



**TURUN  
YLIOPISTO**

# **Alle 2-vuotiaana sairastettujen toistuvien hengitystieinfektioiden yhteys myöhempään terveyteen**

Lastentautioppi  
Syventävien opintojen kirjallinen työ

Laatija:  
Olga Koponen

23.2.2026  
Turku

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

Syventävien opintojen opinnäyte

**Tutkinto-ohjelma, oppiaine:** Lääketieteen lisensiaatti

**Tekijä:** Olga Koponen

**Otsikko:** Alle 2-vuotiaana sairastettujen toistuvien hengitystieinfektioiden yhteys myöhempään terveyteen

**Ohjaaja:** professori Ville Peltola

**Sivumäärä:** 23 sivua

**Päivämäärä:** 23.2.2026

Tämän syventävien opintojen opinnäytetyön aiheena on alle 2-vuotiaana sairastettujen toistuvien hengitystieinfektioiden yhteys myöhempään terveyteen. Opinnäytetyön tarkoituksena on vertailla alle 2-vuotiaana paljon hengitystieinfektioita sairastaneita vähän sairastaneisiin 6,00 – 6,99 vuoden iässä sekä kasvun suhteen 7 vuoden iässä. Ryhmiä vertailtiin astman, allergisen nuhan ja atooppisen ihottuman käyntidiagnoosien, antibioottien ja hengitettävien kortikosteroidien käytön sekä kasvun ja hengitystieinfektioihin liittyvien toimenpiteiden suhteen. Lisäksi taustatekijöinä tarkasteltiin lasten sukupuolta, sisaruksia sekä äidin koulutusastetta ja sosiaaliluokkaa.

Kyseessä on prospektiivinen kohorttitutkimus, jonka aineisto koostuu Hyvän kasvun avaimet - tutkimukseen osallistuneista lapsista, jotka ovat syntyneet nykyisellä Varsinais-Suomen hyvinvointialueella vuosina 2008-2010. Aineiston koko on 1089 lasta, joista 109 kuului paljon hengitystieinfektioita alle 2-vuotiaana sairastaneisiin ja 980 vähän sairastaneisiin. 7 vuoden kohdalla seurannassa oli mukana 769 – 795 lasta muuttujasta riippuen. Muuttujia tarkasteltiin soveltuvin tilastollisin menetelmin.

Tutkimuksessa ei todettu merkittäviä terveyseroja ryhmien välillä 6,00 – 6,99 vuoden iässä. Astman, atooppisen ihottuman ja allergisen nuhan käyntidiagnoosit olivat lähes yhtä yleisiä molemmissa ryhmissä. Hengitettävien kortikosteroidien käyttö oli hieman yleisempää paljon sairastaneissa (11,8 % vs. 7,5 %). Lisäksi muodostettiin astmadiagnoosi tai hengitettävien kortikosteroidin käyttö - yhteismuuttuja. Se oli yleisempi paljon sairastaneissa, joista 12 lapsella eli 14 %:lla oli astmadiagnoosi tai hengitettävän kortikosteroidin käyttöä. Vastaavat luvut vähän sairastaneiden ryhmässä olivat 58 ja 8,2 %. Tilastollisesti merkitsevää eroa tämän muuttujan suhteen ei kuitenkaan saatu.

Antibioottikuurien mediaanimäärä oli molemmissa ryhmissä nolla. Hengitystieinfektioihin liittyviä toimenpiteitä oli tehty vain pienelle osalle koko tutkittavien joukosta. Korva- ja risatoimenpiteet olivat yhtä yleisiä molemmissa ryhmissä. Sivuontelotoimenpiteitä ei oltu tehty kellekään aineiston lapsista. Molempien ryhmien lapset kasvoivat käytännössä täysin samalla tavalla. Pituuden keskiarvo oli 125,5 cm paljon sairastaneiden ryhmässä ja 125,1 cm vähän sairastaneiden ryhmässä. Painon mediaani oli molemmissa ryhmissä 25,0 kg. Painoindeksin mediaani oli paljon sairastaneiden ryhmässä 15,9 ja vähän sairastaneissa 15,8.

Tämän tutkimuksen tulosten perusteella varhaislapsuuden infektiokierteestä kärsineiden lasten terveys ei eroa muiden lasten terveydestä 6 vuoden iässä. Heidän antibioottiensa käyttö väheni muiden lasten tasolle eivätkä astma, allerginen nuha ja atooppinen ihottuma olleet heidän joukossaan muita lapsia yleisempiä. Varhaislapsuudessa paljon hengitystieinfektioita sairastaneet myös kasvoivat täysin samalla tavalla kuin muut lapset 7 vuoden iässä.

Lisäksi tämä syventävien opintojen opinnäytetyö sisältää varhaislapsuuden hengitystieinfektioita, astmaa, atooppista ihottumaa ja allergista nuhaa käsittelevän kirjallisuuskatsauksen.

**Avainsanat:** infektiokierre, toistuvat hengitystieinfektiot, lapsi

## **Sisällys**

<b>1</b>	<b>Johdanto</b>	<b>4</b>
<b>2</b>	<b>Infektiokierre</b>	<b>5</b>
2.1	Määritelmä	5
2.2	Aiheuttajat	5
2.3	Riskitekijät	5
2.4	Oireet	6
2.5	Diagnoosi	6
2.6	Hoito ja ennaltaehkäisy	7
<b>3</b>	<b>Astman, atooppisen ihottuman ja allergisen nuhan sekä hengitystieinfektioiden välinen yhteys</b>	<b>8</b>
<b>4</b>	<b>Aineisto ja menetelmät</b>	<b>10</b>
4.1	Aineisto	10
4.2	Menetelmät	11
4.3	Tilastolliset menetelmät	12
<b>5</b>	<b>Tulokset</b>	<b>14</b>
5.1	Taustatekijät	14
5.2	Diagnoosit, antibiootit ja toimenpiteet	15
5.3	Kasvu	18
<b>6</b>	<b>Pohdinta</b>	<b>19</b>
	<b>Lähteet</b>	<b>21</b>

# 1 Johdanto

Hengitystieinfektiot ovat kaikkein yleisimpiä sairauksista. Suurin osa lapsista sairastaa 4 – 8 hengitystieinfektiota vuodessa yhden ja kolmen ikävuoden välillä. Varsinaiselle infektiokierteelle ei ole tarkkaa määritelmää, mutta siinä on kyse nimenomaan toistuvista hengitystieinfektioista. Taudit ovat yleensä itsestään paranevia virusperäisiä ylähengitystieinfektioita, jotka saattavat alkaa ennen kuin edellinen on ehtinyt parantua. Tämä saattaa herättää vaikutelman siitä, että lapsi on koko ajan kipeä. Infektiokierre kuormittaa lapsia, heidän vanhempiaan ja terveydenhuoltoa. Inhimillisen kärsimyksen lisäksi jatkuvalla sairastamisella on taloudellisia vaikutuksia mm. vanhempien työpoissaolojen vuoksi. Virusinfektioihin määrätään turhia antibioottikuureja, millä on taas epäsuotuisia vaikutuksia lasten terveyteen.

Tämän tutkimuksen ja syventävien opintojen opinnäytetyön tavoitteena on ymmärtää ensimmäisten elinvuosien aikaisen sairastavuuden yhteyttä myöhempään terveyteen. Tiedon avulla voidaan kohdentaa ja tehostaa lasten terveyden tukemista ja toisaalta mahdollisesti hälventää vanhempien huolta. Tämän toteuttamiseksi vertailtiin paljon alle 2-vuotiaana hengitystieinfektioita sairastaneita ja muita lapsia astman, allergisen nuhan, atooppisen ihottuman, antibioottikuurien, hengitettävien kortikosteroidien ja kyseisiin tauteihin liittyvien toimenpiteiden sekä kasvun suhteen 6 vuoden iässä. Työhön sisältyy prospektiivinen kohorttitutkimus sekä aiheeseen liittyvä kirjallisuuskatsaus.

## 2 Infektiokierre

### 2.1 Määritelmä

Kirjallisuudessa infektiokierteelle on useita hieman erilaisia määritelmiä. Infektiokierteessä on kyse nimenomaisesti toistuvista hengitystieinfektioista. Infektiokierteestä kärsivien lasten tavallisimpia diagnooseja ovat komplisoitumaton ylähengitystieinfektio ja akuutti otiitti, mutta myös pneumonia ja bronkioliitti ovat yleisiä. (Toivonen *et al.*, 2016) Infektiokierre voidaan määritellä vuoden aikana sairastettujen infektioiden lukumäärän mukaan. Poikkeavana pidetään yli kahdeksaa hengitystieinfektiota vuoden aikana. (Renko *et al.*, 2023) Erytyisesti paljon sairastavilla infektiot voivat kuitenkin pitkittyä tai esiintyä päällekkäin, jolloin infektioiden lukumäärä ei ole hyvä mittari sairastavuudelle. (Toivonen *et al.*, 2016) Tässä tutkimuksessa paljon sairastaviksi eli infektiokierteestä kärsiviksi lapsiksi on määritelty se 10 %:n osuus tutkittavista, joilla on ollut eniten sairaspäiviä alle 2-vuotiaana. Tämä voi tarkoittaa jopa yli sataa sairaspäivää vuodessa.

Infektiokierteestä on hyvä erottaa primaarit immuunipuutokset, joihin liittyy geneettinen taipumus. Ne altistavat yksilön toistuville tai poikkeaville infektiolle kuten epätyypillisille patogeeneille tai komplisoituneille taudeille.

### 2.2 Aiheuttajat

Noin puolet pienten lasten kaikista hengitystieinfektioista ovat rinoviruksen aiheuttamia. (Toivonen *et al.*, 2016) Muita tavallisimpia hengitystieinfektioiden aiheuttajia ovat respiratory syncytial -, korona-, parainfluenssa-, entero-, adeno- ja influenssavirukset. Virusinfektiot vaurioittavat hengitysteiden paikallisia puolustusmekanismeja altistaen yksilön sekundaarisille bakteeri-infektioille. Virukset heikentävät hengitysteiden epiteeliä vaurioittamalla värekarvoja ja soluväliliitoksia sekä tuottamalla antimikrobisia peptidejä. Lisäksi virukset aiheuttavat muutoksia elimistön omassa puolustusvasteessa, mikä lisää riskiä bakteeri-infektioille. (Bosch *et al.*, 2013; Melvin and Bomberger, 2016)

*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ja *Moraxella catarrhalis* ovat yleisimpiä lasten keuhkokuumeiden ja akuuttien otiittien aiheuttajina. (Sun *et al.*, 2021) (Honkinen *et al.*, 2012) *H. influenzae* on todettu olevan yhteydessä vaikeampiin oireisiin. (Koenen *et al.*, 2024)

### 2.3 Riskitekijät

Fysiologisia riskitekijöitä ovat lapsen hengitysteiden pieni koko, huono yskärefleksi ja immuunijärjestelmän epäkypsyys. (Cuppari *et al.*, 2020) Myös tietyt geneettiset variantit altistavat hengitystieinfektioille. Kromosomi 17q12-21 lokuksen tietyt variantit altistavat rinovirusinfektioon

liittyvälle vinkunalle, jolla on myös yhteyttä astmaan. CDHR3-geenin variantit lisäävät rinovirusta sitovan proteiinin tuotantoa, mikä johtaa rinoviruksen replikaation lisääntymiseen. Tämä voi edelleen johtaa astman vaikeutumiseen. (Vartiainen and Heinonen, 2025) Eri geneettiset polymorfismit Tollin kaltaisissa reseptoreissa ja mannoosia sitovissa lektiineissa joko lisäävät tai vähentävät riskiä hengitystieinfektioille riippuen variantista. (Toivonen *et al.*, 2017) Lisäksi harvinaisena riskitekijänä hengitystieinfektioille pidetään kasvojen ja kallon luiden poikkeamia ja epämuodostumia. (Fete, 2014)

Isosisarusten on todettu olevan merkittävä riskitekijä toistuville hengitystieinfektioille. (Toivonen *et al.*, 2016) Toisena merkittävänä riskitekijänä infektiokierteelle pidetään päiväkodin suurta lapsiryhmää. (Vissing *et al.*, 2018) Ympäristötekijöistä infektiokierteen riskiä lisäävät tupakan savulle ja ilmaansaasteille altistuminen. (Cuppari *et al.*, 2020) Lisäksi vähäisen liikkumisen on todettu olevan yhteydessä toistuviin infektioiden. (Ostrzyżek-Przeździecka *et al.*, 2023) Todennäköisesti lapsen omat biologiset ja fysiologiset tekijät määrittävät infektiokierteeseen sairastumisen riskiä ympäristötekijöitä enemmän. (Vissing *et al.*, 2018)

## 2.4 Oireet

Hengitystieinfektioiden tavallisimpia oireita ovat nuha, tukkoisuus, yskä ja lämpöily. Akuutti otiitti on tavallisin virusperäisen ylähengitystieinfektion komplikaatio. Suurin osa infektiokierteen taudeista on virusperäisiä ylähengitystieinfektioita eli tavallisia flunssia. Lisäksi ylähengitystieinfektio voi esiintyä myös laryngiittina, tonsilliittina, faryngiittina, rinosinuiittina ja otiittina. Alahengitysteihin levinnyt bronkiitti tai pneumonia on yleensä vaikeampi ja vakavampi sairaus kuin pelkästään ylähengitysteitä manifestoiva infektio. (Toivonen *et al.*, 2016) Toistuvista hengitystieinfektioista kärsivillä lapsilla obstruktiivinen bronkiitti on muita yleisempää.

## 2.5 Diagnoosi

Hengitystieinfektion diagnostiikka sekä taudin vaikeusasteen ja komplikaatioiden arvioiminen on tärkeää, jotta turhilta antibioottikuureilta vältytään. Tämä on erityisen tärkeää, kun kyseessä on toistuva hengitystieinfektio. Auskultoiden kuultava limainen rahina on lapsille tyypillistä eikä vaadi erillistä hoitoa. Lapsen heikko yleisvointi ja työläs hengitys sekä keuhkoauskultaation poikkeavuudet kuten paikalliset ritinät, puolierot ja vinkuna voivat viitata vakavampiin tauteihin kuten pneumoniaan tai obstruktiiviseen bronkiittiin. (Renko *et al.*, 2023)

Mikäli perusterveen lapsen oireet viittaavat tavallisen komplisoitumattomaan ylähengitystieinfektioon, ei sen diagnostiikkaan vaadita kliinisen statuksen lisäksi muita tutkimuksia. Verikokeiden, mikrobiologisten ja radiologisten tutkimusten tekemistä tulee harkita, jos lapsella on vaikeat oireet tai huono yleisvointi, infektio on pitkittynyt tai komplisoitunut, vinkuna tai yskä kroonistuu, herää epäily

atopiasta, kasvu hidastuu poikkeavasti tai lapsella on tiedossa geneettisiä riskitekijöitä vaikeille infektioille. Normaali kasvu ja kehitys sekä 1-3 vuoden ikä viittaavat tavalliseen infektiokierteeseen, joka ei vaadi jatkotutkimuksia. (Peltola et al., 2020)

## **2.6 Hoito ja ennaltaehkäisy**

Rokotuksilla kuten suomalaisen rokotusohjelmaan kuuluvilla pneumokokki- ja influenssarokotuksilla voidaan vähentää paitsi näiden patogeenejen aiheuttamia infektioita myös kyseisiin taudinaiheuttajiin liittyviä jälkitauteja. Käsien pesu on yksi helpoimmista tavoista ehkäistä hengitystieinfektioita. Nielu- tai kitarisojen poistoa ei enää nykyään suositella toistuvien hengitystieinfektioiden vähentämiseksi. (Renko et al., 2023)

Tavallisen virusperäisin ylähengitystieinfektion hoidoksi riittää lepo, riittävä juominen sekä tulehduskivonlääkkeiden ja parasetamolin käyttö tarvittaessa. Joskus voidaan käyttää myös inhaloitavia hengitysteitä avaavia lääkkeitä. Antibiootit ovat harvoin tarpeellisia lasten hengitystieinfektioissa. Mikäli antibiootti määrätään, tulee sille olla selkeä indikaatio kuten akuutti otitiitti. (Peltola et al., 2020) Toistuvat hengitystieinfektiot ohittuvat lapsen immuunijärjestelmän kehittyessä, ja onkin tärkeää kertoa tämä huolestuneille vanhemmille. Vaikkei kyseessä olisikaan tavallisia flunssia kummempia sairauksia, tilanne voi silti olla perheelle hyvin kuormittava. Mahdollisuuksien mukaan päivystystilanteissa kannattaakin varata lapselle kontrollia-aika tutulle lääkärille, jossa kokonaistilanne voidaan kartoittaa. (Renko et al., 2023)

### 3 Astman, atooppisen ihottuman ja allergisen nuhan sekä hengitystieinfektioiden välinen yhteys

Atopia tarkoittaa taipumusta kehittää allergisia sairauksia, joissa potilas tuottaa allergeenispesifisiä IgE-vasta-aineita. Lisäksi lapsella on joko atooppinen ekseema, allerginen nuha tai astma.

Atooppisessa allergiassa elimistö kehittää haitallisen reaktion allergeenejä kohtaan. Reaktio perustuu tyypin 2 immuunivasteeseen, jonka syntymisessä auttaja-T-solut Th1, Th2 ja Th3 sekä tietyt sytokiinit ja kemokiinit ovat merkittävässä osassa. Atooppisen ekseeman on todettu suurentavan astmaan ja allergiseen nuhaan sairastumisen riskin 2 – 3-kertaiseksi. (Renko et al., 2023)

Virusperäisten infektioiden, erityisesti rinoviruksen, on todettu laukaisevan suurimman osan astman pahenemisvaiheista. (Johnston *et al.*, 1995) Varhaislapsuuden toistuvista akuuteista hengitystieinfektioista kärsineillä lapsilla on todettu kohonnut riski sairastua astmaan myöhemmässä lapsuudessa. Erityisesti varhaislapsuuden alahengitystieinfektiot, joihin usein liittyy keuhkojen vinkumista, altistavat astman kehittymiselle myöhemmin lapsuudessa. Toisaalta astmaa sairastavien lasten hengitystieinfektiot ovat pitkäkestoisempia ja oireisempia kuin lapsilla, jotka eivät sairasta astmaa. (Toivonen *et al.*, 2019)

Myös bakteeriperäisten infektioiden on todettu pahentavan astmaa. Erityisesti *S. pneumoniae*, *H. influenzae* ja *M. catarrhalis* bakteerien on todettu olevan yhteydessä astmaan ja obstruktiota aiheuttaviin infektioihin. (Bashir *et al.*, 2018) Alahengitysteiden infektioilla kuten bronkiitilla, bronkioliitilla ja pneumonialla on todettu yhteys alentuneeseen keuhkofunktioon myöhemmässä iässä ja kohonneeseen riskiin sairastua astmaan. (Van Meel *et al.*, 2018) (Illi *et al.*, 2001) Ylähengitysteiden infektioiden ajatellaan vaikuttavan vähemmän keuhkofunktioon ja astmaan sairastumisen riskiin, koska ylähengitysteiden infektiot eivät suoraan manifestoi keuhkoja. (Van Meel *et al.*, 2018)

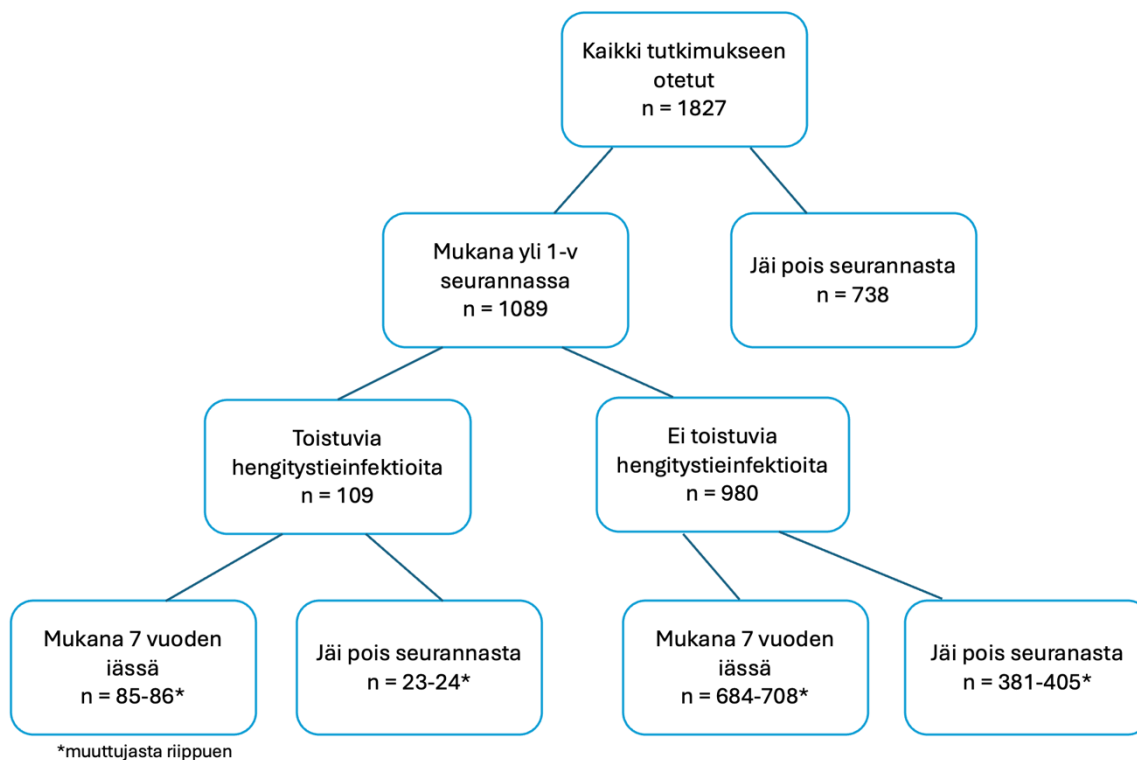
IgE-positiivisesta allergiasta kärsivillä lapsilla on todettu olevan enemmän oireita astman pahenemisvaiheissa riippumatta astman hoitotasapainosta kuin niillä lapsilla, joilla on huonossa hoitotasapainossa oleva astma, mutta ei allergioita. (Dinwiddie *et al.*, 2022) Atooppisesta ihottumasta kärsivillä lapsilla on todettu suurempi riski uusiin astman pahenemisvaiheisiin. (Teoh *et al.*, 2018) Allergisen riniitin ja astman taustalla on todettu olevan samankaltaisia solutason mekanismeja. (the Community Action Against Asthma Steering Committee *et al.*, 2018) (Gaido *et al.*, 2018) Atooppisen allergian taustalla on immuunijärjestelmän dysfunktio. Tämä voikin johtaa noidankehään, jossa koholla oleva infektioherkkyys ja hengityselimiin kohdistuvat allergiaoireet pahentavat toisiaan. (Dinwiddie *et al.*, 2022) Lisäksi sikiön raskauden aikaiset infektiot sekä ensimmäisen kahden

elinvuoden aikana sairastetut ylähengitystieinfektiot, gastroenteriitit ja otiitit on yhdistetty kohonneeseen riskiin sairastua allergiseen riniittiin myöhemmässä lapsuudessa. (Chen *et al.*, 2023)

## 4 Aineisto ja menetelmät

### 4.1 Aineisto

Aineisto koostuu 2008-2010 nykyisellä Varsinais-Suomen hyvinvointialueella syntyneistä lapsista, jotka ovat osallistuneet Hyvän kasvun avaimet -tutkimukseen (STEPS study). (Lagstrom *et al.*, 2013) Tutkimukseen osallistuneiden lasten vanhemmilta kerättiin kirjallinen suostumus. Lisäksi tutkimuksella on Findatan tietolupa ja VSSHP:n eettinen toimikunta puolsi tutkimuksen tekemistä. Aineiston lapsista on tehty useita tutkimuksia. Tämä tutkimus toimii jatkona artikkelille ”Burden of recurrent respiratory tract infections in children”. (Toivonen *et al.*, 2016) Kyseissä tutkimuksessa aineiston lapsia seurattiin syntymästä kahden vuoden ikään hengitystieinfektioiden osalta. Lasten vanhemmat täyttivät oirepäiväkirjoja sekä lisäksi pidettiin kirjaa lääkärikäynneistä ja annetuista hoidoista, lasten päiväkoti- ja vanhempien työpoissaoloista. Lisäksi lapset kutsuttiin vastaanotolle 13 ja 24 kuukauden iässä. Tämän perusteella muodostettiin paljon hengitystieinfektioita sairastavien ryhmä, johon kuuluivat lapsista se 10 % osuus, jolle kertyi seuranta-ajan aikana eniten sairaspäiviä. Alunperin tutkimukseen otettiin mukaan 1827 lasta, joista 1089 pysyi seurannassa ainakin vuoden. Näistä 1089 tutkittavasta muodostettiin toistuvista hengitystieinfektioista kärsivien ryhmä, johon kuului 109 lasta ja muiden ryhmä, johon kuului 980 lasta. 6 vuoden kohdalla seurannassa tutkittavia oli mukana paljon sairastaneiden ryhmässä 85-86 muuttujasta riippuen ja vastaavasti vähän sairastaneiden ryhmässä 684-708. Tutkimusaineiston muodostuminen on kuvattu tarkemmin kuvassa 1.



Kuva 1: Tutkimusaineiston muodostumista kuvaava vuokaavio

## 4.2 Menetelmät

Nyt samaa aineistoa hyödynnettiin tähän tutkimukseen, jossa tutkittiin onko alle 2-vuotiaana sairastetuilla hengitystieinfektioilla yhteyttä myöhempään terveyteen. Kasvutiedot kerättiin 7 vuoden iässä, muita muuttujia tarkasteltiin 6,00 – 6,99-vuoden iässä. Tutkimus on prospektiivinen kohorttitutkimus. Toiseen ryhmään kuuluivat paljon hengitystieinfektioita alle 2-vuotiaana sairastaneet lapset (n = 109) ja toiseen muut tutkittavat (n = 980). Tarkasteltavia taustatekijöitä ovat sisarukset (kyllä/ei), äidin koulutusaste (korkea/matala), äidin sosiaalinen asema (luokat 1, 2 ja 3) sekä tutkittavien sukupuoli. Äidin koulutustaso tiedusteltiin kyselykaavakkein asteikolla 1-8 (1= ei ammatillista koulutusta, 2 = kurssi, oppisopimus, 3 = kouluaste, 4 = opistoaste, 5 = ammattikorkeakoulu, 6 = alempi korkeakoulu, 7 = ylempi korkeakoulu, 8 = lisensiaatti, tohtori). Tämän perusteella muodostettiin kaksi luokkainen muuttuja, jossa 1-4 kuvasi matalaa koulutusastetta ja 5-8 korkeaa. Vastaavasti äidin sosiaalista asemaa tutkittiin asteikolla 1-9 (1 = johtaja, 2 = erityisasiantuntija, 3 = asiantuntija, 4 = toimistotyöntekijä, 5 = palvelutyöntekijä, 6 = maanviljelijä, 7 = rakennustyöntekijä, 8 = prosessi- ja kuljetustyöntekijä, 9 = Muu). Tämän perusteella muodostettiin kolmiluokkainen muuttuja, jossa 1-2 kuvasi korkeinta sosiaaliluokkaa, 3 keskitason sosiaaliluokkaa ja 4-9 matalaa sosiaaliluokkaa. Nämä tiedot otettiin Hyvän kasvun avaimet –tutkimuksessa aiemmin kerätyistä tiedoista.

Myöhemmän lapsuusiän terveyttä kuvaavia muuttujia ovat avohoidon tai erikoissairaanhoidon käyntidiagnoosit astman, allergisen nuhan ja atooppisen ihottuman osalta sekä antibioottien ja hengitettävien kortikosteroidien käyttö sekä hengitystieinfektioihin liittyvät toimenpiteet. Tiedot lääkkeistä saatiin Kanta-arkiston lääkemääräystiedoista ja lääkekorvattavuusrekistereistä. Muut 6,00 – 6,99 vuoden iässä terveyttä kuvaavat muuttujat saatiin Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen Hilmo- ja Avohilmo-rekistereistä. Astmadiagnooseista ja hengitettävien kortikosteroidien käytöstä tehtiin yhteismuuttuja ”astmadiagnosi tai hengitettävien kortikosteroidien käyttö”, jossa tutkittavilla oli joko astmadiagnosi tai hengitettävien kortikosteroidien käyttöä tai molemmat. Samankaltaisista toimenpiteistä tehtiin yhteismuuttujat taulukon 1 mukaisesti. Lisäksi lasten kasvutietoja (pituus, paino, painoindeksi) vertailtiin. Kasvutiedot kerättiin neuvolatiedoista 7 vuoden iässä.

Taulukko 1: Toimenpiteistä tehdyt yhteismuuttujat

<i>Yhteismuuttuja</i>	<i>Toimenpide</i>
<i>Korvatoimenpide</i>	DCA10 = tärykalvopisto DCA20 = tympanostomia eli tärykalvojen putkitus
<i>Risatoimenpide</i>	EMB10 = nielurisojen kokopoisto EMB15 = osittainen nielurisapoisto EMB20 = kitarisojen ja nielurisojen poisto EMB30 = kitarisojen poisto
<i>Sivuontelotoimenpide</i>	DMB20 = poskiontelon aukaisu täyhystyksessä, FESS DNB20 = seulalokeron aukaisu täyhystyksessä, FESS

### 4.3 Tilastolliset menetelmät

Muuttujien jakauman normaaliutta tutkittiin vinouden ja huipukkuuden sekä histogrammien avulla. Normaalisti jakautuneet muuttujat on esitetty keskiarvoina ja keskihajontoina. Ei-normaalisti jakautuneet muuttujat on esitetty mediaaneina ja ylä- sekä alakvartaaleina. Myös sisarusten määrä yhteensä ja antibioottikuurit on esitetty mediaaneina ja ylä- sekä alakvartaaleina.

Jatkuvia vastemuuttujia, jotka olivat normaalisti jakautuneet, ja joita vertailtiin tutkittavien ryhmien välillä, tutkittiin kahden riippumattoman otoksen T-testillä. Vastaavasti niitä jatkuvia vastemuuttujia, jotka eivät olleet normaalisti jakautuneet, ja joita vertailtiin tutkittavien ryhmien välillä, tutkittiin Mann-Whitneyn U-testillä. Kategoristen muuttujien vertailuun käytettiin Khiin neliö testiä, kun jokaisen solun odotettu havaintojen määrä oli vähintään viisi. Kun kategorisia muuttujia tutkittaessa odotettu havaintojen lukumäärä jäi alle viiteen, käytettiin Fischerin eksaktia testiä. Sisarusten määrää

ja antibioottikuureja tutkittiin Cochran-Armitage trenditestillä. P-arvoa  $< 0,05$  pidettiin tilastollisesti merkitsevänä.

## 5 Tulokset

### 5.1 Taustatekijät

Taustatiedot tutkittavista on kerätty syntymän hetkellä. Sukupuolijakaumassa ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa ryhmien välillä.

Paljon infektioita sairastavien ryhmässä suuremmalla osalla oli yksi tai useampi vanhempi sisarus. Vanhempia sisarusia oli paljon sairastaneista 76 lapsella (69,7 %) ja vähän sairastaneista 422 lapsella (43,1 %). Koko tutkittavien ryhmässä vanhempia sisarusia oli 45,7 % eli 498 lapsella. Tämän muuttujan suhteen saatiin tilastollisesti merkitsevä ero ryhmien välille ( $p < 0,0001$ ). Lisäksi vertailimme sisarusten määrää tutkittavien ryhmien välillä. Koko joukossa sisarusten mediaanimäärä oli 0 ja vaihteluväli 0-8. Paljon sairastavien ryhmässä mediaani oli 1 ja vaihteluväli 0-3. Vähän sairastavien ryhmässä mediaani oli 0 ja vaihteluväli 0-8. Sisarusten määrän yläkvartaali oli koko joukossa sekä molemmissa ryhmissä 0 ja vastaavasti alakvartaali 1. Tämän muuttujan suhteen ryhmien välillä oli tilastollisesti merkitsevä ero ( $p = 0,019$ ).

Äidin koulutusasteen suhteen ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa. Korkeimpaan sosiaaliluokkaan kuuluvia äitejä oli paljon sairastaneiden lasten ryhmässä 53,1 % ja vähän sairastaneiden ryhmässä 37,7 % ja vastaavasti alimpiin sosiaaliluokkiin kuuluvia äitejä 29,6% ja 36,4% ( $p = 0,011$ ). Korkeaan sosiaaliluokkaan kuuluvat äidit siis korostuivat paljon sairastaneiden lasten ryhmässä. Taulukossa 2 on esitetty taustekijöitä tarkemmin.

Taulukko 2: Taustatekijät paljon infektioita sairastaneilla ja ei-sairastaneilla lapsilla syntymähetkellä

	<i>Kaikki</i> ( <i>n</i> = 1089)	<i>Lapset, joilla toistuvia</i> <i>hengitystieinfektioita</i> ( <i>n</i> = 109)	<i>Lapset, joilla ei toistuvia</i> <i>hengitystieinfektioita</i> ( <i>n</i> = 980)	<i>P-arvo</i>
<i>Naissukupuoli,</i> <i>n (%)</i>	524 (48,2)	47 (43,1)	477 (48,7)	0,27
<i>Yksi tai useampi</i> <i>sisarus, n (%)</i>	498 (45,7)	76 (69,7)	422 (43,1)	<0,0001
<i>Sisarusten määrä*</i>	0 (0,1)	1,0 (0,1)	0 (0,1)	0,019
<i>Äidin korkea</i> <i>koulutustaso, n (%)</i>	689 (64,9)	75 (68,8)	614 (64,5)	0,37
<i>Äidin</i> <i>sosiaaliluokka,</i>				
<i>1</i>	373 (39,5)	52 (53,1)	321 (37,7)	0,011
<i>2</i>	238 (25,1)	17 (17,3)	221 (25,9)	
<i>3</i>	339 (35,7)	29 (29,6)	310 (36,4)	

\*mediaani (Q1, Q2)

## 5.2 Diagnoosit, antibiootit ja toimenpiteet

Osa tutkittavista on jäänyt seurannan aikana pois, joten tässä kappaleessa käsiteltävien muuttujien tietoja on ollut saatavilla 769-795 muuttujasta riippuen. Astmadiagnoseja oli paljon sairastaneiden ryhmässä 2 lapsella (2,3 %) ja muista tutkittavista 24 lapsella (3,4 %). Hengitettävien kortikosteroidien käyttöä oli paljon sairastavien ryhmässä hieman enemmän (11,8 % vs. 7,5 %). Yhteismuuttuja ”astmadiagnosi tai hengitettävien kortikosteroidien käyttö” oli yleisempi paljon sairastaneiden ryhmässä (14,0 % vs. 8,2 %). Ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa astmadiagnosien, hengitettävien kortikosteroidien tai näistä muodostetun yhteismuuttujan suhteen ( $p = 0,074$ ).

Atooppinen ihottuma -diagnoosi oli lähes yhtä yleinen molemmissa ryhmissä, paljon sairastaneissa sitä oli 1,2 %:lla ja vähän sairastaneissa 1,0 %:lla. Allerginen nuha -diagnooseja e vähän sairastaneiden ryhmässä, jossa sitä oli 6 lapsella (0,85 %). Paljon sairastaneiden ryhmässä 2 lapsella (2,3 %) oli allergisen nuhan käyntidiagnosi ja vastaavasti vähän sairastaneiden ryhmässä 6 lapsella (0,85 %). Ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa tämän muuttujan suhteen.

Antibioottikuurien mediaanimäärä oli 0 molemmissa ryhmissä. Vastaavasti antibioottikuurien yläkvartaali oli 0 ja alakvartaali 1 molemmissa ryhmissä. Paljon sairastaneiden ryhmässä 60 lasta ei ollut käyttänyt yhtäkään antibioottikuuria tarkasteluajankohtana. Vastaava luku vähän sairastaneiden ryhmässä oli 411. Yhden antibioottikuurin oli käyttänyt paljon sairastaneiden ryhmässä 14 lasta ja vähän sairastaneiden ryhmässä 161 lasta. Paljon sairastaneiden ryhmässä kaksi antibioottikuuria käyttäneitä lapsia oli 7 ja vähän sairastaneiden ryhmässä 69. Kolme antibioottikuuria käyttäneitä lapsia oli paljon sairastaneiden ryhmässä 4 ja vähän sairastaneiden ryhmässä 30. Lisäksi vähän sairastaneiden ryhmässä 12 lasta oli käyttänyt neljä antibioottikuuria ja yksi lapsi kuusi antibioottikuuria tarkasteluajankohdan aikana.

Infektioihin liittyviä toimenpiteitä oli tehty vähän 6 vuoden iässä aineiston lapsille. Korvatoimenpiteitä oli paljon sairastaneiden ryhmässä tehty 3 lapselle (3,5 %) ja vähän sairastaneiden ryhmässä 16 lapselle (2,3 %) ( $p = 0,45$ ). Risatoimenpiteitä oli tehty lähes saman verran molemmissa ryhmissä (2,3 % vs. 2,5 %). Siluontelotoimenpiteitä ei oltu tehty yhdellekään aineiston lapsista. Taulukossa 3 on annettu tarkemmin edellä mainittujen muuttujien tunnuslukuja.

Taulukko 3: Kuuden vuoden iässä terveyttä kuvaavia tekijöitä alle 2-vuotiaana paljon hengitystieinfektioita sairastaneilla lapsilla ja vähän sairastaneilla lapsilla

	<i>Kaikki</i> ( <i>n</i> = 1089)	<i>Lapset, joilla toistuvia</i> <i>hengitystieinfektioita</i> ( <i>n</i> = 109)	<i>Lapset, joilla ei</i> <i>toistuvia</i> <i>hengitystieinfektioita</i> ( <i>n</i> = 980)	<i>P-arvo</i>
<i>Astma diagnoosi, n/N (%)</i>	26/794 (3,3)	2/86 (2,33)	24/708 (3,4)	1,00
<i>Hengitettävien kortikosteroidien käyttö, n/N (%)</i>	61/769 (7,9)	10/85 (11,8)	51/684 (7,5)	0,17
<i>Astmadiagnoosi tai hengitettävien kortikosteroidien käyttö, n/N (%)</i>	70/795 (8,8)	12/86 (14,0)	58/709 (8,2)	0,074
<i>Atooppinen ihottuma diagnoosi, n/N (%)</i>	8/794 (1,0)	1/86 (1,2)	7/708 (1,0)	0,60
<i>Allerginen nuha diagnoosi, n/N (%)</i>	8/794 (1,0)	2/86 (2,3)	6/708 (0,85)	0,21
<i>Antibioottikuurit*</i>	0 (0, 1)	0 (0, 1)	0 (0, 1)	0,11
<i>Korvatoimenpide, n/N (%)</i>	19/794 (2,4)	3/86 (3,5)	16/708 (2,3)	0,45
<i>Risatoimenpide, n/N (%)</i>	20/794 (2,5)	2/86 (2,3)	18/708 (2,5)	1,00
<i>Sivuontelo-toimenpide, n/N (%)</i>	0/794 (0)	0/86 (0)	0/708 (0)	-

N = lapset, joilta tieto käytettävissä

\*mediaani (Q1, Q3)

### 5.3 Kasvu

Molempien ryhmien kasvu oli hyvin samankaltaista 7 vuoden iässä. Pituuden keskiarvo oli paljon sairastaneiden ryhmässä 125,5 cm ja vähän sairastaneiden ryhmässä 125,1 cm. Painon mediaani oli molemmissa ryhmissä 25,0 kg. Myös painoindeksi oli lähes sama molemmissa ryhmissä (15,9 vs. 15,8). Kasvun suhteen minkään muuttujan välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa. Taulukossa 4 on kuvailtu tarkemmin kasvutietojen tunnuslukuja.

Taulukko 4: Paino, pituus ja painoindeksi 7 vuoden iässä lapsilla, joilla oli toistuvia hengitystieinfektioita ja lapsilla, joilla ei ollut toistuvia hengitystieinfektioita alle 2 vuoden iässä

	<i>Kaikki</i> ( <i>n</i> = 1089)	<i>Lapset, joilla toistuvia</i> <i>hengitystieinfektioita</i> ( <i>n</i> = 109)	<i>Lapset, joilla ei toistuvia</i> <i>hengitystieinfektioita</i> ( <i>n</i> = 980)	<i>P-arvo</i>
<i>Pituus, cm</i>	125,2 (5,4)	125,5 (4,6)	125,1 (5,5)	0,59
<i>Pituus, SDS</i>	0,11 (1,0)	0,1 (0,8)	0,1 (1,0)	0,81
<i>Paino, kg</i> *	25,0 (22,3; 27,5)	25,0 (23,0; 27,9)	25,0 (22,3; 27,5)	0,25
<i>Paino, SDS</i>	0,03 (1,0)	0,2 (0,7)	0,0 (1,0)	0,18
<i>BMI, *</i>	15,8 (14,9; 17,0)	15,9 (14,9; 17,7)	15,8 (14,9; 16,9)	0,19
<i>BMI, SDS</i>	-0,02 (1,0)	0,1 (1,1)	0,0 (1,0)	0,18

Keskiarvo (keskihajonta)

\*Mediaani (Q1, Q3)

SDS = SD-luku

## 6 Pohdinta

Tässä prospektiivisessä kohorttitutkimuksessa alle 2-vuotiaana toistuvia hengitystieinfektioita sairastaneiden terveys ei eronnut vähän hengitystieinfektioita sairastaneista 6 vuoden iässä. Astman, atooppisen ihottuman ja allergisen nuhan -käyntidiagnoosit olivat molemmissa ryhmissä lähes yhtä yleisiä. Astmadiagnoosi tai hengitettävien kortikosteroidien käyttö -yhteismuuttuja oli paljon sairastaneiden ryhmässä yleisempi, joskaan tilastollisesti merkitsevää eroa ryhmien välillä ei ollut. Antibioottikuureja oli vähän molemmissa ryhmissä. Alle 2-vuotiaana paljon sairastaneiden antibioottien käyttö olikin myöhemmässä iässä aiempaa selvästi vähäisempää ja heidän antibioottien käyttönsä oli muiden lasten tasolla.

Aiemmin on todettu varhaislapsuuden antibioottien käytön lisäävän riskiä ylipainoon myöhemmässä lapsuudessa. Erityisesti laajakirjoisten antibioottien käytön ennen 2 vuoden ikää on todettu altistavan ylipainon kehittymiselle myöhemmässä lapsuudessa. (Bailey *et al.*, 2014) Toisaalta alle 6 kuukauden iässä käytettyjen antibioottien on todettu lisäävän ylipainoriskiä 18-38 kuukauden iässä. (Trasande *et al.*, 2013) Varhaislapsuuden antibioottien käytön on ajateltu vaikuttavan kehittyvään suolistomikrobistoon ja sitä kautta vaikuttavan painon kehitykseen. Tässä aineistossa ei kuitenkaan todettu vastaavaa ilmiötä, vaan painon mediaani oli 25,0 kg molemmissa ryhmissä 7 vuoden iässä. Tämä voi johtua siitä, ettei ero antibioottien käytössä ollut ryhmien välillä kovin suuri ja paljon alle 2-vuotiaana sairastaneiden kohonnut antibioottien käyttö ohittui. Myöskään pituuden ja painoindeksin suhteen ei todettu eroa näiden ryhmien välillä.

Syntymän hetkellä kerättyjen taustatietojen suhteen tilastollisesti merkitsevä ero saatiin vanhempien sisarususten sekä äidin sosiaaliluokan välille. Isosisaruksia on jo aiemmin pidetty yhtenä merkittävimmistä riskitekijöistä infektiokierteelle. Tutkimuksessa paljon sairastaneiden ryhmässä korostuivat lapset, joiden äiti kuului korkeaan sosiaaliluokkaan. Tämä voinee johtua siitä, että korkeampaan sosiaaliluokkaan kuuluvat äidit vievät lapsensa todennäköisemmin lääkäriin.

Tämän tutkimuksen aineisto on suhteellisen pieni ja tutkittavia on pudonnut seurannan aikana pois, mikä voi osaltaan vaikuttaa tuloksiin. Tutkimuksessa vertailtiin yhden vuoden aikaisia käyntidiagnooseja, joita ei ollut kovin paljon. Tämä saattaa siis aliarvioida astman, allergisen nuhan ja atooppisen ihottuman yleisyyttä. Toisaalta astmadiagnoosi tai hengitettävien kortikosteroidien käyttö -yhteismuuttuja saattaa yliarvioida astmasta kärsivien lasten määrää, sillä kaikilla, jotka ovat käyttäneet hengitettävää kortikosteroidia ei välttämättä ole astmaa. Tutkimuksen rekisteritiedot on kerätty Hilmo- ja Avohilmo-rekistereistä eikä voida olla täysin varmoja siitä, ovatko tutkittavien kaikki tiedot siirtyneet luotettavasti sairaskertomuksista Hilmo- ja Avohilmo-rekistereihin.

Varhaislapsuudessa sairastettujen toistuvien hengitystieinfektioiden yhteydestä myöhempään terveyteen ei vielä ole kovin paljon tietoa. Hiljattain tehdyssä tanskalaisessa prospektiivisessä kohorttitutkimuksessa vertailtiin paljon alle 3-vuotiaana infektioita sairastaneita vähän sairastaneisiin 10 – 13 vuoden iässä. Tutkimuksessa todettiin alle 3-vuotiaana sairastettujen infektioiden lisäävän riskiä sekä lieville että vaikeille infektioille ja antibioottikuureille myöhemmässä lapsuudessa. (Brustad *et al.*, 2025) Aiemmin tehdyssä saksalaistutkimuksessa todettiin varhaislapsuudessa infektiokierteestä kärsineiden sairastavan enemmän infektioita myös kouluiässä. (Grüber *et al.*, 2008)

Näiden tutkimusten tulokset ovat ristiriidassa tässä tutkimuksessa saatujen tulosten kanssa. On toki huomioitava, että edellä mainituissa tutkimuksissa vertailtiin pääasiassa infektioiden määrää varhaislapsuudessa ja kouluiässä eikä muiden sairauksien yleisyyttä kuten tässä meidän tutkimuksessamme. Tanskalaistutkimuksessa havaittu kohonnut riski antibioottikuureihin on erityisesti ristiriidassa tämän tutkimuksen tuloksiin, jossa antibioottikuurit olivat varhaislapsuudessa infektiokierteestä kärsineille yhtä yleisiä kuin muilla lapsilla 6 vuoden iässä. Tässä meidän tutkimuksessamme tutkittiin nimenomaan toistuvien hengitystieinfektioiden yhteyttä myöhempään terveyteen, kun taas tanskalaistutkimuksessa huomioitiin myös kaikki muutkin infektiot kuten gastroenteriitit, sepsikset, pyelonefriitit, meningiitit, osteomyeliitit, enkefaliitit, herpes zoster -infektiot ja septiset artriitit. Lisäksi molemmissa tanskalais- ja saksalaistutkimuksissa seuranta-aika oli selvästi pidempi verrattuna meidän tutkimukseemme, jossa oli poikkileikkaustyyppinen asetelma 6,00 – 6,99 vuoden iässä. Lisäksi tanskalaistutkimuksen otos on selvästi tätä tutkimusta pienempi (700 vs. 1089). Nämä voivat selittää tutkimuksissa saatujen tulosten eroja.

Infektiokierteen ohimenevyydestä on saatu aiemmissakin tutkimuksissa viitteitä. Päiväkodin aloitukseen liitetyn hengitystieinfektioiden lisääntymisen on todettu myös ohittuvan nopeasti. (Schuez-Havupalo *et al.*, 2017) Lisäksi lapsilla, jotka sairastavat toistuvia hengitystieinfektioita aloittaessaan päivähoidon, on todettu vähemmän hengitystieinfektioita alakouluiässä. (Côté *et al.*, 2010)

Tämän tutkimuksen tulosten perusteella varhaislapsuuden infektiokierre vaikuttaa ohimenevältä ilmiöltä, joka ei lisää riskiä sairastua astmaan, atooppiseen ihottumaan tai allergiseen nuhaan eikä lisää antibioottikuurien määrää myöhemmässä lapsuudessa tai vaikuta lapsen kasvuun. Aihe vaatii kuitenkin edelleen lisää tutkimusta, jotta varhaislapsuuden toistuvien hengitystieinfektioiden merkitys myöhemmän terveyden kannalta selkenee.

## Lähteet

Renko, M. et al. (2023) Lastentaudit. 7. uudistettu painos. Edited by M. Renko et al. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim.

Peltola, V. et al. (2020) Lasten infektiosairaudet. Edited by V. Peltola et al. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim.

Bailey, L.C. *et al.* (2014) “Association of Antibiotics in Infancy With Early Childhood Obesity,” *JAMA Pediatrics*, 168(11), p. 1063. Available at: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.1539>.

Bashir, H. *et al.* (2018) “Association of rhinovirus species with common cold and asthma symptoms and bacterial pathogens,” *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 141(2), pp. 822-824.e9. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.09.027>.

Bosch, A.A.T.M. *et al.* (2013) “Viral and Bacterial Interactions in the Upper Respiratory Tract,” *PLoS Pathogens*. 9(1), p. e1003057. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003057>.

Brustad, N. *et al.* (2025) “Burden of Infections in Early Life and Risk of Infections and Systemic Antibiotics Use in Childhood,” *JAMA Network Open*, 8(1), p. e2453284. Available at: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.53284>.

Chen, J. *et al.* (2023) “Early exposure to infections increases the risk of allergic rhinitis—a systematic review and meta-analysis,” *BMC Pediatrics*, 23(1), p. 96. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12887-023-03870-0>.

Côté, S.M. *et al.* (2010) “Short- and Long-term Risk of Infections as a Function of Group Child Care Attendance: An 8-Year Population-Based Study,” *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 164(12). Available at: <https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2010.216>.

Cuppari, C. *et al.* (2020) “Recurrent respiratory infections between immunity and atopy,” *Pediatric Allergy and Immunology*, 31(S24), pp. 19–21. Available at: <https://doi.org/10.1111/pai.13160>.

Dinwiddie, D.L. *et al.* (2022) “Viral infection and allergy status impact severity of asthma symptoms in children with asthma exacerbations,” *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 129(3), pp. 319-326.e3. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2022.06.017>.

Fete, T. (2014) “Respiratory problems in patients with ectodermal dysplasia syndromes,” *American Journal of Medical Genetics Part A*, 164(10), pp. 2478–2481. Available at: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36600>.

Gaido, C.M. *et al.* (2018) “T-cell responses against rhinovirus species A and C in asthmatic and healthy children,” *Immunity, Inflammation and Disease*, 6(1), pp. 143–153. Available at: <https://doi.org/10.1002/iid3.206>.

Grüber, C. *et al.* (2008) “History of respiratory infections in the first 12 yr among children from a birth cohort,” *Pediatric Allergy and Immunology*, 19(6), pp. 505–512. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2007.00688.x>.

Honkinen, M. *et al.* (2012) “Viruses and bacteria in sputum samples of children with community-acquired pneumonia,” *Clinical Microbiology and Infection*, 18(3), pp. 300–307. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03603.x>.

Illi, S. *et al.* (2001) “Early childhood infectious diseases and the development of asthma up to school age: a birth cohort study,” *BMJ*, 322(7283), pp. 390–395. Available at: <https://doi.org/10.1136/bmj.322.7283.390>.

Johnston, S.L. *et al.* (1995) “Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children.” *BMJ*, 310:1229-31, Available at: <https://doi.org/10.1136/bmj.310.6989.1225>.

Koenen, M.H. *et al.* (2024) “Salivary polyreactive antibodies and *Haemophilus influenzae* are associated with respiratory infection severity in young children with recurrent respiratory infections,” *European Respiratory Journal*, 64(4), p. 2400317. Available at: <https://doi.org/10.1183/13993003.00317-2024>.

Lagstrom, H. *et al.* (2013) “Cohort Profile: Steps to the Healthy Development and Well-being of Children (the STEPS Study),” *International Journal of Epidemiology*, 42(5), pp. 1273–1284. Available at: <https://doi.org/10.1093/ije/dys150>.

Melvin, J.A. and Bomberger, J.M. (2016) “Compromised Defenses: Exploitation of Epithelial Responses During Viral-Bacterial Co-Infection of the Respiratory Tract,” *PLOS Pathogens*. 12(9), p. e1005797. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005797>.

Ostrzyżek-Przeździecka, K. *et al.* (2023) “Association of low physical activity with higher respiratory tract infections frequency among pre-school children,” *Pediatric Research*, 94(2), pp. 594–602. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41390-022-02436-7>.

Schuez-Havupalo, L. *et al.* (2017) “Daycare attendance and respiratory tract infections: a prospective birth cohort study,” *BMJ Open*, 7(9), p. e014635. Available at: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-014635>.

Sun, Y.-P. *et al.* (2021) “Epidemiology of Respiratory Pathogens Among Children Hospitalized for Pneumonia in Xiamen: A Retrospective Study,” *Infectious*

*Diseases and Therapy*, 10(3), pp. 1567–1578. Available at:  
<https://doi.org/10.1007/s40121-021-00472-0>.

Teoh, L. *et al.* (2018) “Presence of atopy increases the risk of asthma relapse,” *Archives of Disease in Childhood*, 103(4), pp. 346–351. Available at:  
<https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-312982>.

the Community Action Against Asthma Steering Committee *et al.* (2018) “Influence of viral infection on the relationships between airway cytokines and lung function in asthmatic children,” *Respiratory Research*, 19(1), p. 228. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0922-9>.

Toivonen, L. *et al.* (2016) “Burden of Recurrent Respiratory Tract Infections in Children: A Prospective Cohort Study,” *Pediatric Infectious Disease Journal*, 35(12), pp. e362–e369. Available at:  
<https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001304>.

Toivonen, L. *et al.* (2017) “Polymorphisms of Mannose-binding Lectin and Toll-like Receptors 2, 3, 4, 7 and 8 and the Risk of Respiratory Infections and Acute Otitis Media in Children,” *Pediatric Infectious Disease Journal*, 36(5), pp. e114–e122. Available at: <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001479>.

Toivonen, L. *et al.* (2019) “Acute respiratory infections in early childhood and risk of asthma at age 7 years,” *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 143(1), pp. 407-410.e6. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.08.025>.

Trasande, L. *et al.* (2013) “Infant antibiotic exposures and early-life body mass,” *International Journal of Obesity*, 37(1), pp. 16–23. Available at:  
<https://doi.org/10.1038/ijo.2012.132>.

Van Meel, E.R. *et al.* (2018) “A population-based prospective cohort study examining the influence of early-life respiratory tract infections on school-age lung function and asthma,” *Thorax*, 73(2), pp. 167–173. Available at:  
<https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210149>.

Vartiainen, P. and Heinonen, S. (2025) “Why Are Some Children More Sick Than Others?: Lessons From Genome-wide Association Studies of Respiratory Viral Infections,” *Pediatric Infectious Disease Journal* [Preprint]. Available at:  
<https://doi.org/10.1097/INF.00000000000005104>.

Vissing, N.H. *et al.* (2018) “Epidemiology and Risk Factors of Infection in Early Childhood,” *Pediatrics*, 141(6), p. e20170933. Available at:  
<https://doi.org/10.1542/peds.2017-0933>.