiin, miten mahdollisesti tehty geenitutkimus oli vaikuttanut potilaan hoitoon ja seurantaan. Lisäksi potilasteksteistä kirjattiin tarkemmat diagnoosit, tehdyt geenitestit, dysmorfiset piirteet, oireet, tehdyt kuvantamiset ja näiden tulokset, sisarusten tai vanhempien geenitestien tulokset, tehdyt hoidot sekä potilaiden mahdollinen menehtyminen ja syntyminen keskosena. Tulokset koottiin Excel-taulukkaan, josta tehtiin analyysit.

4 Tulokset

4.1 Keskосуus ja hoitoajat vastasyntyneiden teho-osastolla

Kerätyssä datassa potilaista 53 % (n=129) oli poikia ja 47 % (n=113) tyttöjä. Heistä keskosia oli puolestaan 44 % (n=106) ja täysiaikaisena syntyneitä 56 % (n=136). Täysiaikaisuuden rajana oli 37 raskausviikkoa. Keskiarvo raskausviikoista syntymähetkellä oli $36,5 \pm 4,2$. Keskimääräinen Tyksin vastasyntyneiden teho-osastolla vietetty aika oli noin 24 vuorokautta. Potilaista 74 % (n=178) vietti alle kuukauden vastasyntyneiden teho-osastolla ja 26 % (n=63) oli yli kuukauden. Pisin vastasyntyneiden teho-osastolla vietetty aika oli kuusi kuukautta. Potilaista 19 % (n=45) menehtyi ja 81 % (n=197) on elossa tutkimuksen teon aikaan.

Keskosena syntyneistä menehtyi 25 % (n=26), kun taas täysiaikaisena syntyneistä menehtyi vain 15 % (n=19) (kaavio 2).

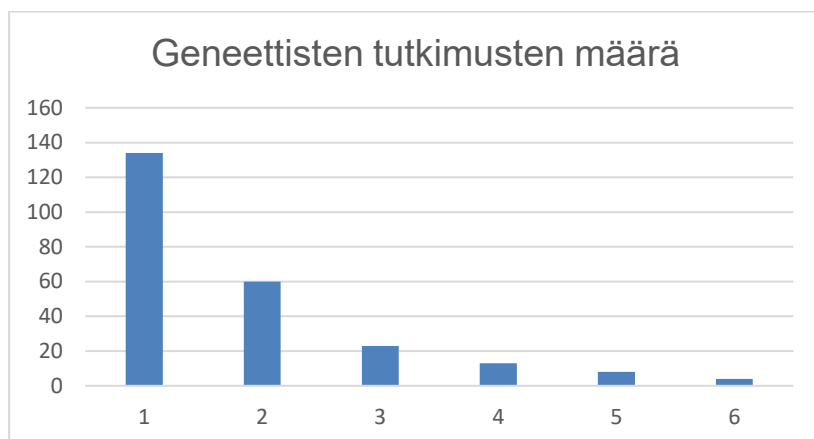


Kaavio 2. Keskosena ja täysiaikaisena syntyneet sekä prosenttiosuudet elossa olevista ja menehtyneistä.

Vastasyntyneiden teho-osastolla olleista potilaista 44 % (n=107) tarvitsi tehohoitoa ja 56 % (n=135) ei tarvinnut. Tehohoitona pidettiin muun muassa sitä, että potilas tarvitsi hengitystukea tai elvytystä. Tehohoitoa ei puolestaan ollut, kun potilas oli vastasyntyneiden teho-osastolla seurannassa esimerkiksi matalien verensokereiden tai infektiöepäilyn takia sai antibioottia, mutta ei muuta hoitoa.

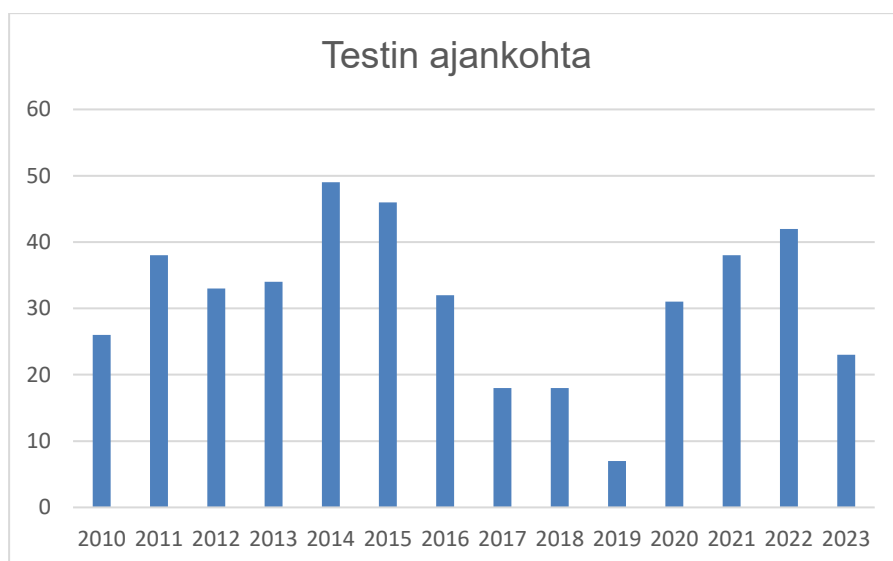
4.2 Geneettiset tutkimukset ja niiden tulokset

Tutkimuksessa mukana olleille potilaille tehtiin kaikille yksi tai useampi geneettinen tutkimus alle vuoden iässä. Testi-ikä vaihteli muutamasta tunnista 11 kuukauden ikään, keskiarvon ollen 68 vuorokautta. Tutkimusten määrän keskiarvo oli 1,8 ja eniten yhdelle potilaalle tehtyjä tutkimuksia alle 1-vuotiaana oli kuusi (kaavio 3).



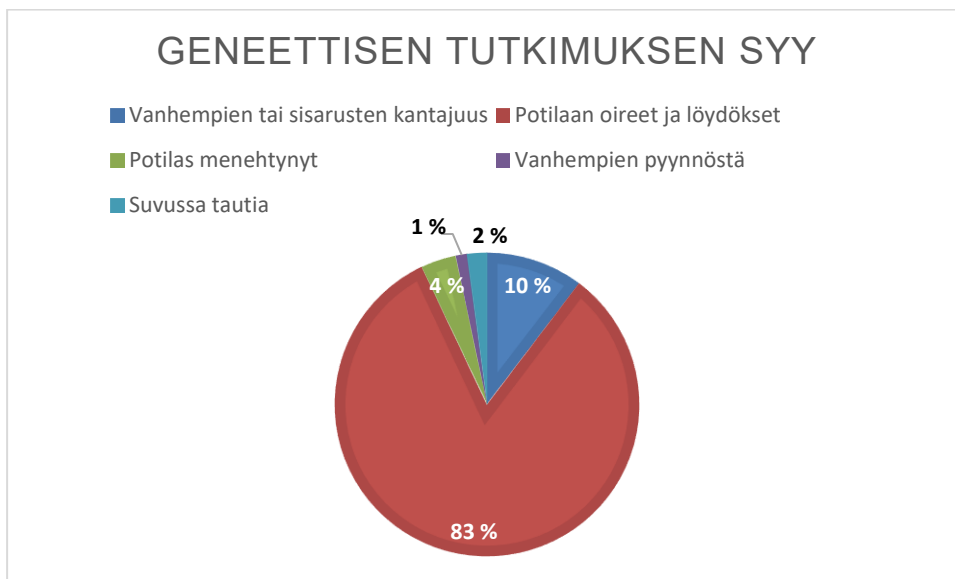
Kaavio 3 . Geneettisten tutkimusten määrä potilasta kohden.

Geneettisiä tutkimuksia tehtiin eniten vuonna 2014, jolloin niitä tehtiin yhteensä 49. Vähiten geenitestejä tehtiin vuonna 2019, jolloin niitä tehtiin vain seitsemän. Tämän jälkeen testien määrä on taas lähtenyt nousuun (kaavio 4).



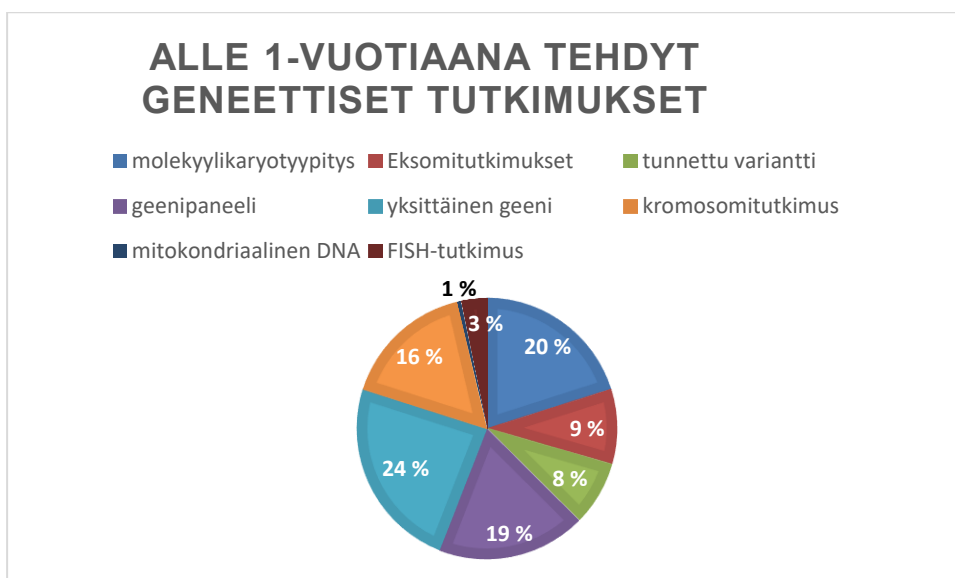
Kaavio 4. Alle 1-vuotiaana tehtyjen geenitestien määrät vuosittain.

Geneettisen testauksen yleisin syy oli potilaan omat oireet ja löydökset. Toiseksi yleisin syy oli vanhempien tai sisaruksen tunnetun variantin kantajuus. Muita syitä olivat, menehtyneen vastasyntyneen kuolinsyyn selvitys tai vanhempien toive suvussa esiintyvän geneettisen sairauden vuoksi, vaikkei vanhempaa tai sisarusta ollut todettu kantajaksi (kaavio 5).



Kaavio 5. Vastasyntyneiden teho-osastolla hoidettujen alle 1-vuotiaana tehtyjen molekyyligeneettisten tutkimusten syyt.

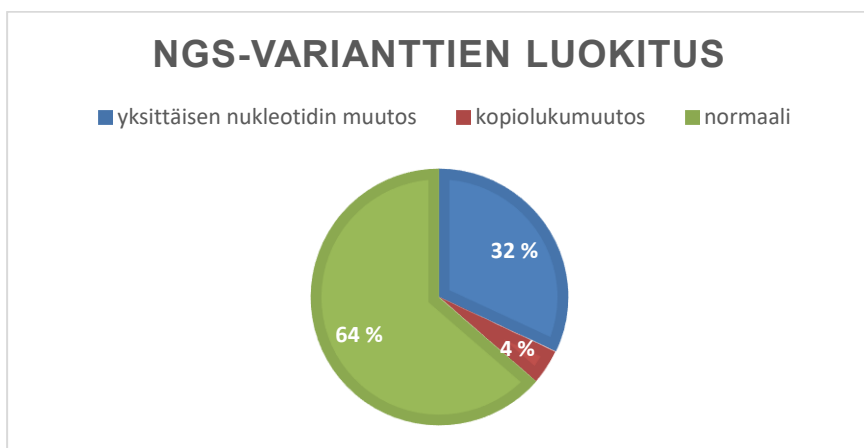
Teetettyjä molekyyligeneettisiä testejä oli yhteensä kahdeksan erilaista. Näistä yleisimpiä olivat yksittäisen geenin sekvensoinnit, molekyylikaryotyypitys ja geenipaneelit (kaavio 6). NGS-menetelmällä tehdyt geenitutkimukset kattoivat 60 % kaikista tutkimuksista. Näihin kuuluvat eksomitutkimukset, geenipaneelit, yksittäisen geenin sekvensoinnit sekä tunnetun variantin tutkimukset.



Kaavio 6. Alle 1-vuotiaana tehdyt geneettiset testit. Yleisimmät testit olivat yksittäisen geenin sekvensointi, molekyylikaryotyypitys ja geenipaneelit. Yksittäisen geenin sekvensoinnit sisältävät muun muassa tunnettuihin geneettisiin sairauksiin ja oireyhtymiin liittyvät geenit. Tunnettu variantti puolestaan sisältää esimerkiksi potilaan suvussa tunnetun ja periytyvän variantin. Eksomitutkimuksissa on mukana sekä koko eksomin että kliinisen eksomin tutkimukset sekä triona ja duona tehdyt eksomitutkimukset.

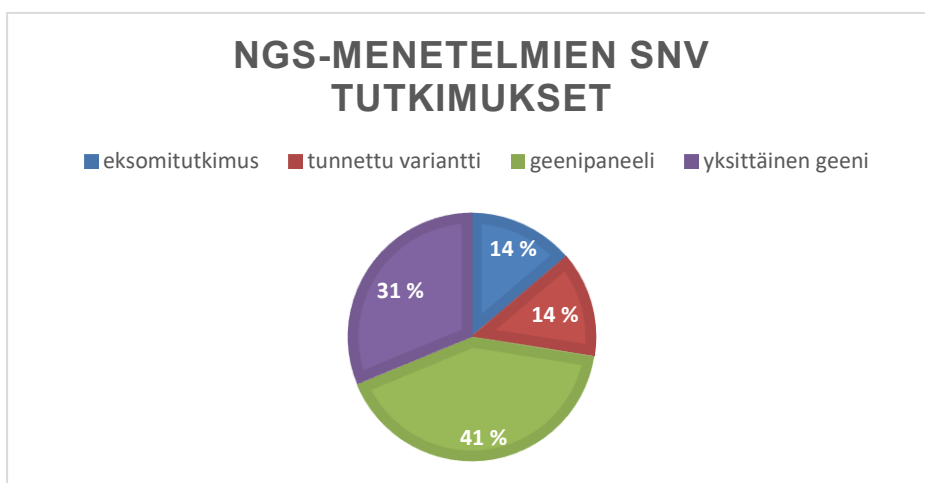
Potilaista 52 % (n=127), joille oli teetetty molekyyligeneettisiä tutkimuksia, sai diagnoosin ja 48 %:lla (n=115) tulokset jäivät normaaliksi. Erilaisia diagnooseja saatiin yhteensä 70. Näistä yleisimpiä olivat Noonanin oireyhtymä (n=8), Downin syndrooma (n=7) ja muut autosomien deleetiot sekä muualla luokittamattomat synnynnäiset epämuodostumaoireyhtymät (n=6 ja 6).

NGS-menetelmillä saaduista tuloksista 64 % (n=159) oli normaaleja, 32 % (n=80) SNV (Single Nucleotide Variant eli yksittäisen nukleotidin muutoksia) ja loput 4 % (n=11) olivat kopiolumuutoksia (kaavio 7).



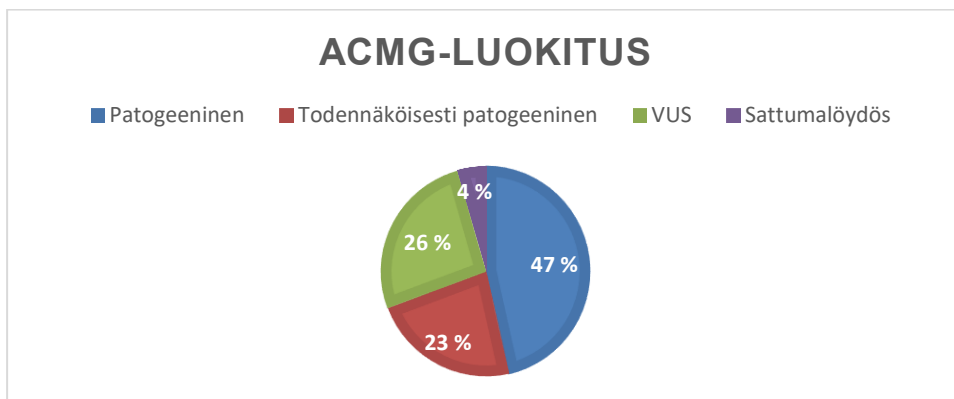
Kaavio 7. NGS-menetelmillä tehtyjen tutkimusten varianttien luokitus. NGS=New Generation Sequencing.

NGS-menetelmällä saaduista SNV tuloksista saatiin 41 % (n=33) geenipaneelitutkimuksilla, 31 % (n=25) yksittäisen geenin sekvensoinnilla, 14 % (n=11) eksomitutkimuksilla ja loput 14 % (n=11) perheessä tunnetun variantin tutkimuksella (kaavio 8).



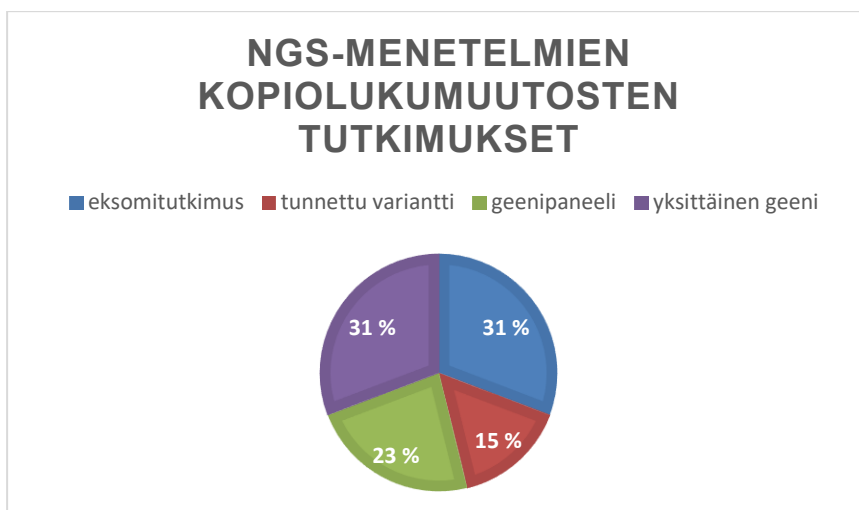
Kaavio 8. NGS-tutkimusten osuudet, joilla saatiin tulokseksi yksittäisen nukleotidin muutos. NGS=New Generation Sequencing, SNV=Single Nucleotide Variant.

NGS-tutkimusten tuloksista ACMG-luokituksella patogeenisia variantteja oli 47 % (n=53), todennäköisesti patogeenisia 23 % (n=26) ja VUS 26 % (n=30). Lisäksi sivu- tai sattumalöydöksiä oli 4 % (n=5) tuloksista, eivätkä nämä selittäneet potilaan oireita (kaavio 9).



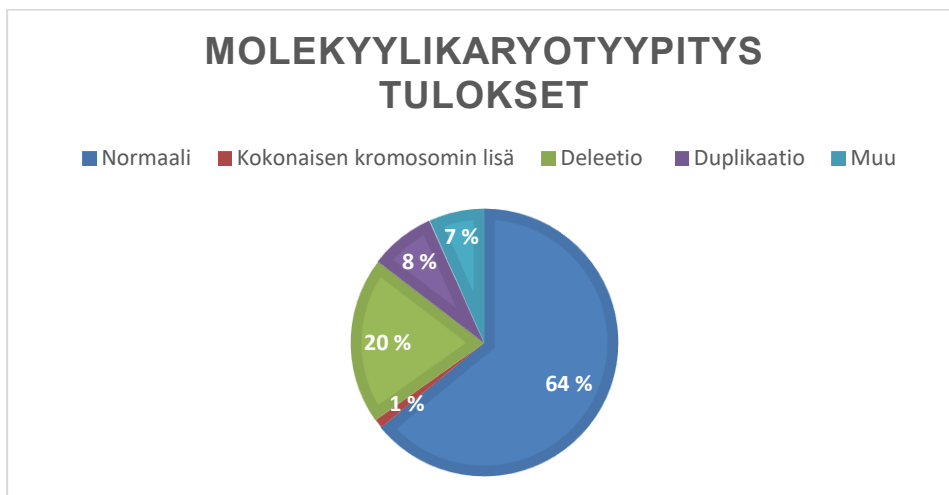
Kaavio 9. NGS-tutkimusten tulosten ACMG-luokitus. NGS=New Generation Sequencing.

NGS-menetelmillä saatiin huomattavasti vähemmän kopiolumuutoksia tulokseksi. Eniten tällaisia tuloksia saatiin eksomitutkimuksilla ja yksittäisten geenien sekvensoinnilla, joiden molempien osuus oli 31 % (n=4 ja 4). Geenipaneelien osuus oli puolestaan 23 % (n=3) ja tunnetun variantin 15 % (n=2) (kaavio 10).



Kaavio 10. NGS-tutkimusten osuudet, joilla saatiin tulokseksi kopiolumuutos. NGS=New Generation Sequencing.

Molekyylikärytyypitysten tuloksista 64 % (n=57) oli normaaleja, 20 % (n=18) deleetioita, 8 % (n=7) duplikaatioita ja 7 % (n=6) jokin muu tulos, kuten uniparentaalinen disomia. Yhdellä potilaalla todettiin tällä tutkimuksella myös kokonaisen kromosomin ylimäärä, trisomia 21. (kaavio 11).



Kaavio 11. Molekyylirikaryotyypityksellä tehtyjen testien tulokset.

Kromosomitutkimusten tuloksista puolestaan 88 % (n=58) oli normaaleja, 9 % (n=6) kokonaisen kromosomin ylimäärä ja 3 %:lta (n=2) löytyi isokromosomi (kaavio 12). Kaikki kromosomitutkimuksella todetut kokonaisen kromosomin ylimäärät olivat trisomia 21, eli Downin syndrooma -potilaita. Todetut isokromosomit olivat tasapainoinen Robertsonin translokaatio sekä isokromosomi 2.

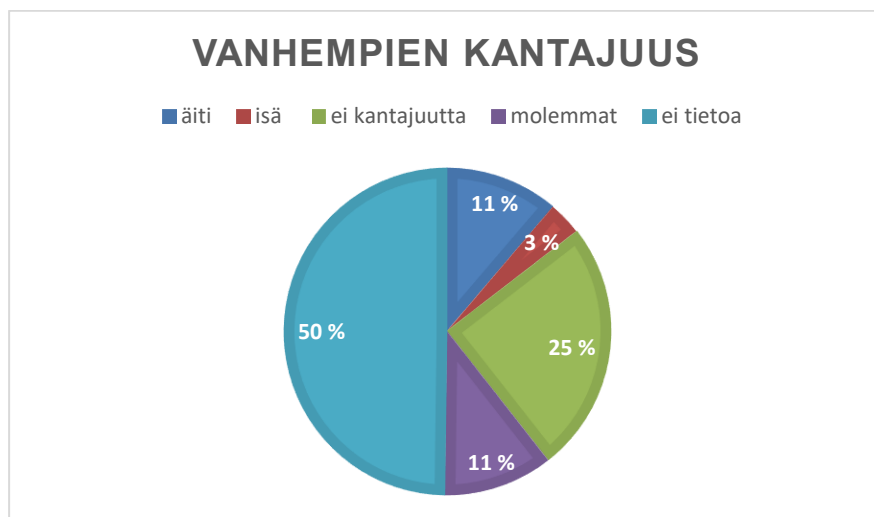


Kaavio 12. Tehtyjen kromosomitutkimusten tulokset.

4.3 Vanhempien ja sisarusten kantajuudet

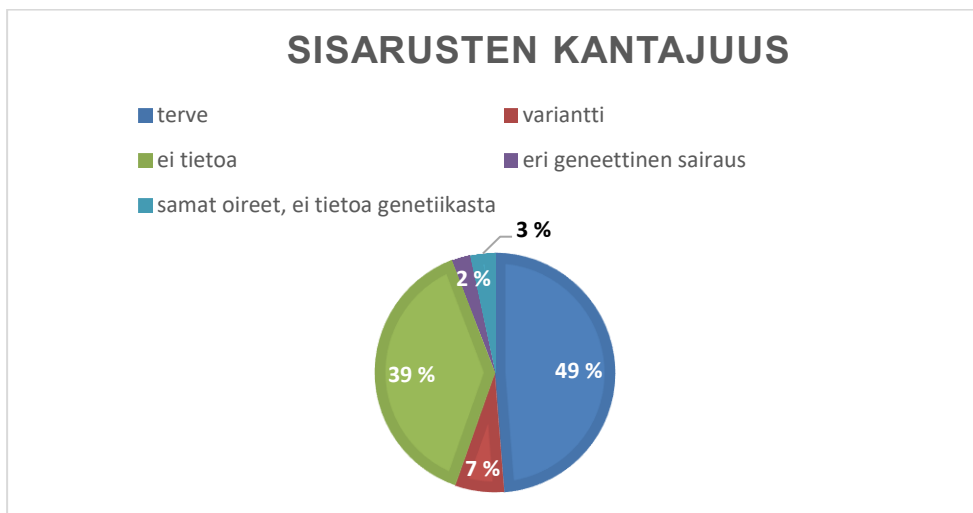
Potilaille teetettyjen geenitestien lisäksi kartoitettiin heidän vanhempiansa ja sisarustensa samaisten varianttien kantajuutta. 121:lla (50 %) tutkimuspopulaation vanhemmista ei ollut tietoa kantajuudesta. Tämä johtui joko siitä, ettei potilaan vanhempia testattu tai potilaan tiedoista ei löytynyt vanhempien geenitestien tuloksia. 11 %:ssä (n=27) kaikista tutkituista tapauksista, äiti oli potilaalta löydetyn variantin kantaja ja isä vain 3 %:ssa (n=8) tapauksia.

11 %:ssa (n=26) puolestaan molemmat vanhemmat olivat potilaalta löytyneen variantin kantajia. Näin oli esimerkiksi tapauksissa, joissa potilas oli perinyt resessiivisen taudin kaksi eri alleelia vanhemmiltaan tai vanhemmat olivat sukua keskenään ja kantoivat samaa varianttia (kaavio 13).



Kaavio 13. Tutkittujen potilaiden vanhempien varianttien kantajuus.

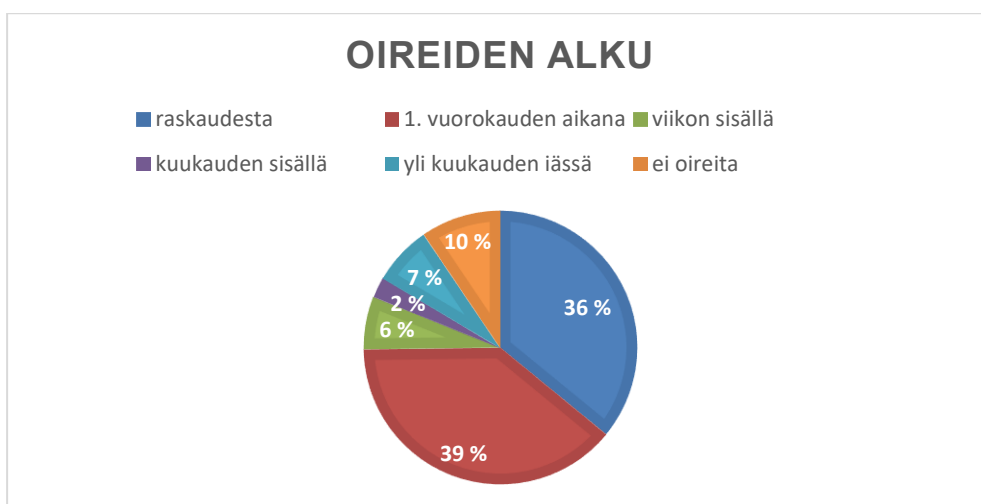
Tutkituista sisaruksista 118 (49 %) oli terveitä, eli heillä ei ollut vastaavia oireita kuin tutkitulla potilaalla tai heitä ei todettu geenitestillä vastaavan variantin kantajiksi. 39 %:ssa (n=94) tapauksista puolestaan ei ollut tietoa sisarusten kantajuudesta. Näiden kohdalla potilaalla ei joko ollut sisaruksia tai sisarusten terveydentilasta ei ollut tietoa potilaan asiakirjoissa. 7 %:ssa (n=16) tapauksista potilaan yhdellä tai useammalla sisaruksella oli sama variantti, joka todettiin myös potilaalla. 3 %:lla (n=8) sisaruksista oli samanlaisia oireita kuin potilaalla, mutta mahdollista geneettistä taustaa ei saatu selville potilaan tai sisaruksen tutkimuksissa. Lisäksi 2 %:lla (n=6) oli todettu jokin muu geneettinen sairaus, kuin potilaalla (kaavio 14).



Kaavio 14. Potilaiden sisarusten kantajuus potilailta löydettyjen varianttien suhteen.

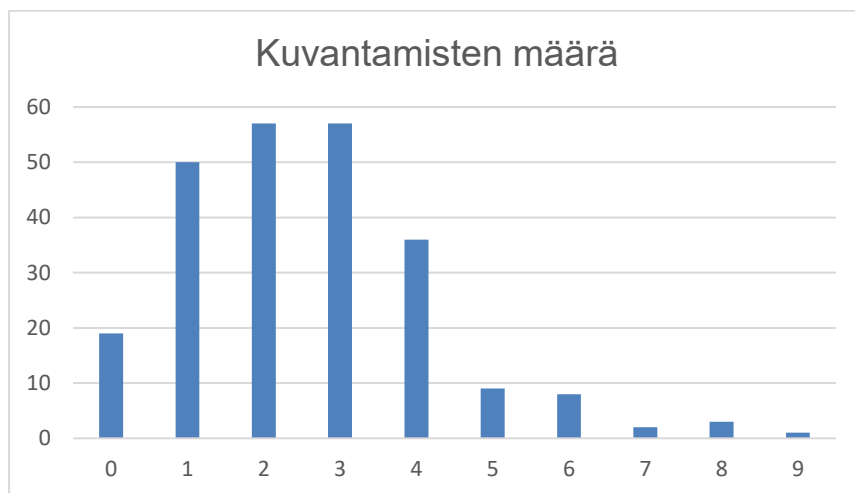
4.4 Potilaiden oireiden alku ja kliiniset löydökset sekä kuvantamistutkimukset

Potilaiden osalta selvitettiin heidän oireitaan ja niiden alkuaikajankohtaa sekä dysmorfiset piirteet ja tehtyjä kuvantamistutkimuksia. Potilaista 58 %:lla (n=140) ei ollut dysmorfisia piirteitä, kun taas 42 %:lla (n=102) niitä löytyi. Oireet puolestaan alkoivat tai löydökset olivat todettavissa 75 %:lla (n=181) potilaista joko jo raskauden tai ensimmäisen vuorokauden aikana syntymän jälkeen. 10 %:lla (n=23) potilaista ei ollut perinnölliseen tautiin viittaavia oireita ollenkaan ja 7 %:lla (n=17) oireet alkoivat vasta yli kuukauden iässä (kaavio 15).



Kaavio 15. Perinnölliseen tautiin viittaavien oireiden alkuaikajankohta.

Kuvantamistutkimuksia tehtiin 92 %:lle (n=223) potilaista. 8 %:lle (n=19) potilaista ei kuitenkaan tehty ollenkaan näitä ja 21 %:lla (n=55) tutkimustuloksissa ei ollut poikkeavaa. 69 %:lla (n=168) potilaista puolestaan oli jokin poikkeava löydös kuvantamistutkimuksessa. Keskimäärin potilaille tehtiin 2,6 tutkimusta vaihdellen yhdestä yhdeksään (kaavio 16).

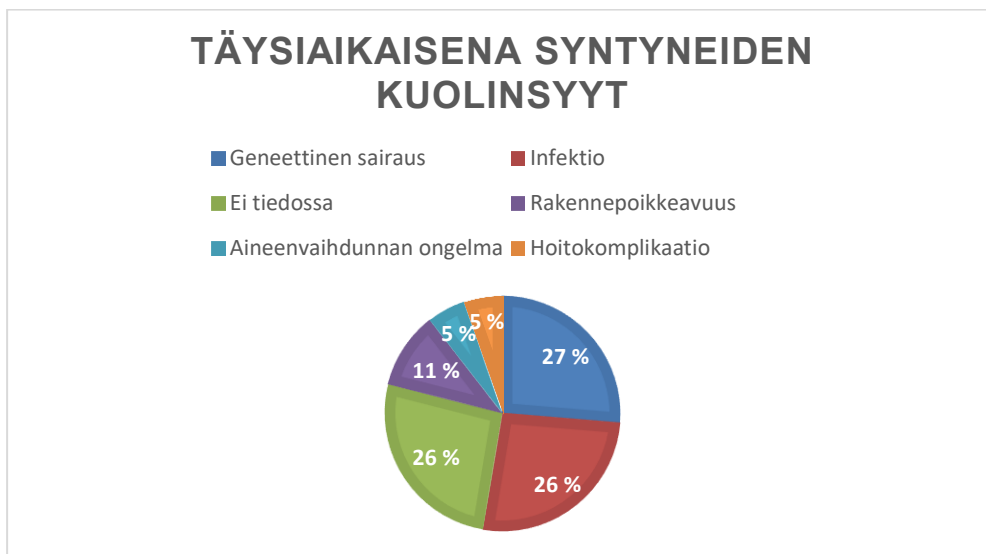


Kaavio 16. Tehtyjen kuvantamistutkimusten määrä potilasta kohden.

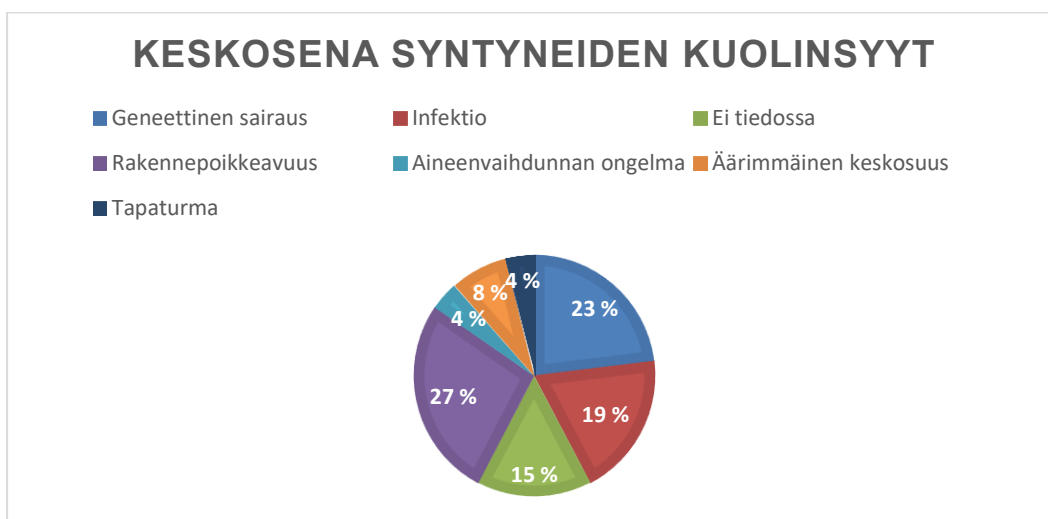
Yleisin yksittäinen potilaille tehty kuvantaminen oli ultraäänitutkimus, joita tehtiin pääasiassa sydäimestä, aivoista ja vatsasta. Toiseksi yleisin tutkimus oli magneettikuvaus päästä tai vartalosta ja kolmanneksi yleisin röntgentutkimus. Myös esimerkiksi yksittäisiä gamma- ja PET-kuvantamisia tehtiin.

4.5 Täysiaikaisena ja keskosena syntyneiden kuolinsyyt

Täysiaikaisena ja keskosena syntyneiden, mutta menehtyneiden potilaiden kuolinsyyt tarkastellessa yleisimmiksi nousivat potilaan geneettinen sairaus sekä infektiot ja etenkin keskosilla rakennepoikkeavuudet, joiden geneettinen tausta ei ole tiedossa. Täysiaikaisena syntyneistä kuolinsyynä oli 27 %:lla (n=5) geneettinen sairaus ja 27 %:lla (n=5) infektio (Kaavio 17). Keskosena syntyneistä yleisin kuolinsyy oli rakenteellinen poikkeavuus 27 %:lla (n=7) ja toiseksi yleisin geneettinen sairaus 23 %:lla (n=6) (Kaavio 18). Muita yleisiä kuolinsyytöitä olivat metaboliset ongelmat, joiden geneettisestä taustasta ei ollut tietoa. 20 %:lla (n=9) kuoleman aiheuttanutta tautia ei ollut tiedossa joko siksi, ettei tarkkaa diagnoosia saatu tutkimuksissa selville tai potilas oli menehtynyt toisessa sairaalassa, eikä kuolinsyytä ollut saatavilla potilasasiakirjoissa.



Kaavio 17. Täysiaikaisena syntyneiden kuolinsyyt.



Kaavio 18 . Keskosena syntyneiden kuolinsyyt.

Täysiaikaisena syntyneistä, mutta myöhemmin menehtyneistä potilaista 68 %:lla (n=13) oli jokin geneettisellä tutkimuksella varmistettu diagnoosi. Keskosena syntyneistä ja menehtyneistä taas vain 38 %:lla (n=10) oli jokin geneettinen sairaus. Kuolinsyynä geneettinen sairaus oli kuitenkin määrällisesti yhtä yleinen keskosilla kuin täysiaikaisina syntyneillä (n=6 ja n=5) ja jokaisella oli eri diagnoosi.

4.6 Ilman geneettisen sairauden diagnoosia jääneiden potilaiden oireiden vaikutus myöhemmässä elämässä

Tutkimuksessa mukana olleista potilaista 48 % (n=115) jäi kokonaan ilman geneettisellä tutkimuksella varmistettua diagnoosia. Heistä kuitenkin kaikki olivat Tyksin vastasyntyneiden teho-osastolla hoidossa jonkin oireen takia. Potilasasiakirjojen perusteella normaalituloksen saaneista potilaista 43 % (n=49) elää kuitenkin normaalia elämää, ja alkuperäiset

osastohoidon tarpeeseen johtaneet oireet ja löydökset ovat väistyneet tai eivät aiheuttaneet merkittävää pitkäaikaishaittaa. Näille potilaille tehtiin esimerkiksi tarvittavat rakennepoikkeuksiin liittyvät leikkaukset, tai oireet muuten hävisivät itsestään ja potilaat ovat korkeintaan harvassa seurannassa erikoissairaanhoidossa. Merkittäviä oireita tai muita poikkeavuuksia on kuitenkin todettavissa seurannassa vielä 29 %:lla (n=33) diagnoositta jääneistä potilaista. Tällaisia oireita ovat muun muassa eriaisteiset kehitysvammat, kehitysviiveet, liikkumista hankaloittavat poikkeavuudet tai pysyvä lääkitys. Osa tarvitsee edelleen myös esimerkiksi jatkuvaa puhe- tai toimintaterapiaa. Nämä potilaat ovat myös erikoissairaanhoidossa tiheämmässä seurannassa, vähintään kerran vuodessa. Normaalituloksen geenitesteistä saaduista potilaista 17 % (n=20) menehtyi. Yleisimmät kuolinsyyt olivat rakenteellinen poikkeavuus (n=10) ja infektio (n=3). 13 % (n=13) potilaista siirtyi tehohoitojakson jälkeen Tyksistä muualle jatkohoitoon, jolloin heidän myöhemmistä kehitysvaiheistaan ei ollut potilasasiakirjoissa tietoa. Yleisimmin potilaat siirtyivät jatkohoitoon Satasairaalaan tai Vaasan keskussairaalaan.

5 Pohdinta

5.1 Tutkimuksen tulosten pohdinta

Tyksissä tehtyjen geenitestien määrä laski melko paljon vuosina 2017–2019. Sama näkyy myös tämän tutkimuksen tuloksissa (kaavio 3). Tämä on todennäköisesti johtunut siitä, että tuona ajankohtana Tyksin laboratorion sisällä tuli uusi käytäntö, jonka mukaan ulkopuoliset geneettiset tutkimukset siirrettiin omassa talossa tehtäväksi. Tämä johti hämmennykseen sekä tutkimusten tilaavien että niitä tekevien joukossa, jolloin geneettisten tutkimusten tilaaminen väheni. Tutkimuskohortin loppuvuosina ja sen jälkeen geneettisten tutkimusten määrät ovat nousseet vuosi vuodelta.

Tutkimuksessa 48 % potilaista jäi ilman diagnoosia alle 1-vuotiaana tehtyjen geenitestien perusteella. Testausmenetelmät ja tieto perinnöllisistä sairauksista kuitenkin kehittyvät jatkuvasti ja uudelleentestaus myöhemmässä iässä on mahdollista. Tutkimuksessa mukana olleista potilaista 10 % (n=12), joilla diagnoosia ei saatu ennen vuoden ikää, sai myöhemmässä iässä diagnoosin uudelleentestauksen avulla. Tulosten perusteella myös merkittävä osa normaalin tuloksen saaneista potilaista eli myöhemmin täysin normaalia elämää (43 %). Merkittävälle osalle jäi kuitenkin myös geneettisesti selittämättömiä oireita tai potilas ehti menehtyä ennen diagnoosin saamista (yhteensä 48 %). Kokonaisuudessaan siis tutkimuksessa mukana olleilla potilailla suurimmalla osalla joko diagnosoitiin jokin

geneettinen sairaus, heille jäi jokin muu pysyvä sairaus tai vamma, tai potilas menehtyi (yhteensä 75 % kaikista potilaista). Tähän vaikuttaa esimerkiksi se, että suurimmalla osalla potilaista oli myös jokin oire tai löydös, joiden vuoksi hänet piti ensin ottaa teho-osastolle hoitoon ja tämän perusteella myös epäiltiin geneettistä sairautta, vaikkei kaikille diagnoosia saatukaan.

Täysiaikaisena ja keskosena syntyneiden, mutta menehtyneiden potilaiden kuolinsyissä ei ollut kovinkaan isoa eroa. Keskosilla yleisin kuolinsyy oli rakenteelliset poikkeavuudet, joiden geneettistä taustaa ei saatu selville ja täysiaikaisena syntyneiden yleisimmät kuolinsyyt olivat geneettiset sairaudet ja infektiot. Nämä olivat myös keskosilla toiseksi ja kolmanneksi yleisimmät kuolinsyyt. Keskosia menehtyi määrällisesti täysiaikaisena syntyneitä enemmän ja erilaisia kuolinsyitä oli yksi enemmän täysiaikaisena syntyneisiin verrattuna. Prosentuaalisesti kuitenkin geneettinen sairaus oli merkittävämpi kuolinsyy täysiaikaisena syntyneillä keskosiin verrattuna. Tämä voi johtua siitä, että keskosilla esimerkiksi rakenteelliset poikkeavuudet, jotka ovat johtaneet kuolemaan ovat voineet olla geneettisiä, mutta menehtymisen takia tutkimukset ovat jääneet suppeammiksi. Tähän voisi viitata myös se, että menehtyneistä prosentuaalisesti ja määrällisesti täysiaikaisena syntyneistä suuremmalla osalla oli jokin geneettisen sairauden diagnoosi keskosiin verrattuna. Täysiaikaisena syntyneillä taas rakennepoikkeavuudet olivat huomattavasti vähäisempi kuolinsyy. Myös äärimmäinen keskosuus oli yksi kuolinsyy keskosten joukossa, joka ei täysiaikaisena syntyneisiin vaikuttanut. Kuolemaan johtanut geneettinen sairaus oli jokaisella potilaalla eri.

Tutkimuksessa mukana olleille potilaille tehdyistä geneettisistä tutkimuksista 60 % oli NGS-tutkimuksia. Näillä tutkimuksilla saatiin myös enemmän diagnooseja potilaille. NGS-tutkimusten etuna on tarkempi diagnostiikka ja tällä tavoin myös mahdollisesti vaikutus hoitoon. Tarkemman diagnoosin perusteella hoidon suuntaaminen on helpompaa. NGS-tutkimusten huonona puolena saattaa kuitenkin olla VUS-tulosten tuoma epävarmuus. Näissä tilanteissa, vaikka potilaalla olisikin ilmiselvä geneettiseksi sopiva sairaus, ei häntä voi kuitenkaan geenitestin tuloksen perusteella diagnosoida tai hoitaa. Näin voi käydä, jos esimerkiksi potilaalla on jokin harvinainen variantti tunnetussakin tautia aiheuttavassa geenin osassa, mutta harvinaisuuden takia sen merkitys on epäselvä. Tällöin sekä potilas että vanhemmat ja hoitohenkilökunta jäävät epätietoisuuteen, miten potilasta tulisi hoitaa, kun diagnoosia ei voi asettaa. Tämä voi myös vaikeuttaa muutenkin raskasta hoitopolkua.

5.2 Ensilinjan geneettinen tutkimus oireisella potilaalla

Suomessa suositellaan kaikille vastasyntyneille tehtävän seulontatutkimus (VasSeu-näyte), jonka tarkoituksena on tunnistaa ajoissa vakavia aineenvaihdunta- ja immuunipuutos sairauksia. Seula sisältää yhteensä 23 eri sairautta. (Seulottavat sairaudet. www.TYKS.fi). Tämän lisäksi yleensä tutkitaan napaverestä TSH sekä tehdään vastasyntyneiden kuulo-seula OAE (Lapatto ym. 2018). Arviolta yhdellä kolmestatuhannesta vauvasta on jokin tällä seulalla löydettävissä ja hoidettavissa oleva sairaus (Vastasyntyneiden synnynnäisten sairauksien seulonta. www.TYKS.fi). Kuitenkin valtaosa geneettisistä sairauksista jää seulan ulkopuolelle. Tässä tutkimuksessa mukana olleista potilaista yhteensä 75 %:lla geneettisen sairauden epäily heräsi jo raskauden tai ensimmäisen elinvuorokauden aikana. Tämä saa pohtimaan, pitäisikö aineenvaihduntaseulaa siirtää enemmän geneettiseen suuntaan. Tutkimuksessa testi-ikä mediaani oli 21 vuorokautta ja keskiarvo 67,8 vuorokautta. Potilaiden määrä oli melko pieni, joten on vaikea sanoa, vaikuttaisiko geneettisten tutkimusten aikaistaminen hoitopäätöksiin tai -tuloksiin. Diagnoosin saamisessa on voinut myös kestää, sillä monelle jouduttiin tekemään useampi kuin yksi geneettinen tutkimus ennen diagnoosia. Monelle myös tehtiin vielä jatkotutkimuksia ensimmäisen elinvuoden jälkeen, kun diagnoosiin ei heti päästy. Laajemmalla geneettisellä seulalla olisi mahdollisesti voitu välttää usean tutkimuksen teettäminen ja aikaistaa diagnoosia.

Onkin pohdittu, voisiko vastasyntyneille olla hyötyä NGS-seulonnasta, vaikkei selvää geneettiseen tautiin viittaavia oireita olisikaan. Geneettisten tutkimusten saatavuus sekä nopeus lisääntyvät jatkuvasti ja samalla hinta laskee. NGS-seulaa on pohdittu muun muassa yhdysvaltalaisessa BabySeq -tutkimusprojektissa (Ceyhan-Birsoy ym. 2019). Kohorttiin valittiin 400 vastasyntyntä ja heidän vanhempaansa. Vastasyntyneistä osa otettiin tutkimukseen mukaan vastasyntyneiden teho-osastolta, ja verrokeiksi valittiin terveitä vastasyntyneitä. Sukupuut kerättiin kaikilta kolmen sukupolven ajalta. Potilaat satunnaistettiin kahteen ryhmään. Toinen ryhmä sai osavaltion standardien mukaista hoitoa, mukaan lukien standardisoidut vastasyntyneiden seulonnat sekä perinnöllisyysneuvontaa sukupuun mukaan. Toiselle ryhmälle tehtiin lisäksi NGS-tutkimus. Tutkimuksen perusteella NGS-seulonnan toteuttaminen kaikille vastasyntyneille ei ole hyödyllistä. Etenkin yllättävät tulokset terveellä vastasyntyneellä tai tulkinnallisesti hankalat tulokset voivat aiheuttaa ylihoitamista sekä henkistä stressiä vanhemmille ja lapsille. Oireiselle vastasyntyneelle NGS on kuitenkin kohdennettuna tutkimuksena hyvin hyödyllinen työkalu diagnostiikan ja hoidon kannalta.(Ceyhan-Birsoy ym. 2019).

Goldin ym. (2025) ovat puolestaan pohtineet katsausartikkelissaan genomien sekvensoinnin hyötyjä ja haittoja vastasyntyneiden teho-osastolla. Artikkelissa vertailtiin tutkimuksia, joissa NGS-menetelmillä oli tehty geneettisiä tutkimuksia vastasyntyneille, joilla ei ollut sairaudelleen vielä diagnoosia. Mukana oli myös tutkimuksia, joissa oli mukana vain kriittisesti sairaita vastasyntyneitä ja yksi tutkimus, jossa vertailtiin terveiden vastasyntyneiden ja vastasyntyneiden teho-osastolla hoidettuja potilaita.

Katsausartikkelissa todettiin, että eksomisekvensointi ja genomien sekvensointi olivat diagnostisesti tarkimpia niillä tehohoidon potilailla, joilla oli mahdolliseen perinnölliseen tautiin viittavia oireita. Genomien sekvensoinnissa tarkkuus parani myös, mitä enemmän oireisia elinjärjestelmiä potilaalla oli. Se tuotti lisäksi lopullisen diagnoosin nopeammin verrattuna useammin käytettyihin geenitesteihin, kuten geenipaneelisiin sekä kromosomitutkimuksiin. Laajempi geenitesti, kuten genomien ja eksomien sekvensointi heti alussa vähensi myös kuluja diagnoosin saavuttamiseksi merkittävästi verrattuna useampaan suppeampaan testiin. (Goldin ym. 2025).

Tutkimusten perusteella on tultu siihen lopputulokseen, että oireettomilla potilailla geneettinen seula ei ole hyödyllinen. Samalla kuitenkin todettiin, että oireisilla potilailla aikainen laajempi geneettinen tutkimus, kuten eksomin tai genomien sekvensointi on hyödyllinen sekä nopeamman diagnoosin että kustannusten suhteen. Vaikka NGS-seula ei toteutuisikaan, niin oireisilla potilailla aikaisin otettu laajempi geneettinen testi, kuten eksomisekvensointi voisi toimia myös Tyksissä ja mahdollisesti laajemmin Suomessa. Tässä potilasmateriaalissa ensimmäinen tilattu tutkimus geneettistä tautia epäiltäessä oli yleisimmin kromosomitutkimus tai molekyylikaryotyypitys, jotka lastenlääkäri tilasi usein jo ennen perinnöllisyyslääkärin konsultaatiota. Nämä olivatkin viime vuosiin saakka vielä yleisten ohjeiden mukaisia ensilinjan tutkimuksia. Isolle osalle potilaista tehtiin kuitenkin myös jatkotutkimuksia kromosomitutkimusten ja molekyylikaryotyypityksen jälkeen, kun diagnoosia ei heti saatu.

Jos pitäisi valita vain yksi geneettinen tutkimus, joka teetetäisiin oireiselle potilaalle, niin eksomisekvensointitutkimus voisi sopia tähän parhaiten. Tutkimuksen hinta laskee jatkuvasti ja on jo nyt melko hyvin saatavilla. Lisäksi diagnoosin saaminen voisi tällä aikaistua ja mahdollisesti auttaa myös hoitojen oikeassa ja aikaisemmassa valinnassa. Diagnoosia voi vielä tarkentaa edelleen tekemällä tutkimuksen triona tai duona, eli myös potilaan toinen tai molemmat vanhemmat ovat vertailunäytteenä mukana analyysissä.

Huonona puolena eksomitutkimuksessa ovat kuitenkin mahdolliset sivulöydökset. Etenkin jos löydöksenä on jokin altistava variantti toiselle, mahdollisesti vakavallekin sairaudelle tai tuloksena on VUS, joka voi aiheuttaa epävarmuutta, kun löydöksen merkitystä ei tiedetä. Toki ennen tutkimusta potilaan vanhemmat voivat ilmoittaa toiveesta, että sivulöydöksiä ei tutkita. Vaikka laajemmat geneettiset tutkimukset, kuten eksomisekvensointi ovat melko laajalti saatavilla ja nopeasti toteutettavissa yliopistosairaaloissa, niin pienemmissä keskussairaaloissa näin ei välttämättä ole ja tuloksen saamisessa voi kestää liian kauan. Tämä voi johtaa taas potilaiden eriarvoisuuteen perinnöllisten tautien diagnosoinnin suhteen. Samaan aikaan muut tutkimukset, kuten kromosomitutkimus tulee vielä jatkossakin olemaan tärkeä esimerkiksi trisomioiden 13 ja 18 nopeassa diagnosoinnissa, sillä se vaikuttaa päätökseen aktiivihoidon lopettamisesta. Myös vahvassa epäilyssä tietyistä sairaudesta on täsmägenomitutkimus järkevämpi. Mahdollisesti tulevaisuudessa kuitenkin hintojen laskiessa ja eksomisekvensoinnin saatavuuden lisääntyessä se voisi olla laajemminkin hyvä ensilinjan tutkimus oireisilla potilailla, jolla diagnoosi ei ole varma.

Diagnoosin nopeutuminen oikean geneettisen tutkimuksen oikea-aikaisella valinnalla voi vaikuttaa myös potilasta koskeviin hoitopäätöksiin. Tulos voi johtaa esimerkiksi uuden hoidon aloittamiseen, toimenpiteen valintaan tai palliatiivisen linjan hoitopäätöksen tekemiseen. (Mowery ym. 2025). Esimerkiksi Krantz ym. (2025) totesivat tutkimuksessaan, että yli 20 % kriittisesti sairaista teho-osastolla hoidetuista vastasyntyneistä, joille tehtiin rWGS -tutkimus (rapid whole genome sequencing), muutettiin jotenkin hoitosuunnitelmaa. Heille esimerkiksi saatiin nopeammin lähetteet erilaisille erikoisaloille, lääkitystä muutettiin tai tehtiin jokin toimenpide. Jos geneettisen testin tulos oli patogeeninen tai todennäköisesti patogeeninen, niin hoidon suuntaa muutettiin yli kolme kertaa useammin verrattuna normaalin tuloksen tai epävarman tuloksen saaneisiin verrattuna. Samankaltaisia tuloksia on saatu myös viidessä Californian lastensairaalassa toteutetussa Project Baby Bearissa. (Dimmock ym. 2021). Tässä tutkimusprojektissa 32 %:lla akuutisti sairaista vastasyntyneistä, joille tehtiin rWGS-tutkimus, muutettiin hoitoa. Lisäksi säästöjä tuli jopa 2,2-2,9 miljoona dollaria, joista 89-93 % liittyi hoitoajan lyhenemiseen ja loput 7-11 % ylimääräisten testien välttämiseen.(Dimmock ym. 2021).

Tässä opinnäytteessä potilaiden kokonaismäärä oli melko pieni, eikä geneettisten tutkimusten vaikutusta jatkohoitoon ollut mahdollista selvittää tarkemmin. Ulkomailta saatujen tulosten perusteella aikainen ja tarpeeksi laaja geneettinen tutkimus oireisilla potilailla voisi kuitenkin

myös Tyksissä vaikuttaa potilaan hoitoon ja jopa ennusteeseen pidemmällä tähtäimellä. Kokonaisuudessaan siis mahdollisimman nopeasti tilattu ja tarpeeksi laaja molekyylieneettinen tutkimus, kuten eksomisekvensointi, voisi Tyksin vastasyntyneiden teho-osastollakin vaikuttaa tarkemman diagnoosin saamiseen, nopeuttaa oikeaa diagnoosia, vaikuttaa potilaan jatkohoitoon sekä vähentää kustannuksia pidemmällä aikavälillä.

Tämän tutkimuksen vahvuuksia ovat potilasasiakirjojen laaja tarkastelu ja pitkä tutkimuksen ajanjakso, jonka aikana geneettiset tutkimukset ovat merkittävästi ehtineet kehittyä. Potilasasiakirjojen laajalla tarkastelulla saatiin pelkkien geneettisten tutkimusten ja niiden tulosten lisäksi tietoa myös potilaiden oireista, muista tutkimuksista sekä heidän vanhempien ja sisarusten mahdollisesta kantajuudesta. Lisäksi pystyttiin tarkastelemaan menehtyneiden potilaiden kuolinsyitä. Potilaiden kokonaismäärä on kuitenkin melko pieni ja rajoittuu vain Tyksin vastasyntyneiden teho-osastolla hoidettuihin potilaisiin, joten tuloksia ei voi yleistää esimerkiksi koko Suomen laajuudelle. Lisäksi selvitettiin vain alle vuoden iässä tehtyjä geneettisiä tutkimuksia, jolloin monen potilaan myöhemmässä iässä tehdyt geneettiset tutkimukset ja asetetut diagnoosit jäivät huomiotta. Jatkossa laajempien tulosten saamiseksi olisikin hyvä ottaa potilaita mukaan myös esimerkiksi muiden yliopistollisten sairaaloiden vastasyntyneiden teho-osastolta. Suuremmalla potilasmäärällä pystyisi myös merkittävämmiin tutkimaan geneettisten tutkimusten ja niiden tulosten vaikutusta potilaiden hoitoon ja hoitotuloksiin.

6 Yhteenveto

Vastasyntyneiden teho-osastolla hoidetuista potilaista osalla oireet ja löydökset herättävät epäilyn geneettisestä sairaudesta. Tällöin tarvitaan oikea aikaisesti tilattu ja oikein kohdennettu geneettinen tutkimus diagnoosin saamiseksi. Joillakin potilailla oirekuva ja löydökset saattavat kuitenkin olla epäselviä, jolloin laajempi tutkimus, kuten eksomisekvensointi on tarpeen. Tällöin myös jatkotutkimusten tarve voisi vähentyä ja diagnoosi aikaistua. Tässä tutkimuksessa potilaiden määrä oli melko pieni, joten on vaikea sanoa, miten aikaisemmin tehty laajempi geneettinen tutkimus loppujen lopuksi vaikuttaisi potilaan hoitoon ja sen tuloksiin. Tutkimuksessa saatiin kuitenkin selville Tyksissä vastasyntyneiden teho-osastolla hoidetuille potilaille tehtyjä geneettisiä tutkimuksia sekä niiden avulla asetettuja diagnooseja ja perheenjäsenten tautia aiheuttavien varianttien kantajuutta. Lisäksi saatiin tietoa potilaiden oireiden alkamisajankohdasta, geneettisen tutkimuksen tilaamisen syistä sekä potilaille tehdyistä kuvantamistutkimuksista. Myös vastasyntyneiden teho-osastolla hoidettujen potilaiden kuolinsyitä ja diagnoositta jääneiden potilaiden myöhempään elämänlaatua selvitettiin.

Lähteet

Ceyhan-Birsoy O., Murry J.B., Machini K., Lebo M.S., Yu T.W., Fayer S., ym. Interpretation of Genomic Sequencing Results in Healthy and Ill Newborns: Results from the BabySeq Project. *The American Journal of Human Genetics*. 2019;104(1):76–93.

Dimmock D., Caylor S., Waldman B., Benson W., Ashburner C., Carmichael J.L., ym. Project Baby Bear: Rapid precision care incorporating rWGS in 5 California children's hospitals demonstrates improved clinical outcomes and reduced costs of care. *The American Journal of Human Genetics*. 2021;108(7):1231–8.

Eksomisekvensointi | TYKS. (viitattu 16. heinäkuuta 2024). Saatavissa: <https://www.tyks.fi/ammattilaiselle/eksomisekvensointi>

Fimlab. FLUORESENSSI IN SITU HYBRIDISAATIO -TUTKIMUS (FISH-TUTKIMUS) (viitattu 23.7.2024). Saatavissa: <https://fimlab.fi/tutkimus/6786>

Geenipaneelitutkimukset | TYKS. (viitattu 18.7.2024). Saatavissa: <https://www.tyks.fi/ammattilaiselle/geenipaneelitutkimukset>

Goldin M.R., Ruderfer D.M., Bick A., Roden D.M., Schuler B.A., Robinson J.R. Benefits and barriers to broad implementation of genomic sequencing in the NICU. *The American Journal of Human Genetics*. 2025;112(6):1270–85.

Haidari E.S., Lee H.C., Illuzzi J.L., Phibbs C.S., Lin H, Xu X. Hospital variation in admissions to neonatal intensive care units by diagnosis severity and category. *Journal of perinatology*. 2021;41(3):468–77.

HUSLAB - Fluoresenssi in situ -hybridisaatio (FISH) maligniteeteissa (interf. ja/tai metaf.), verestä. (viitattu 23.7.2024). Saatavissa: <https://huslab.fi/ohjekirja/8290.html>

HUSLAB - Molekyylirytyypitys synnynnäiset poikkeavuudet (array), kudoksenäytteestä. (viitattu 29. heinäkuuta 2024). Saatavissa: <https://huslab.fi/ohjekirja/6219.html>

Kaijomaa, M., Äyräs, O. 2018: Sikiön kromosomi- ja rakennepoikkeavuuksien seulonta Suomessa. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim* (4) 134: 375–382

Kiuru-Kuhlefelt, Sonja 2024: Synnynnäiset epämuodostumat 2021. Epämuodostumien esiintyvyydessä ei merkittäviä muutoksia. THL tilastoraportti 37/2024.

Krantz I.D., Medne L., Weatherly J.M., Wild K.T., Biswas S., Devkota B., ym. Effect of Whole-Genome Sequencing on the Clinical Management of Acutely Ill Infants With Suspected Genetic Disease. *JAMA Pediatrics*. 2021;175(12):1–10.

Lapatto R, Niinikoski H., Nantö-Salonen K., Mononen I. 2018: Vastasyntyneiden aineenvaihdunta- sairauksien seulonta. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim* 164(3):263–269

Lääketieteellisen genetiikan laboratorio | TYKS. (viitattu 11.7.2024). Saatavissa: <https://www.tyks.fi/potilaille-ja-laheisille/sairaalat-ja-toimipisteet/tyks-kantasairaalan-alue/laaketieteellisen-genetiikan-laboratorio>

Mowery A., Wong B., Seale J., Brunelli L. Exploring the Role of Genetic Testing in Decisions to Redirect Care in Critically Ill Infants. *American Journal of Hospice and Palliative Care*. 2025;42(10):1012–21.

NGS-tutkimukset | TYKS. (viitattu 16.7.2024). Saatavissa:
<https://www.tyks.fi/ammattilaiselle/ngs-tutkimukset>

Qin, Dahui 2019: Next-generation sequencing and its clinical application. *Cancer Biol Med*. 2019;16(1):4–10.

Reinikainen, M., Varpula, T. 2018: Suomalainen tehohoito. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim* (2) 134: 161–163

Salmi H., Kataja J., Peltoniemi O. 2024: Lasten tehohoito Suomessa. *Finnanest* 57(3):178-181

Seulottavat sairaudet | Tyks. (viitattu 22. tammikuuta 2026). Saatavissa:
<https://www.tyks.fi/tietoa-tyksista/tyksin-organisaatio/saske/seulottavat-sairaudet>

Suomalaisen tautiperinnön taudit. Terveyden ja hyvinvoinnin laitos. (viitattu 6.3.2026). Saatavissa: <https://thl.fi/tutkimus-ja-kehittaminen/tutkimukset-ja-hankkeet/harvinaissairauksien-kansallinen-koordinaatio/suomalaisen-tautiperinnon-taudit>

Vastasyntyneen terveydentilan mittareita sairaaloittain, - Vastasyntyneet sairaaloittain - THL kuutio- ja tiivistekäyttöliittymä. (viitattu 11. heinäkuuta 2024). Saatavissa:
https://sampo.thl.fi/pivot/prod/fi/synre/vastasyysair/summary_chmeasuresbyyear?mittarit_0=86554&sairaala_0=10822&sairaala_0=10836&sairaala_0=10851&sairaala_0=10848&sairaala_0=10854&aika_0=1026959&ika_0=10452&synnyttajyys_0=10768&sikioisyys_0=10837&askausviikot_0=10711&syntymapaino_0=86572&sukupuoli_0=10645#

Vastasyntyneiden synnynäisten sairauksien seulonta | Tyks. (viitattu 22. tammikuuta 2026). Saatavissa: <https://www.tyks.fi/hoidot-ja-tutkimukset/vastasyntyneiden-synnynäisten-sairauksien-seulonta>

Vastasyntyneiden teho-osasto eli Keskola TYKS. (viitattu 2. heinäkuuta 2024). Saatavissa:
<https://www.tyks.fi/potilaille-ja-laheisille/sairaalat-ja-toimipisteet/tyks-majakkasairaala/vastasyntyneiden-teho-osasto-eli-keskola>