

**Turun yliopistollisessa keskussairaalassa
annettujen antenataalisten kortikosteroidihoitojen
osuminen optimaaliseen aikaikkunaan vuosina
2019–2022**

Lääketieteen koulutusohjelma
Syventävien opintojen kirjallinen työ

Veera Korhonen

Kevätlukukausi 2025

Turku

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

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Oppiaine: Synnytys- ja naistentautioppi

Tekijä: Veera Korhonen

Otsikko: Turun yliopistollisessa keskussairaalaossa annettujen antenataalisten kortikosteroidihoitojen osuminen optimaaliseen aikaikkunaan vuosina 2019–2022

Ohjaajat: LT Mikael Huhtala ja dosentti Eeva Ekholm

Sivumäärä: 32 sivua

Päivämäärä: 25.05.2025

Ennenaikainen synnytys on yleisin perinataalikuolemien syy. Maailmanlaajuisesti ennenaikaisesti syntyneiden lasten osuus on 11 %. Antenataalisella kortikosteroidihoidolla voidaan ehkäistä tiettyjä ennenaikaisuuteen liittyviä komplikaatioita, kuten hengitysvaikeusoireyhtymää. Tähän hoitoon kuitenkin liittyy negatiivisia pitkäaikaisvaikutuksia. Antenataalinen kortikosteroidihoito on todennäköisesti optimaalisinta antaa 1–7 päivää ennen synnytystä.

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tarkastella Turun yliopistollisessa keskussairaalaossa annettujen antenataalisten kortikosteroidihoitojen osumista optimaaliseen aikaikkunaan vuosina 2019–2022. Lisäksi verrattiin synnyttäjiä sekä lapsia onnistuneiden ajoitusten (1–7 päivää ja 3–7 päivää ennen synnytystä) ja epäonnistuneiden ajoitusten (> 7 päivää) välillä. Tavoitteena oli myös kartoittaa, kuinka suuri osa ennen raskausviikkoa 34⁺⁰ syntyneistä on saanut kortikosteroidihoidon, ja kuinka moni hoidon saaneista syntyy täysiaikaisena. Aineisto kerättiin retrospektiivisesti äitiyshuollon iPanasovelluksesta sekä Tyksin potilastietojärjestelmästä. Ensisijaisena päätemuuttujana käytettiin SMFM:n vuonna 2022 julkaisemaa laatumittaria.

Tarkasteltavien vuosien aikana antenataalisten kortikosteroidihoitojen osuminen optimaaliseen aikaikkunaan laski 84 %:sta 67 %:iin. Äitien pariteetit eivät eronneet onnistuneen ja epäonnistuneen ajoituksen ryhmien välillä (ensisynnyttäjiä 51,0 % vs. 51,4 %, $p = 0,92$). Suurempi painoindeksi sen sijaan vaikutti olevan positiivisesti yhteydessä hoidon osuvuuteen (26,4 kg/m² vs. 24,5 kg/m², $p = 0,08$). Ennenaikaisesti syntyneistä 95,7 % oli saanut antenataalisen kortikosteroidihoidon ja 37,2 % hoidon saaneista syntyi täysiaikaisena.

Ennenaikaisesti syntyneille (< h34⁺⁰) annetuista antenataalisista kortikosteroidihoidoista noin neljännes (27 %) ei osunut optimaaliseen aikaikkunaan. Kaikista annetuista antenataalisista kortikosteroidihoidoista jopa 71 %:lla hoidon ajoitus epäonnistui. Jatkotutkimuksissa pyritään tarkemmin selvittämään hoidon epäonnistuneen ajoituksen syitä.

Avainsanat: antenataalinen kortikosteroidihoito, ennenaikainen synnytys

Sisällysluettelo

1	Johdanto	4
2	Kirjallisuuskatsaus	5
2.1	Ennenaikaisen synnytyksen epidemiologia ja etiologia	5
2.2	Ennenaikaisen synnytyksen ennustaminen ja riskin arviointi	5
2.3	Uhkaavan ennenaikaisen synnytyksen hoito	7
2.4	Antenataalisen kortikosteroidihoidon pitkäaikaisvaikutukset	8
3	Tutkimuksen tavoitteet	9
4	Aineisto ja menetelmät	10
4.1	Aineisto	10
4.1.1	Ensisijaiset päätemuuttujat	11
4.1.2	Toissijaiset muuttujat	11
4.2	Tilastollinen analyysi	12
5	Tulokset	14
5.1	Kortikosteroidihoitojen ajoitus	19
5.2	Kliinisten muuttujien vertailu onnistuneen ja epäonnistuneen kortikosteroidihoidon ryhmien välillä	20
6	Päätelmät	22
6.1	Tulosten kliininen merkitys	25
6.2	Tutkimuksen heikkoudet ja vahvuudet	26
6.3	Yhteenveto	27
	Lähteet	28

1 Johdanto

Ennenaikaiseksi synnytykseksi määritellään raskausviikoilla 22^{+0} – 36^{+6} tapahtuneet synnytykset, joissa lapsen syntymäpaino on vähintään 500 g. Tämä määritelmä voidaan jaotella edelleen hieman ennenaikaisiin ($h34^{+0}$ – $h36^{+6}$), kohtalaisen ennenaikaisiin ($h32^{+0}$ – $h33^{+6}$), hyvin ennenaikaisiin ($h28^{+0}$ – $h31^{+6}$) ja erittäin ennenaikaisiin (alle $h28^{+0}$) synnytyksiin¹. Raskauden kesto syntymähetkellä on merkittävin ennenaikaisesti syntyneen lapsen ennustetekijä².

Maailmanlaajuisesti ennenaikainen synnytys on yleisin kuolinsyy alle 5-vuotiailla lapsilla, ja ennenaikaisen syntymän vuoksi yli miljoona lasta kuolee vuosittain ennen viidettä ikävuottaan³. Ennenaikaisesti syntyneillä lapsilla on myös kohonnut riski lyhyen aikavälin komplikaatioille, kuten hengitysvaikeusoireyhtymälle, bronkopulmonaaliselle dysplasialle, nekrotisoivalle enterokoliitille, avoimelle valtimotiehyelle, intraventrikulaariselle verenvuodolle, retinopatialle, sepsikselle ja apneoilta⁴. Heillä on myös enemmän pitkäaikaissairastuvuutta, esimerkiksi CP-vammaa, aistivammoja, oppimisvaikeuksia ja tarkkaavaisuushäiriöitä, kuin täysiaikaisesti syntyneillä^{4,5}.

Ennenaikaisen synnytyksen ennakoiminen on vaikeaa, mutta siihen tulisi pyrkiä. Tietyillä toimenpiteillä, kuten antenataalisella kortikosteroidihoidolla (ACS) ja magnesiumsulfaatilla voidaan parantaa ennenaikaisesti syntyvän lapsen ennustetta¹. Tässä syventävien opintojen opinnäytetyössä tarkastellaan Tyksissä vuosina 2019–2022 annettuja antenataalisia kortikosteroidihoitoja ja niiden osumista optimaaliseen aikaikkunaan (1–7 päivää ennen synnytystä).

2 Kirjallisuuskatsaus

2.1 Ennenaikaisen synnytyksen epidemiologia ja etiologia

Suomessa vuonna 2021 tapahtuneista synnytyksistä noin 5,2 % oli ennenaikaisia⁶, mikä on yksi pienimmistä esiintyvyyksistä Euroopassa⁷. Maailmanlaajuisesti ennenaikaisten synnytysten osuus kaikista synnytyksistä on noin 11 % tarkoittaen vuosittain noin 15 miljoonaa ennenaikaisesti syntyvää lasta³. Näistä suurin osa (noin 67–75 %) on hieman ennenaikaisia synnytyksiä (h34⁺⁰–36⁺⁶)⁸.

Ennenaikaiset synnytykset voidaan jakaa spontaaneihin ja iatrogeenisiin. Spontaanit synnytykset kattavat noin kaksi kolmesta ennenaikaisesta synnytyksestä⁹. Ne voivat alkaa joko ennenaikaisella spontaanilla lapsiveden menolla (pPROM) tai supistuksilla ja kohdunsuun ennenaikaisella kypsymisellä.

Iatrogeenisessä eli hoitoperäisessä ennenaikaisessa synnytyksessä synnytys käynnistetään tai tehdään keisarileikkaus ennenaikaisesti sikiön tai äidin voinnin vuoksi. Iatrogeenisen ennenaikaisen synnytyksen syyt voidaan jakaa raskauskomplikaatioihin (pre-eklampsia, verenvuoto), sikiöperäisiin syihin (sikiön kasvuhidastuma, rakennepoikkeavuus) ja äidin sairaudesta johtuviin syihin (sydänsairaus, sepsis). Jako ei ole yksiselitteinen ja ryhmien välillä on paljon päällekkäisyyttä. Iatrogeenisen ennenaikaisen synnytyksen ilmaantuvuus on lisääntynyt johtuen muun muassa ylipainon ja monisikiöraskauksien määrän lisääntymisestä¹⁰.

2.2 Ennenaikaisen synnytyksen ennustaminen ja riskin arviointi

Ennenaikainen synnytys on syndrooma; sen taustalla on useita eri mekanismeja ja tiloja, jotka ovat kehittyneet jo aiemmin, eikä ole mitään tiettyä testiä, jolla voitaisiin tarkasti todeta uhkaava ennenaikainen synnytys. Ennenaikaisen synnytyksen taustalla olevia patologisia prosesseja ovat mm. infektio, iskemia, kohdun ylivenyntyminen, kohdunkaulan sairaus, allerginen ilmiö ja endokriininen sairaus¹¹. Näin ollen myös riskitekijät ovat moninaisia. Odottavaan äitiin liittyviä riskitekijöitä ovat mm. matala sosioekonominen asema, ikä, yli- ja alipaino, masennus, geneettiset tekijät, päihteiden käyttö, inflammaatio ja infektiot⁹. Raskauteen liittyviä riskitekijöitä ennenaikaiselle synnytykselle ovat mm. monisikiöraskaus, lyhyt kohdunkaula ja verenvuoto sekä tietyt sikiön kehityshäiriöt. Aikaisempi ennenaikainen synnytys on merkittävä ennenaikaisen synnytyksen riskitekijä¹², ja varsinkin pienillä

raskausviikoilla infektioiden osuus ennenaikaisen synnytysten taustalla on korkea, jopa 25–40 %^{9,13}. Usein, noin kolmasosalla, ennenaikainen synnytys tapahtuu ilman tunnistettavia riskitekijöitä¹⁴.

Uhkaavaan ennenaikaiseen synnytykseen liittyviä oireita ovat mm. kivuliaat, säännölliset ja voimistuvat kohdun supistukset, alavatsan ja alaselän kivut, painon tunne lantiossa ja verinen tai vetinen vuoto. Jos odottavalla äidillä on edellä mainittuja oireita, hänelle tehdään ulko- ja sisätutkimus jo perusterveydenhuollossa. Kliinisenä löydöksenä uhkaavasta ennenaikaisesta synnytyksestä on kypsä kohdunkaula, jota voidaan arvioida modifioituilla Bishopin pisteillä. Myös mahdollisiin infektion merkkeihin, kuten kuume, korkea CRP ja leukosytoosi verenkuvassa, on syytä kiinnittää huomiota. Perusterveydenhuollossa tutkitaan myös virtsanäyte virtsatieinfektion, oireettoman bakteriurian, klamydian ja tippurin poissulkemiseksi¹.

Kohdunkaulan pituuden mittaaminen erikoissairaanhoidossa transvaginaalisen ultraäänen avulla auttaa arvioimaan ennenaikaisen synnytyksen todennäköisyyttä etenkin oireisilla suuren riskin potilailla. Mitä lyhyempi kohdunkaula, sitä suurempi riski ennenaikaiseen synnytykseen¹⁵. Toisaalta, jos kohdunkaulan pituus ultraäänellä mitattuna on yli 30 mm, on ennenaikaisen synnytyksen riski erittäin pieni supistuksista huolimatta.

Oireettomien, riskiryhmään kuuluvien kohdunkaulakanavan pituuden seulonta näyttäisi vähentävän ennenaikaisen synnytysten määrää¹⁶. Seulonnan tavoitteena olisi havaita ajoissa (ennen raskausviikkoa 25) ne raskaana olevat, joilla on viitteitä kohdunkaulan pitämättömyydestä. Ajoissa aloitetulla hoidolla, joko vaginaalisella progesteronilla tai tukilangalla, voidaan pienentää ennenaikaisen synnytyksen riskiä^{16,17}.

On myös tutkittu, voitaisiinko istukan iskemiaa kuvaavia merkkiaineita (sFlt-1 ja PIGF) hyödyntää ennenaikaisen synnytyksen ennustamisessa. sFlt-1 on verisuoniendoteelikasvutekijän liukoinen reseptori ja PIGF on istukkakasvutekijä. Näiden merkkiaineiden pitoisuudet verenkierrossa muuttuvat istukan iskeemisissä sairauksissa¹⁸. Odottavan äidin seerumin sFlt-1/PIGF-suhteen on todettu tietyissä tapauksissa nousevan lähempänä synnytystä. Tätä suhdetta voitaisiin hyödyntää erottamaan ne äidit, joita uhkaa ennenaikainen synnytys, ja täten parantaa kortisonihoidon osuvuutta^{19,20}. Tämä menetelmä ei kuitenkaan ole vielä kliinisessä käytössä.

Ennenaikainen lapsivedenmeno liittyy 30–40 %:iin ennenaikaisista synnytyksistä²¹ ja sen diagnoosi on yleensä kliininen. Jos tällaista epäillään, tulee potilas lähettää päivystyksellisesti erikoissairaanhoidon. Synnytyssairaalassa hyvään hoitokäytäntöön kuuluu diagnoosin varmistaminen pikatestillä emättimestä otetusta pumpulitikkunäytteestä²². Suomessa käytössä olevat biokemialliset pikatestit perustuvat insuliinin kaltaisen kasvutekijän sitojaaproteiini 1:n fosforyloituneen muodon (pHIGFBP-1:n) ja istukan alfa₁-immunoglobuliinin (PAMG-1:n) osoittamiseen.

2.3 Uhkaavan ennenaikaisen synnytyksen hoito

Tilanteessa, jossa ennenaikainen synnytys uhkaa ja raskausviikkoja on alle 34⁺⁰–35⁺⁰, raskaana olevalle annetaan kortikosteroidihoito. Tämä viikkoraja ei ole täysin ehdoton, ja hoito voidaan antaa myös myöhemmin, raskausviikolle 36⁺⁶ asti. Alarajaa ei ole määriteltynä, mutta kortikosteroidihoito annetaan aikaisintaan silloin, kun erittäin ennenaikaisesti (<24⁺⁰) syntyvällä keskosella on mahdollisuudet selvitä, ja häntä hoidetaan syntymän jälkeen aktiivisesti. Suomessa suositellaan annettavaksi 12 mg beetametasonia kahdesti 24 tunnin välein lihaksensisäisesti. Hoito voidaan tarvittaessa toistaa aikaisintaan 7 vuorokautta ensimmäisen hoitokerran jälkeen, jos arvioidaan synnytyksen olevan todennäköinen 1–7 vuorokauden kuluessa hoidosta¹. Ennenaikaisesti syntyneellä lapsella hoidon toiston ei ole todettu lisäävän pitkäaikaisten haittojen riskiä²³, mutta sillä saattaa olla negatiivinen vaikutus sikiön ja istukan kasvuun^{24,25}.

Kortikosteroidihoidon on todettu ehkäisevän ennenaikaisesti syntyvien lasten perinataali- ja neonataalikuolemia, hengitysvaikeusoireyhtymää, nekrotisoivaa enterokoliittia ja intraventrikulaarista verenvuotoa²⁶. Kortikosteroidihoito on tehokkainta, kun se annetaan 1–7 vuorokautta ennen synnytystä^{27,28}. Hoidosta saattaa olla hyötyä myös, vaikka se annettaisiin vain muutamia tunteja ennen synnytystä²⁹. Ennenaikaista synnytystä on kuitenkin vaikea ennustaa, ja vain noin 20–40 % hoidoista osuu toivotulle aikavälille^{30,31}. Noin puolet hoidon saaneista synnyttää raskausviikolla 35 tai myöhemmin^{32,33}.

Äidillä antenataalinen kortikosteroidihoito aiheuttaa hetkellisesti leukosytoosia sekä heikentää ohimenevästi glukoositasapainoa³⁴. Erityisesti diabetesta sairastavilla äideillä kortikosteroidihoito aiheuttaa hyperglykemiaa³⁵.

Kortikosteroidihoidon lisäksi voidaan antaa kohdun supistuksia estävä (tokolyyttinen) lääkitys, jonka tarkoituksena on lykätä ennenaikaista synnytystä sen verran, että

kortikosteroidihoito ehditään antaa. Lääkeaineina käytetään ensisijaisesti kalsiumsalpaaja nifedipiiniä, mutta myös oksitosiinireseptoriantagonisti atosibaania. Harvoin tokolyyttiseksi lääkkeeksi valitaan indometasiini sen hankalampien sivuvaikutusten vuoksi. Jos raskausviikkoja on alle 32⁺⁰, annetaan magnesiumsulfaatti-infuusio ehkäisemään sikiön CP-vammaa¹.

Ennenaikaisen lapsivedenmenon yhteydessä hoitoon yhdistetään laajakirjainen, useimmiten beetalaktaamiantibiootti, jonka tarkoituksena on pidentää vedenmenon ja syntymän välistä latenssvaihetta sekä vähentää korioamnioniitin ja vastasyntyneen infektion riskiä. Varhaisilla raskausviikoilla antibioottihoitoon yhdistetään makrolidi¹.

2.4 Antenataalisen kortikosteroidihoidon pitkäaikaisvaikutukset

Vaikka antenataalisista kortikosteroidihoidoista on hyötyä etenkin lyhyellä aikavälillä, on niihin todettu liittyvän myös pitkäaikaisia haittoja. Tämän vuoksi hoitojen oikeaa kohdentamista on syytä arvioida. Koska ennen aikaista synnytystä on vaikea ennustaa, antenataalinen kortisonihoito saatetaan antaa ns. turhaan, jos synnytys ei käynnistyäkään ennen aikaisesti.

Hoidon saaneilla, täysiaikaisesti syntyneillä lapsilla saattaa olla suurempi riski joutua vastasyntyneiden teho-osastolle, ja he ovat myös useammin pienipainoisia kuin samoilla raskausviikoilla syntyneet, jotka eivät ole saaneet kortisonihoitoa³⁶. Lisäksi heillä on todettu pitkäaikaisseurannassa olevan muun muassa enemmän mielenterveyden häiriöitä ja käytöshäiriöitä kuin lapsilla, jotka eivät ole saaneet kyseistä hoitoa^{33,37}. Jopa 45 % kortisonihoidon saaneista syntyy täysiaikaisena, joten vaikka vääräaikaiseen hoitoon liittyvä riskit ovat pieniä, koskevat ne suurta osaa hoidon saaneista³⁷.

Täysiaikaisesti syntyneillä myös hoitojen lukumäärä saattaa vaikuttaa haittojen esiintyvyyteen. Useamman hoitokerran saaneilla on todettu esiintyvän enemmän hermoston kehityksellisiä häiriöitä sekä neurosensorisia haittoja kuin vain yhden hoitokerran saaneilla²³. Tämän lisäksi myös ennen aikaisesti syntyneillä ja yli 7 vuorokautta ennen synnytystä hoidon saaneilla on havaittu enemmän haittoja kuin hoidon optimaaliseen aikaan saaneilla. Tässä ryhmässä on todettu suurempi kuolleisuus ja enemmän sairastavuutta, muun muassa suurentunut riski vakavalle aivovauriolle, kuin 1–7 vuorokautta ennen synnytystä hoidon saaneilla^{27,29,38}. Myös viikoilla 34⁺⁰–36⁺⁶ eli hieman ennen aikaisesti syntyneillä lapsilla kortisonialistuksen on todettu lisäävän neurokognitiivisten haittojen riskiä³⁹.

3 Tutkimuksen tavoitteet

Tutkimuksen tarkoituksena oli tarkastella Turun yliopistollisessa keskussairaalassa vuosina 2019–2022 annettujen antenataalisten kortikosteroidihoitojen ajoitusta. Pääasiallisena tavoitteena oli selvittää, kuinka suuressa osassa ennenaikaisia synnytyksiä annettu kortikosteroidihoito on optimaalisesti ajoitettu.

Tutkimuksen muina tavoitteina oli kartoittaa:

- 1) Kuinka suuri osa hoidon saaneista synnyttää täysiaikaisena (viikon 36⁺⁶ jälkeen)?
- 2) Kuinka suuri osa viikolla 33⁺⁶ tai aiemmin syntyneistä on saanut kortikosteroidihoidon?
- 3) Eroavatko ne raskaudet, joissa kortikosteroidihoidon ajoitus on onnistunut raskauksista, joissa ajoitus on epäonnistunut?

4 Aineisto ja menetelmät

4.1 Aineisto

Tämä retrospektiivinen tutkimus koostui vuosina 2019–2022 Tyksissä ennenaikaisesti synnyttäneistä, joille annettiin antenataalinen kortikosteroidihoito. Tiedot annetuista kortikosteroidihoidoista (Celeston Chronodose, N.V. Organon, Alankomaat) haettiin Tyksin äitiyshuollon iPana-sovelluksesta (CSAM Health Group, Oslo, Norja) sekä Tyksin sähköisestä potilastietojärjestelmästä (OMNI360, CGI Inc., Montreal, Canada). Raskauksia koskevat tiedot haettiin äitiyshuollon sovelluksesta. Haku rajattiin kansallisen ennenaikaisen synnytyksen hoitosuosituksen¹ julkaisemisen ja tutkimuksen aloittamisen välille, jolloin se kattoi kalenterivuosina 2019–2022 Tyksissä kirjatut synnytykset. Tutkimukselle on saatu Varhan tutkimuslupa (2024-2072-OP).

Tutkimuksen poissulkukriteereinä olivat 1) tuntematon raskauden kesto syntymähetkellä sekä 2) kuolleena syntyneet (mukaan lukien monisikiöraskaudet, joissa vähintään yksi lapsi oli syntynyt elottomana). Käytössä olevasta datasta ei suoraan käynyt ilmi, oliko lapsi syntynyt elossa, joten kuolleena syntyneeksi katsottiin, mikäli lapsen Apgar-pisteet olivat yhden minuutin kohdalla tasan nolla, viiden ja kymmenen minuutin kohdalla joko nolla tai ne puuttuivat ja napasuonista mitattu pH oli alle 7. Näin määriteltynä, kohtukuolemien osuuksiksi vuosina 2019–2022 saatiin 3,1 %, 2,8 %, 1,7 % ja 1,3 %. Nämä vastasivat THL:lle raportoituja lukuja⁴⁰ joten arviota voidaan pitää riittävän luotettavana.

Tuntien tarkkuudella olevat tiedot kortikosteroidihoidon antamisajankohdasta oli saatavilla vain osasta potilaita. Koska SMFM määrittelee onnistuneen hoidon rajaksi vähintään 6 tuntia³¹, eikä tämän toteutuminen ollut luotettavasti arvioitavissa tässä aineistossa, suljettiin aineistosta pois kaikki ne, jotka olivat saaneet kortikosteroidihoidon saman kalenterivuorokauden aikana kuin synnyttivät.

Aineistosta poissuljettiin myös raskausviikolla 37⁺⁰ tai sen jälkeen annetut kortikosteroidihoidot todennäköisinä virhekirjauksina.

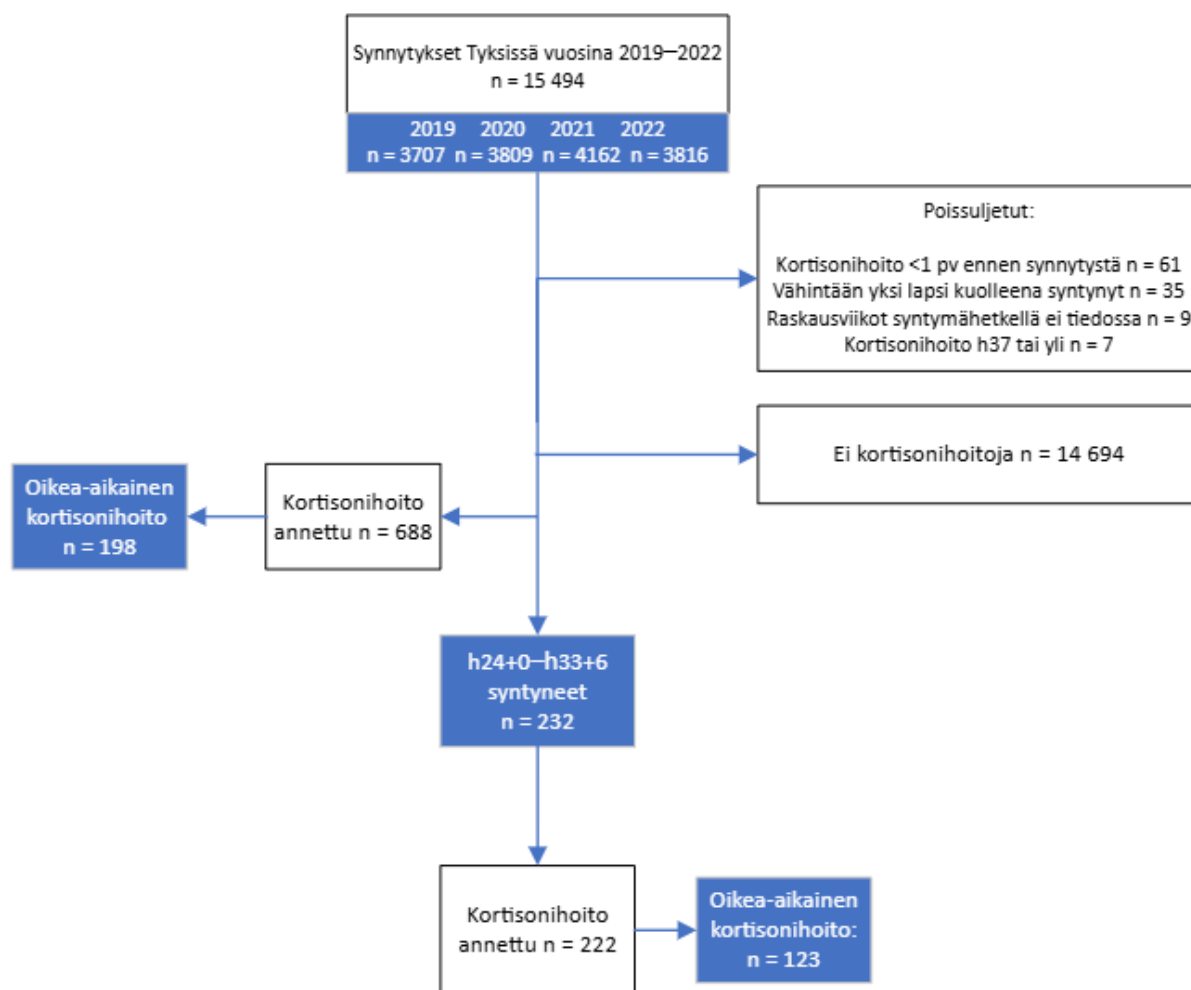
Onnistuneiden kortikosteroidihoitojen osuuksien laskemiseksi äitiyshuollon sovelluksen tilastoista haettiin tiedot ennen aikaisten synnytysten lukumääristä vuosilta 2019–2022 käyttäen samoja poissulkukriteereitä (tuntematon raskauden kesto syntymähetkellä sekä kohtukuolema) kuin edellä.

4.1.1 Ensisijaiset päätemuuttajat

Tutkimuksessa sovellettiin Society for Maternal-Fetal Medicinen (SMFM) vuonna 2022 julkaisemaa laatumittaria, joka kuvastaa sitä, kuinka moni enneaikaisesti syntyneistä on saanut kortisonihoidon oikea-aikaisesti³¹. Ensisijainen päätemuuttuja oli onnistuneiden kortikosteroidihoitojen osuus kaikista enneaikaisista synnytyksistä. Optimaaliseksi antoajankohdaksi määriteltiin kirjallisuuden perusteella kaksi eri ajankohtaa: 1–7 vuorokautta ennen syntymää ja 3–7 vuorokautta⁴¹ ennen syntymää, kortisonikuurin ensimmäisestä annoksesta laskien. Epäonnistuneeksi antoajankohdaksi määriteltiin vähintään 8 vuorokautta ennen synnytystä annetut kortisonihoidot. Alle 1 vuorokautta ennen syntymää (saman kalenterivuorokauden aikana) annetut hoidot suljettiin pois tarkastelusta edellä mainituista syistä. Monikkoraskauksissa synnytys laskettiin yhdeksi tapahtumaksi SMFM-mittarin mukaisesti³¹.

4.1.2 Toissijaiset muuttajat

Äitiyshuollon sovelluksesta haettiin raskautta ja synnytystä koskevat tiedot. Äitiin liittyviä muuttujia olivat ikä, BMI ja paino alkuraskaudesta, graviditeetti ja pariteetti. Lapseen liittyviä muuttujia olivat syntymäpaino, napasuonien pH:t, sukupuoli, raskauden kesto syntymähetkellä, Apgar-pisteet yhden, viiden ja kymmenen minuutin kohdalla, sukupuoleen ja raskauden keston suhteutettu syntymäpaino, sikiöiden lukumäärä, syntymävuosi sekä kortisonihoitojen lukumäärä.



Kuva 1: tutkimuksen aineisto

4.2 Tilastollinen analyysi

Normaalijakautuneista numeerisista muuttujista on ilmoitettu keskiarvo ja keskihajonta, ei-normaalisti jakautuneista sen sijaan mediaani ja ensimmäinen ja kolmas kvartiili.

Kategorisista muuttujista on ilmoitettu lukumäärä ja prosenttiosuus.

Muuttujien jakauman normaaliutta tarkasteltiin visuaalisesti histogrammeihin sekä Shapiro-Wilkin testin avulla. Ryhmien väliset vertailut tehtiin käyttämällä t-testiä (normaalisti jakautuneet muuttujat) tai Mann-Whitney U -testiä (ei-normaalisti jakautuneet muuttujat). Kategoristen muuttujien vertailuun käytettiin Chin neliö -testiä tai Fisherin testiä. Niille myös laskettiin vetosuhteet ja niiden 95 %:n luottamusvälit.

Analyysi on luonteeltaan kartoittava, eikä ennakoivaa voima-analyysiä tehty. Tilastollisen merkitsevyyden rajana pidettiin p-arvoa alle 0,05.

Tulosten analysointiin käytettiin SPSS tilasto-ohjelmaa (versio 29, IBM SPSS Statistics).

Mediaanien erotuksille luottamusvälit laskettiin R-tilasto-ohjelmalla (versio 4.3.2). Ne laskettiin uusio-otanta –menetelmällä, käyttäen 5000 toistoa.

5 Tulokset

Tiedot saatiin yhteensä 15 494 synnytyksestä (KUVA 1). 14 694 synnytyksessä ei annettu kortisonihoitoa. Vähintään yksi lapsista syntyi elottomana 35 synnytyksessä. Kortisonin antointervalli oli alle yksi päivää 61 synnytyksessä ja seitsemässä synnytyksessä hoito oli annettu raskausviikolla 37⁺⁰ tai sen jälkeen. Poissuljettujen tapausten jälkeen tarkasteluun jäi yhteensä 688 synnytystä ja 772 syntynyttä lasta, joille oli annettu antenataalinen kortisonihoito. Heistä raskausviikoilla 24⁺⁰–33⁺⁶ synnyttäneitä oli 232.

Aineisto on kuvattuna taulukoissa 1 ja 2. Synnytykset on jaettu kolmeen ryhmään kortisonihoidon osuvuuden mukaan. Onnistuneet hoidot ovat jaettuna kahteen eri ryhmään (1–7 ja 3–7 vrk), jotka sisältävät osittain samoja synnyttäjiä. Hoidon onnistumisessa on näissä analyyseissä huomioitu vain ensimmäinen hoitokerta.

Taulukko 1: Aineiston kuvaus – antenataalimuuttajat

	Kaikki n = 772 lasta, 688 synnytystä	Onnistunut I 1–7 vrk n = 218 lasta, 198 synnytystä	Onnistunut II 3–7 vrk n = 126 lasta, 117 synnytystä	Epäonnistunut ≥ 8 vrk n = 554 lasta, 490 synnytystä	p-arvo I vs. epäonnis. II vs. epäonnis.	I vs. epäonnis. II vs. epäonnis.
Ikä (vuotta)	30,8 ± 5,4 n = 688	31,6 ± 5,2 n = 198	31,7 ± 5,0 n = 117	30,5 ± 5,4 n = 490	0,023 0,042	1,02 (0,14–1,91) ** 1,12 (0,04–2,19) **
Paino (kg)	69 [60; 82] n = 681	73 [60; 86] n = 196	73 [60; 86] n = 115	68 [60; 81] n = 485	0,030 0,073	5,0 (1,0–8,5) *** 5,0 (1,0–10) ***
BMI (kg/m²)	25,1 [22,0; 30,4] n = 680	26,4 [22,5; 32,0] n = 195	26,8 [22,0; 32,4] n = 115	24,5 [21,8; 29,7] n = 485	0,008 0,035	1,9 (0,6–2,9) *** 2,3 (0,4–3,6) ***
< 18,5 kg/m ²	18 (2,6 %)	6 (3,1 %)	5 (4,3 %)	12 (2,5 %)	0,059 0,050	
18,5–25 kg/m ²	317 (46,6 %)	73 (37,4 %)	41 (35,7 %)	244 (50,3 %)		
25–30 kg/m ²	163 (24,0 %)	50 (25,6 %)	27 (23,5 %)	113 (23,3 %)		
30–35 kg/m ²	111 (16,3 %)	41 (21,0 %)	25 (21,7 %)	70 (14,4 %)		
35–40 kg/m ²	44 (6,3 %)	15 (7,7 %)	11 (9,6 %)	28 (5,8 %)		
> 40 kg/m ²	28 (4,1 %)	10 (5,1 %)	6 (5,2 %)	18 (3,7 %)		
Ensi-synnyttäjiiä (n)	353 (51,3 %) n = 688	101 (51,0 %) n = 198	54 (46,2 %) n = 117	252 (51,4 %) n = 490	0,92 0,31	1,0 (0,7–1,4) * 1,2 (0,8–1,9) *
Synnytyksen kalenterivuosi	n = 688	n = 198	n = 117	n = 490	0,55 0,26	
2019	182 (26,5 %)	52 (26,3 %)	31 (26,5 %)	130 (26,5 %)		
2020	191 (27,8 %)	57 (28,8 %)	38 (32,5 %)	134 (27,3 %)		
2021	166 (24,0 %)	41 (20,7 %)	20 (17,1 %)	124 (25,3 %)		
2022	150 (21,8 %)	48 (24,2 %)	28 (23,9 %)	102 (20,8 %)		

Sukupuoli	n = 772	n = 218	n = 126	n = 554	0,064 0,007	1,3 (1,0–1,9) * 1,7 (1,2–2,6) *
Tyttö	356 (46,1 %)	89 (40,8 %)	44 (34,9 %)	267 (48,2 %)		
Sikiöiden määrä	n = 688	n = 198	n = 117	n = 490	0,45 0,24	
Yksi	606 (88,1 %)	178 (89,9 %)	108 (92,3 %)	428 (87,3 %)		
Kaksi	80 (11,6 %)	20 (10,1 %)	9 (7,7 %)	60 (12,2 %)		
Kolme	2 (0,3 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (0,4 %)		

Ryhmäkohtaiset muuttajat ovat annettuna joko muodossa n (%), keskiarvo \pm SD tai mediaani [kvartiiliväli].

* OR (kategoriset muuttajat) ja sen 95 %:n luottamusvälit.

** Keskimääräinen ero (normaalisti jakautunut jatkuva muuttuja) ja sen 95 %:n luottamusvälit.

*** Mediaanien erotus (ei-normaalisti jakautuneet jatkuvat muuttajat) ja sen 95 %:n luottamusvälit. Laskettu uusio-otanta-menetelmällä.

Taulukko 2: Aineiston kuvaus – neonataalimuuttujat

	Kaikki n = 772 lasta, 688 synnytystä	Onnistunut I 1–7 vrk n = 218 lasta, 198 synnytystä	Onnistunut II 3–7 vrk n = 126 lasta, 117 synnytystä	Epäonnistunut ≥ 8 vrk n = 554 lasta, 490 synnytystä	p-arvo I vs. epäonnis. II vs. epäonnis.	I vs. epäonnis. II vs. epäonnis.
Raskausviikot syntymähetkellä (viikkoa)	35,4 [32,6; 38,1] n = 688	32,9 [30,7; 34,6] n = 198	32,7 [30,9; 34,7] n = 117	37,0 [34,7; 39,0] n = 490	< 0,001 < 0,001	-4,1 (-4,9; -3,3) *** -4,3 (-3,3; -4,9) ***
< h24 ⁺⁰	7 (1,0 %)	5 (2,5 %)	3 (2,6 %)	2 (0,4 %)		
h24 ⁺⁰ – h33 ⁺⁶	222 (32,3 %)	123 (62,1 %)	72 (61,5 %)	99 (20,2 %)		
h34 ⁺⁰ – h36 ⁺⁶	203 (29,5 %)	68 (34,3 %)	41 (35,0 %)	135 (27,6 %)		
≥ h37 ⁺⁰	256 (37,2 %)	2 (1,0 %)	1 (0,9 %)	254 (51,8 %)		
Synnytystapa (n)	n = 772	n = 218	n = 126	n = 554	< 0,001 0,001	
Alatiesynnytys	377 (48,8 %)	88 (40,4 %)	52 (41,3 %)	289 (52,2 %)		
Elektiivinen sektio	141 (18,3 %)	30 (13,8 %)	20 (15,9 %)	111 (20,0 %)		
Kiireellinen sektio	194 (25,1 %)	87 (39,9 %)	46 (36,5 %)	107 (19,3 %)		
Hätäsektio	14 (1,8 %)	1 (0,5 %)	1 (0,8 %)	13 (2,3 %)		
Imukuppisynnytys	34 (4,4 %)	5 (2,3 %)	4 (3,2 %)	29 (5,2 %)		
Perätilan ulosautto	12 (1,6 %)	7 (3,2 %)	3 (2,4 %)	5 (0,9 %)		
Syntymäpaino kaikki (g)	2490 [1760; 3200] n = 772	1940 [1270; 2310] n = 218	1910 [1220; 2380] n = 126	2860 [2100; 3340] n = 554	< 0,001 < 0,001	-920 (-1130; -770) *** -950 (-1270; -720) ***
Syntymäpaino, yksikköraskaudet (g)	2710 [1800; 3330] n = 606	1910 [1220; 2310] n = 178	1760 [1210; 2370] n = 108	3050 [2300; 3530] n = 428	< 0,001 < 0,001	-1150 (-1440; -990) *** -1300 (-1550; -980) ***

Suhteellinen syntymäpaino SD (n)	n = 769	n = 216	n = 125	n = 554	0,56 0,28	
≤ -2	73 (9,5 %)	23 (10,6 %)	16 (12,8 %)	50 (9,0 %)		
-2–2	647 (84,1 %)	176 (81,9 %)	99 (79,2 %)	471 (85,0 %)		
≥ 2	49 (6,4 %)	16 (7,4 %)	10 (8,0 %)	33 (6,0 %)		
Kuurien määrä (n)	n = 688	n = 198	n = 117	n = 490	< 0,001 < 0,001	
Yksi	521 (75,7 %)	197 (99,5 %)	116 (99,1 %)	324 (66,1 %)		
Kaksi	160 (23,3 %)	1 (0,5 %)	1 (0,9 %)	159 (32,4 %)		
Kolme	7 (1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	7 (1,4 %)		
Raskausviikot ACS-hoidon hetkellä (viikkoa)	31,4 [28,1; 33,4] n = 688	32,4 [30,2; 34,1] n = 198	32,1 [30,1; 34,0] n = 117	31,0 [27,4; 33,1] n = 490	< 0,001 < 0,001	1,4 (0,6–2,3) * 1,1 (0,4–2,3) *

Ryhmäkohtaiset muuttujat ovat annettuna joko muodossa n (%), keskiarvo ± SD tai mediaani [kvartiiliväli].

* OR (kategoriset muuttujat) ja sen 95 %:n luottamusvälit.

** Keskimääräinen ero (normaalisti jakautunut jatkuva muuttuja) ja sen 95 %:n luottamusvälit.

*** Mediaanien erotus (ei-normaalisti jakautuneet jatkuvat muuttujat) ja sen 95 %:n luottamusvälit. Laskettu uusio-otanta–menetelmällä.

5.1 Kortikosteroidihoitojen ajoitus

Taulukoissa 3 ja 4 esitetään tutkimuksen päätulokset raskausviikoittain ja synnytysvuosittain SMFM:n laatumittaria soveltaen: raskausviikoilla 24^{+0} – 33^{+6} syntyneistä se prosenttiosuus, joka sai kortisonihoidon oikea-aikaisesti (1–7 vuorokautta ennen synnytystä). SMFM suosittaa onnistuneeksi aikaikkunaksi 6–168 tuntia ennen synnytystä, mutta tutkimuksen aineistosta ei voitu luotettavasti määrittää aikoja tunnin tarkkuudella. Taulukossa 3 osuudet on laskettu SMFM:n suositusten mukaan, eli ottaen huomioon myös ensimmäisen uusintahoidon ajoituksen onnistuminen. Taulukossa 3 kuvataan, kuinka suuri osa ensimmäisestä tai uusitusta hoidosta oli oikea-aikaista. Taulukossa 4 hoidon ajoitus on määritelty onnistuneeksi vain, jos ensimmäinen varsinainen kortisoniannos on osunut optimaaliseen aikaikkunaan. Ennen raskausviikkoa 24^{+0} tapahtuneet synnytykset on jätetty näistä taulukoista pois.

Vuonna 2019 kortisonihoito annettiin oikea-aikaisesti 84 %:lle, vuonna 2020 taas 75 %:lle ja vuosina 2021 ja 2022 edelleen 67 %:lle (Taulukko 3). Samansuuntainen kehitys nähdään, kun huomioidaan vain ensimmäisen kortisonihoitokerran oikea-aikaisuus, vuonna 2019 hoidoista onnistui 64 % ja vuonna 2022 taas 54 %. Pienillä raskausviikoilla hoitojen osuvuus vaihteli 20 %:sta 100 %:iin, mutta tapahtumia oli määrällisesti vähän (2–5).

Huomionarvoista on se, että viikoilla 24^{+0} – 33^{+6} synnyttäneistä ($n = 232$) 222 (95,7 %) sai kortikosteroidihoidon. Raskausviikolla $h33^{+6}$ tai tätä aiemmin syntyneistä 96,1 % sai kortikosteroidihoidon.

Kaikista annetuista kortikosteroidihoidoista 198 (28,8 %) osui 1–7 vrk ja 117 (17,0 %) 3–7 vrk aikaikkunaan. Kaikista kortikosteroidihoidon saaneista 37,2 % synnytti täysiaikaisena ($\geq h37^{+0}$). Heistä lähes kaikilla hoidon ajoitus epäonnistui.

Taulukko 3: Antenataalisten kortikosteroidihoitojen osuminen optimaaliseen aikaikkunaan ennenaikaisesti (h24⁺⁰-h33⁺⁶) syntyneillä, SMFM suositusten mukaisesti laskettuna eli ottaen huomioon myös ensimmäisen uusintahoidon onnistuminen

	2019	2020	2021	2022	Yhteensä
h24⁺⁰-h25⁺⁶	100 % n = 3/3	50 % n = 1/2	80 % n = 4/5	20 % n = 1/5	60 % n = 9/15
h26⁺⁰-h29⁺⁶	88 % n = 14/16	72 % n = 13/18	53 % n = 8/15	67 % n = 4/6	71 % n = 39/55
h30⁺⁰-h33⁺⁶	81 % n = 25/31	78 % n = 28/36	71 % n = 25/35	74 % n = 28/38	76 % n = 106/140
Yhteensä (h24⁺⁰-h33⁺⁶)	84 % n = 42/50	75 % n = 42/56	67 % n = 37/55	67 % n = 33/49	73 % n = 154/210

Taulukko 4: Antenataalisten kortikosteroidihoitojen osuminen optimaaliseen aikaikkunaan ennenaikaisesti (h24⁺⁰-h33⁺⁶) syntyneillä huomioiden vain ensimmäinen kortisonihoito

	2019	2020	2021	2022	Yhteensä
h24⁺⁰-h25⁺⁶	67 % n = 2/3	50 % n = 1/2	60 % n = 3/5	20 % n = 1/5	47 % n = 7/15
h26⁺⁰-h29⁺⁶	56 % n = 9/16	53 % n = 10/19	39 % n = 7/18	40 % n = 4/10	48 % n = 30/63
h30⁺⁰-h33⁺⁶	64 % n = 21/33	54 % n = 22/41	46 % n = 18/39	61 % n = 25/41	56 % n = 86/154
Yhteensä (h24⁺⁰-h33⁺⁶)	62 % n = 32/52	53 % n = 33/62	45 % n = 28/62	54 % n = 30/56	53 % n = 123/232

5.2 Kliinisten muuttujien vertailu onnistuneen ja epäonnistuneen kortikosteroidihoidon ryhmien välillä

Synnyttäjien keski-ikä oli 30,8 vuotta (keskihajonta 5,4). Onnistuneen ajoituksen ryhmässä keski-ikä oli korkeampi kuin epäonnistuneen ajoituksen ryhmässä (31,6 ja 31,7 vuotta vs. 30,5 vuotta, $p = 0,023$ ja $p = 0,042$).

Kaikkien synnyttäjien mediaanipaino oli 69 kg. Onnistuneen ajoituksen ryhmässä mediaanipaino oli 73 kg, kun taas epäonnistuneen ajoituksen ryhmässä 68 kg. Ero mediaanipainoissa oli tilastollisesti merkitsevä ($p = 0,03$) vain onnistunut I-ryhmän osalta. Alkuraskauden BMI oli korkeampi niillä odottajilla, joilla kortisonihoidon ajoitus onnistui määritelmän I (26,4 kg/m², $p = 0,08$) tai määritelmän II (26,8 kg/m², $p = 0,035$) mukaan verrattuna niihin, joilla ajoitus epäonnistui (24,5 kg/m²).

Ensisynnyttäjiä aineistossa oli 51,3 %, eikä ajoitusten onnistuminen eronnut merkittävästi ryhmien välillä (51,0 % ja 46,2 % vs. 51,4 %).

Epäonnistuneen ajoituksen ryhmässä oli enemmän alatiesynnytyksiä (40,4 % ja 41,3 % vs. 52,2 %, $p = 0,001$) ja vähemmän kiireellisiä sektioita (39,9 % ja 36,5 % vs. 19,3 %, $p = 0,001$) kuin onnistuneen ajoituksen ryhmissä.

Mediaanisyntymäpaino koko aineistossa oli 2490 g. Syntymäpaino oli alhaisempi onnistuneen ajoituksen ryhmissä (1940 g ja 1910 g) kuin epäonnistuneen ajoituksen ryhmässä (2860 g, $p < 0,001$). Suhteellinen syntymäpaino ei eronnut merkittävästi ryhmien välillä ja $-2 - +2$ SD välille osui yhteensä 84,1 % syntyneistä lapsista.

Onnistuneen hoidon saaneet syntyivät aikaisemmilla raskausviikoilla (h32,9 ja h32,7) kuin he, joilla hoito ei ollut osunut optimaaliseen aikaikkunaan (h37,0, $p < 0,001$). Epäonnistuneen ajoituksen ryhmä oli saanut hoidon keskimäärin varhaisemmilla viikoilla (h31,0) kuin onnistuneen ajoituksen ryhmät (h32,4 ja h32,1, $p < 0,001$).

6 Päätelmät

Tämän syventävien opintojen opinnäytetyön tarkoituksena oli tarkastella Turun yliopistollisessa keskussairaalassa annettujen antenataalisten kortikosteroidihoitojen ajoitusta vuosina 2019–2022. Vaikka lähes kaikki viikoilla 24⁺⁰–33⁺⁶ synnyttäneet saivat kortisonihoidon, on hoitojen osuvuus huonontunut tarkasteltavien vuosien aikana. Vuonna 2019 ennenaikaisesti syntyneistä 84 % sai optimaalisesti ajoitetun kortikosteroidihoidon ja vuonna 2022 enää 67 %, kun otetaan huomioon myös ensimmäinen uusintahoitto. Kun otetaan huomioon vain ensimmäinen hoitokerta, osuvuus oli vielä huonompi (57 % vuonna 2022). Kaikista annetuista kortikosteroidihoidoista hieman yli neljännes (28,8 %) ajoittui 1–7 vrk synnytystä edeltävästi.

Muissa tutkimuksissa antenataalinen kortikosteroidihoito on annosteltu optimaalisesti 15 %–58 % tapauksista^{42–52} (taulukko 5). Osassa tutkimuksia on tutkittu sitä osuutta ennenaikaisesti syntyneistä, joka on saanut oikea-aikaisen kortikosteroidihoidon (32,4 %–58 %)^{43,45–47,51} ja osassa sitä, kuinka suuri osa kaikista kortikosteroidihoidoista on osunut optimaaliseen aikaikkunaan (15,2 %–34 %)^{42,44,48–50}. Aiemman kirjallisuuden perusteella äidistä johtuvien syiden takia annetut hoidot olivat osuvuudeltaan parhaimpia^{43,44,47}. Pre-eklampsia ja pPROM hoidon indikaatioina johtivat useimmin optimaaliseen aikaan annettuun hoitoon^{42,44,45,49,51,52}.

Tässä opinnäytetyössä saadut tulokset antenataalisen kortikosteroidihoidon osumisesta optimaaliseen aikaikkunaan ovat samaa luokkaa kuin muissa aihetta tarkastelleissa tutkimuksissa, joissa otettiin huomioon vain ennenaikaiset synnytykset. Pienet erot tuloksissa saattavat selittyä erilaisilla hoitokäytännöillä maiden välillä. Myös tutkimuspopulaatiot ja poissulkukriteerit ovat olleet osittain erilaisia. Ennenaikaisen synnytyksen syy voi selittää osan eroista. Adams ja kumppanit julkaisivat vuonna 2015 kaksi tutkimusta^{42,43}, joista toisessa tarkasteltiin vain iatrogenisia ennenaikaisia synnytyksiä ja toisessa vain spontaaneja synnytyksiä. Iatrogenisissa synnytyksissä kortisonihoitojen osuvuus oli huomattavasti parempi kuin spontaaneissa (48,2 % vs. 20 %). Omassa tutkimuksessamme ei eroteltu iatrogenisia ja spontaaneja synnytyksiä ja hoidon osuvuus oli parempi kuin edellä mainituissa tutkimuksissa. Myös se, onko tutkimuksissa otettu huomioon vain ensimmäinen hoitokerta vai myös uusintahoitto, vaikuttanee tuloksiin. Tutkimukset eroavat myös optimaalisen aikaikkunan määrittelyssä.

Omassa tutkimuksessaamme käytimme SMFM:n julkaisemaa laatumittaria³¹. Tämän mittarin käytöstä ei ole tietääksemme julkaistu muita tutkimuksia, mikä tekee tulosten suorasta vertailusta vaikeaa. Emme siis tiedä, edustavatko Tyksin onnistumisprosentit kansallisesti tai kansainvälisesti tavanomaista tasoa. Se kuitenkin nähdään, että onnistumisprosentit ovat laskeneet. Syitä tälle ei voida tämän tutkimuksen perusteella sanoa. Vuonna 2021 oli enemmän synnytyksiä kuin muina vuosina, mikä on voinut vaikuttaa synnyttäjien demografiaan. Lisäksi voidaan pohtia, voisiko COVID19-pandemiolla olla vaikutusta tutkimuksen tuloksiin, sillä tutkimus ajoittuu tälle ajanjaksolle. Tällöin moni asia terveydenhuollossa muuttui ja muut hengitystieinfektiot vähenivät⁵³. Potilaat ovat saattaneet välttää päivystykseen hakeutumista, mikä on voinut vaikuttaa kortisonihoitojen antamiseen⁵⁴. Vaikka myös vaikeaa koronainfektiota hoidettiin kortisonihoidoilla, näiden potilaiden osuus synnytyksistä lienee häviävän pieni⁵⁵.

Odottajien painossa ja BMI:ssä havaittiin merkittävä ryhmien välinen ero. Kortisonihoidon ajoitus onnistui paremmin, kun odottajan paino ja BMI olivat suuremmat (73 kg vs. 68 kg, $p = 0,03$ ja $26,4 \text{ kg/m}^2$ vs. $24,5 \text{ kg/m}^2$, $p = 0,008$). BMI:n yhteyttä antenataalisen kortikosteroidihoidon osuvuuteen on aiemmissa tutkimuksissa tutkittu hyvin vähän ja vastaavaa löydöstä ei aiemmissa tutkimuksissa ole ollut. Ylipainoisilla odottajilla on kohonnut riski moniin raskauskomplikaatioihin ja useammin liitännäissairauksia. Tämä on voinut vaikuttaa hoitavan lääkärin päätökseen aloittaa kortikosteroidihoitoja tähän ryhmään kuuluville.

Yllättävää tuloksissa oli se, että synnyttäjän pariteetti ei vaikuttanut kortisonihoidon ajoituksen onnistumiseen. Aiempi enneaikainen synnytys on merkittävä riskitekijä uudelle enneaikaiselle synnytykselle¹², ja toisaalta aiempi täysiaikainen synnytys ennustaa täysiaikaista synnytystä uusissa raskauksissa. Tarkempi kortisonihoitojen antoindikaatioiden tarkastelu voisi auttaa selvittämään, miksi tieto aiemman raskauden kulusta ei näytä helpottaneen kortikosteroidihoitojen ajoittamista.

Onnistuneen kortisonihoidon saaneet synnyttivät varhaisemmilla viikoilla kuin he, joiden hoidon ajoitus epäonnistui. Monet, joiden hoidon ajoitus epäonnistui, synnyttivät vasta täysiaikaisena. Täten myös syntymäpaino oli alhaisempi onnistuneen hoidon saaneilla. Sikiön kasvuhäiriötä paremmin kuvaava suhteellinen syntymäpaino ei eronnut ryhmien välillä. Koko aineistossa sikiön kasvunhidastuma ei siis näytä vaikuttavan kortikosteroidihoidon ajoituksen onnistumiseen. Hoidon ajoituksen onnistumisessa suurin lasku oli pikkukeskosilla. Viikoilla

24⁺⁰–25⁺⁶ syntyneiden kortisonihoidon osuvuus laski 100 %:sta 20 %:iin. Yksi syy tähän voisi olla pikkukeskosten aktiivisempi hoito, jolloin kortisonihoito annetaan herkemmin kuin raskauden ollessa pidemmällä.

Taulukko 5: Aiempia tutkimuksia antenataalisen kortikosteroidihoidon osuvuudesta

Tutkimus	n	Optimaalinen ajoitus	Tulokset	Kommentteja	Sisäänottokriteerit
Adams ym., 2015 ⁴²	345	≤ 7 päivää	20 %		Kaikki h24 ⁺⁰ –h34 ⁺⁰ annetut ACS-hoidot, vain spontaanit ennenaikaiset synnytykset
Adams ym., 2015 ⁴³	193	≤ 7 päivää	48,2 %		Vain iatrogeeniset ennenaikaiset synnytykset (h24 ⁺⁰ –h34 ⁺⁰), joissa annettiin ACS-hoito
Boesveld ym., 2015 ⁴⁴	1375	≤ 7 päivää	34 %		Kaikki h24 ⁺⁰ –h32 ⁺⁰ annetut ACS-hoidot
Rottenstreich ym., 2018 ⁴⁶	424	1–7 päivää	38 %		Kaikki ennenaikaiset synnytykset (h24 ⁺⁰ –h34 ⁺⁶), joissa annettiin ACS-hoito
Frändberg ym., 2018 ⁴⁷	431	1–7 päivää	40,8 %		Kaikki ennenaikaiset synnytykset (h23 ⁺⁰ –h33 ⁺⁶), joissa annettiin ACS-hoito
Makhija ym., 2016 ⁴⁸	1356	2–7 päivää	26,5 %/ 28,5 %	Vain ensimmäinen hoito/myös ensimmäinen uusintahoito	Kaikki h24 ⁺⁰ –h33 ⁺⁶ annetut ACS-hoidot
Rottenstreich ym., 2021 ⁴⁵	188	1–7 päivää	32,4 %/ 40,4 %	Vain ensimmäinen hoito/myös ensimmäinen uusintahoito	Vain iatrogeeniset ennenaikaiset synnytykset (h24 ⁺⁰ –h34 ⁺⁰), joissa annettiin ACS-hoito
Smith ym., 2022 ⁴⁹	1261	≤ 7 päivää	31,8 %		Kaikki h23 ⁺⁰ –h33 ⁺⁶ annetut ACS-hoidot
Humbeck ym., 2023 ⁵⁰	120	1–7 päivää	20,8 %		Kaikki ACS-hoidot
Danieli-Gruber ym., 2023 ⁵¹	399	1–7 päivää	58 %		Kaikki ennenaikaiset synnytykset (h24 ⁺⁰ –h36 ⁺⁶), joissa annettiin ACS-hoito
Pauluschke-Fröhlich ym., 2024 ⁵²	1544	1–7 päivää	15,2 %/ 25,3 %	Kaikki synnytykset/ennenaikaiset synnytykset	Sairaalahoito uhkaavan ennenaikaisen synnytyksen vuoksi + ACS-hoito

6.1 Tulosten kliininen merkitys

Antenataalisen kortikosteroidihoidon hoitoprotokollat ovat muuttuneet huomattavasti viime vuosikymmenten aikana. Viime vuosituhanella annettiin vielä toistettuja hoitoja, kunnes

NICHHD Consensus Panel 2000 suositteli yksittäistä hoitoa toistettujen sijaan⁵⁶. Suositus lienee muuttanut hoitokäytäntöjä maailmanlaajuisesti.

Nykyään antenataalisen kortikosteroidihoidon saavat lähes kaikki ennenaikaisesti syntyvät. Kuitenkin, kuten tästäkin työstä nähdään, hoidon saaneiden osuus ennenaikaisesti syntyneistä ei ole riittävän tarkka hoidon laadun mittari, sillä oleellista on se, osuuko hoito optimaaliseen aikaikkunaan.

Tutkimuksen tulosten perusteella kortisonihoidon osuvuus vaikuttaa huonontuneen seurantajakson aikana. Epäonnistuneen hoidon haitat huomioiden, hoidon osuvuuteen tulisi kiinnittää enemmän huomiota kliinisessä työssä. Ennen aikaisten synnytysten hoidossa tulisi pyrkiä antamaan mahdollisimman oikea-aikaiset antenataaliset kortikosteroidihoidot ja mahdollisimman vähän turhia kortikosteroidihoitoja. Jotta toiminnan kehittäminen ja laaduntarkkailu voisi onnistua, tarvitaan konkreettisia mittareita, joilla hoidon osuvuutta voidaan seurata.

Hoito-ohjeiden tarkentaminen sekä seurannan jatkaminen ovat ensisijaisia toimia positiivisemmän kehityksen aikaansaamisessa. Tämä on tietääksemme ensimmäinen tutkimus, joka tarkastelee Tyksissä annettujen antenataalisten kortikosteroidihoitojen osuvuutta. Saamamme tiedon avulla on mahdollista parantaa nykyisiä käytäntöjämme entisestään. Tämä työ on tärkeä ja välttämätön askel, jolla pyritään mahdollistamaan Tyksissä annettujen antenataalisten kortikosteroidihoitojen kohdentuminen tulevaisuudessa yhä paremmin.

6.2 Tutkimuksen heikkoudet ja vahvuudet

Tämän tutkimuksen vahvuutena on hyvin kattava aineisto, johon lukeutuivat kaikki Tyksin alueen synnytykset vuosina 2019–2022. Tutkimus on yhden keskuksen tutkimus, minkä vuoksi aineisto on homogeenista ja käytänteet ovat olleet kaikkien potilaiden kohdalla samanlaiset. Toisaalta se vähentää tutkimuksen yleistettävyyttä. Rekisteri, josta tutkimuksen aineisto haettiin, on kattava, ja siitä puuttuvien synnytysten määrä on hyvin vähäinen.

Tämän tutkimuksen heikkouksina olivat retrospektiivinen toteutus ja rekisteridataan liittyvä epätarkkuus. Tämän takia aineisto voi sisältää mahdollisia kirjausvirheitä. Aineistosta puuttui myös tarkkuus sen suhteen, miten tiettyjä kirjauksia on tehty.

Tutkimuksessa ei selvitetty ennenaikaisen synnytyksen syitä. Tieto synnytyksen etiologiasta auttaisi arvioimaan tarkemmin, millaisissa tilanteissa antenataalisen kortisonihoidon ajoitus onnistuu ja millaisissa tilanteissa se epäonnistuu ja kartoittamaan epäonnistuneeseen ajoitukseen liittyviä tekijöitä.

6.3 Yhteenveto

Turun yliopistollisessa keskussairaalassa annettujen antenataalisten kortikosteroidihoitojen osuvuus ennenaikaisesti (< h34⁺) syntyneillä vuosien 2019–2022 aikana on laskenut 85 %:sta 67 %:iin. Syitä tälle kehitykselle ei pystytä tämän tutkimuksen perusteella sanomaan. Syynä voisi olla esimerkiksi synnyttäjien muuttunut demografia. Pariteetilla ei ollut merkitsevää vaikutusta hoidon osuuteen. Sen sijaan suurempi BMI oli yhteydessä hoidon osumiseen optimaaliseen aikaikkunaan. Tutkimuksessa sovellettiin SMFM:n julkaisemaa laatumittaria. Tämän käytöstä ei ole aiempia julkaisuja, joten tulosten suora vertaaminen ei ollut mahdollista.

Hoitotulosten seuranta esimerkiksi laatumittarien avulla on edellytys hoidon kehitykselle. Seuranta tulee jatkaa ja hoidon ajoituksen onnistumiseen liittyviä tekijöitä selvittää tarkemmalla ennen aikaisten synnytysten luokittelulla.

Lähteet

1. Ennenaikainen synnytys. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Gynekologiyhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2018 (viitattu 20.6.2023). Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi. <https://www.kaypahoito.fi/hoi50089#K1>.
2. Saigal, S. & Doyle, L. W. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. **371**, (2008).
3. Walani, S. R. Global burden of preterm birth. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* **150**, 31–33 (2020).
4. Platt, M. J. Outcomes in preterm infants. *Public Health* **128**, 399–403 (2014).
5. Moster, D., Lie, R. T. & Markestad, T. Long-term medical and social consequences of preterm birth. *N Engl J Med* **359**, 262–273 (2008).
6. THL Perinataaltilasto 2021, luettu 13.6.2023.
7. Zeitlin, J. *et al.* Preterm birth time trends in Europe: a study of 19 countries. *BJOG* **120**, 1356–1365 (2013).
8. Delnord, M. & Zeitlin, J. Epidemiology of late preterm and early term births – An international perspective. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* **24**, 3–10 (2019).
9. Goldenberg, R. L., Culhane, J. F., Iams, J. D. & Romero, R. Epidemiology and causes of preterm birth. *The Lancet* **371**, 75–84 (2008).
10. Valencia, C. M., Mol, B. W., Jacobsson, B. & Birth, the F. W. G. for P. FIGO good practice recommendations on modifiable causes of iatrogenic preterm birth. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* **155**, 8–12 (2021).
11. Romero, R. *et al.* The preterm parturition syndrome. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* **113**, 17–42 (2006).
12. Mercer, B. M. *et al.* The preterm prediction study: effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol* **181**, 1216–1221 (1999).
13. Stinson, L. F. & Payne, M. S. Infection-mediated preterm birth: Bacterial origins and avenues for intervention. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* **59**, 781–790 (2019).
14. Ferrero, D. M. *et al.* Cross-Country Individual Participant Analysis of 4.1 Million Singleton Births in 5 Countries with Very High Human Development Index Confirms

- Known Associations but Provides No Biologic Explanation for 2/3 of All Preterm Births. *PLoS One* **11**, e0162506 (2016).
15. Iams, J. D. *et al.* The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. *N Engl J Med* **334**, 567–572 (1996).
 16. Hessami, K., D’Alberti, E., Mascio, D. D. & Berghella, V. Universal cervical length screening and risk of spontaneous preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM* **6**, (2024).
 17. Coutinho, C. M. *et al.* ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in the prediction of spontaneous preterm birth. *Ultrasound in Obstet & Gyne* **60**, 435–456 (2022).
 18. Romero, R. *et al.* Toward a new taxonomy of obstetrical disease: improved performance of maternal blood biomarkers for the great obstetrical syndromes when classified according to placental pathology. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* **227**, 615.e1-615.e25 (2022).
 19. Musilova, I. *et al.* sFlt-1/PIGF ratio is associated with delivery within 7 days in women with spontaneous preterm labor. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* **230**, e38–e42 (2024).
 20. Loussert, L., Dupuis, N. & Guerby, P. Optimal antenatal corticosteroids timing in women with nonsevere preeclampsia. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* **230**, e123 (2024).
 21. Henderson, J. J., McWilliam, O. A., Newnham, J. P. & Pennell, C. E. Preterm birth aetiology 2004-2008. Maternal factors associated with three phenotypes: spontaneous preterm labour, preterm pre-labour rupture of membranes and medically indicated preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med* **25**, 642–647 (2012).
 22. Di Renzo, G. C. *et al.* Guidelines for the management of spontaneous preterm labor: identification of spontaneous preterm labor, diagnosis of preterm premature rupture of membranes, and preventive tools for preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med* **24**, 659–667 (2011).
 23. Asztalos, E. *et al.* Association between gestational age at birth, antenatal corticosteroids, and outcomes at 5 years: multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth study at 5 years of age (MACS-5). *BMC Pregnancy Childbirth* **14**, 272 (2014).
 24. Murphy, K. E. *et al.* Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth (MACS): a randomised controlled trial. *Lancet* **372**, 2143–2151 (2008).

25. Sawady, J. *et al.* The National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network Beneficial Effects of Antenatal Repeated Steroids study: impact of repeated doses of antenatal corticosteroids on placental growth and histologic findings. *Am J Obstet Gynecol* **197**, 281.e1–8 (2007).
26. McGoldrick, E., Stewart, F., Parker, R. & Dalziel, S. R. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **2021**, (2020).
27. Norberg, H., Kowalski, J., Maršál, K. & Norman, M. Timing of antenatal corticosteroid administration and survival in extremely preterm infants: a national population-based cohort study. *BJOG: Int J Obstet Gy* **124**, 1567–1574 (2017).
28. Peaceman, A. M., Bajaj, K., Kumar, P. & Grobman, W. A. The interval between a single course of antenatal steroids and delivery and its association with neonatal outcomes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **193**, 1165–1169 (2005).
29. Norman, M. *et al.* Association of Short Antenatal Corticosteroid Administration-to-Birth Intervals With Survival and Morbidity Among Very Preterm Infants: Results From the EPICE Cohort. *JAMA Pediatr* **171**, 678 (2017).
30. Makhija, N. K., Tronnes, A. A., Dunlap, B. S., Schulkin, J. & Lannon, S. M. Antenatal corticosteroid timing: accuracy after the introduction of a rescue course protocol. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **214**, 120.e1-120.e6 (2016).
31. Hamm, R. F., Combs, C. A., Aghajanian, P. & Friedman, A. M. Society for Maternal-Fetal Medicine Special Statement: Quality metrics for optimal timing of antenatal corticosteroid administration. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **226**, B2–B10 (2022).
32. Razaz, N., Skoll, A., Fahey, J., Allen, V. M. & Joseph, K. S. Trends in Optimal, Suboptimal, and Questionably Appropriate Receipt of Antenatal Corticosteroid Prophylaxis. *Obstetrics & Gynecology* **125**, 288 (2015).
33. Ninan, K., Liyanage, S. K., Murphy, K. E., Asztalos, E. V. & McDonald, S. D. Evaluation of Long-term Outcomes Associated With Preterm Exposure to Antenatal Corticosteroids: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr* **176**, e220483 (2022).
34. Ahmad, I. *et al.* Influence of a single course of antenatal betamethasone on the maternal–fetal insulin-IGF-GH axis in singleton pregnancies. *Growth Hormone & IGF Research* **16**, 267–275 (2006).

35. Mathiesen, E. R. *et al.* Insulin dose during glucocorticoid treatment for fetal lung maturation in diabetic pregnancy: test of an algorithm [correction of analoritm]. *Acta Obstet Gynecol Scand* **81**, 835–839 (2002).
36. McKinzie, A. H. *et al.* Are newborn outcomes different for term babies who were exposed to antenatal corticosteroids? *Am J Obstet Gynecol* **225**, 536.e1-536.e7 (2021).
37. Räikkönen, K., Gissler, M. & Kajantie, E. Associations Between Maternal Antenatal Corticosteroid Treatment and Mental and Behavioral Disorders in Children. *JAMA* **323**, 1924 (2020).
38. Melamed, N. *et al.* Association Between Antenatal Corticosteroid Administration-to-Birth Interval and Outcomes of Preterm Neonates. *Obstet Gynecol* **125**, 1377–1384 (2015).
39. Aviram, A. *et al.* Antenatal corticosteroids and neurodevelopmental outcomes in late preterm births. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* **107**, 250–255 (2022).
40. Vastasyntyneet sairaaloittain - THL kuutio- ja tiivistekäyttöliittymä.
https://sampo.thl.fi/pivot/prod/fi/synre/vastasysair/fact_synre_vastasysair.
41. Guerini, C. *et al.* Timing of antenatal corticosteroids and survival without neurologic disabilities at 5½ years in children born before 35 weeks of gestation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **229**, 675.e1-675.e18 (2023).
42. Adams, T. M., Kinzler, W. L., Chavez, M. R., Fazzari, M. J. & Vintzileos, A. M. Practice patterns in the timing of antenatal corticosteroids for fetal lung maturity. *J Matern Fetal Neonatal Med* **28**, 1598–1601 (2015).
43. Adams, T. M., Kinzler, W. L., Chavez, M. R. & Vintzileos, A. M. The timing of administration of antenatal corticosteroids in women with indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* **212**, 645.e1–4 (2015).
44. Boesveld, M. *et al.* Evaluation of strategies regarding management of imminent preterm delivery before 32 weeks of gestation: a regional cohort study among 1375 women in the Netherlands. *American journal of obstetrics and gynecology* **212**, 348.e1-348.e7 (2015).
45. Rottenstreich, A. *et al.* Missed opportunities for optimal antenatal corticosteroid timing in medically indicated preterm births. *J Matern Fetal Neonatal Med* **34**, 2522–2528 (2021).
46. Rottenstreich, A. *et al.* Patterns of use and optimal timing of antenatal corticosteroids in twin compared with singleton pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* **97**, 1508–1514 (2018).

47. Frändberg, J., Sandblom, J., Bruschetti, M., Maršál, K. & Kristensen, K. Antenatal corticosteroids: a retrospective cohort study on timing, indications and neonatal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* **97**, 591–597 (2018).
48. Makhija, N. K., Tronnes, A. A., Dunlap, B. S., Schulkin, J. & Lannon, S. M. Antenatal corticosteroid timing: accuracy after the introduction of a rescue course protocol. *Am J Obstet Gynecol* **214**, 120.e1–6 (2016).
49. Smith, J. *et al.* Timing of antenatal corticosteroids in relation to clinical indication. *Arch Gynecol Obstet* **306**, 997–1005 (2022).
50. Humbeck, C. *et al.* Timing of antenatal steroid administration for imminent preterm birth: results of a prospective observational study in Germany. *Arch Gynecol Obstet* **308**, 839–847 (2023).
51. Danieli-Gruber, S. *et al.* Optimizing the timing of antenatal corticosteroid administration prior to anticipated preterm birth: A retrospective cohort study. *Int J Gynaecol Obstet* **163**, 931–939 (2023).
52. Pauluschke-Fröhlich, J., Graf, J., Abele, H., Kagan, K. O. & Walter, M. H. Timing of antenatal corticosteroid administration in pregnancies with increased risk for premature birth: A retrospective cohort study. *Int J Gynaecol Obstet* **164**, 778–785 (2024).
53. Principi, N., Autore, G., Ramundo, G. & Esposito, S. Epidemiology of Respiratory Infections during the COVID-19 Pandemic. *Viruses* **15**, 1160 (2023).
54. Rissanen, P. *et al.* COVID-19-epidemian vaikutukset väestön palvelutarpeisiin, palvelujärjestelmään ja kansantalouteen : nopea vaikutusarvio. <https://www.julkari.fi/handle/10024/139694> (2020).
55. Sekkarie, A. *et al.* Characteristics and treatment of hospitalized pregnant women with COVID-19. *Am J Obstet Gynecol MFM* **4**, 100715 (2022).
56. Panel, N. I. of H. C. D. Antenatal Corticosteroids Revisited: Repeat Courses—National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement, August 17–18, 2000. *Obstetrics & Gynecology* **98**, 144 (2001).