

Syventävien opintojen tutkielma

ENNENAIKAISEN SYNTYMÄN VAIKUTUS LAPSEN KASVUUN

Petteri Koivurova

Terveystieteiden tutkimuskeskus

1/2018

Ohjausryhmä:

Eero Kajantie, LT, dos., THL

Marika Sipola-Leppänen, LL, THL

Marjaana Tikanmäki, LL, THL

Hanna-Maria Matinoli, TtM, THL

OULUN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

TIIVISTELMÄ

Koivurova, Petteri: Ennenaikaisen syntymän vaikutus lapsen kasvuun

Syventävien opintojen tutkielma: 17 sivua

Suomessa noin 6 % syntyneistä lapsista syntyy vuosittain ennenaikaisena eli ennen 37. raskausviikkoa. Maailmassa vuosittain ennenaikaisena syntyy noin 15 miljoonaa lasta. Ennenaikaisena syntyneet selviävät syntymän jälkeen aikaisempia vuosikymmeniä paremmin kehittyneestä keskosten tehohoidosta johtuen. Ennenaikaisena syntyneen lapsen pituuskasvu poikkeaa monella tavoin täysiaikaisena syntyneestä lapsesta. Ennenaikainen syntymä voi johtaa syntymän jälkeiseen kasvun häiriintymiseen. Keskoslapsilla nopein kohdunsisäinen kasvuvaihe jää ennenaikaisuudesta johtuen vajaaksi. Tätä ennenaikaisena syntyneet lapset kompensoivat varhaislapsuudessa kiinniottokasvulla. Osa ennenaikaisina syntyneistä lapsista jää lyhytkasvuisiksi (yli 2 SD alle väestön keskimääräisen pituuden kyseisessä iässä) aikuisiässä. Lyhytkasvuisuuden riski on suurentunut, mikäli ennenaikaisena syntynyt lapsi on lisäksi syntyessään pienikokoinen raskausviikkoihin nähden.

Avainsanat: Ennenaikainen syntymä, kasvu.

SISÄLLYSLUETTELO

SISÄLLYSLUETTELO.....	3
1. JOHDANTO.....	4
2. TUTKIMUKSEN TEOREETTINEN TAUSTA.....	4
2.1. Lapsen normaali kasvu.....	4
2.2. Ennenaikaisuus ja sen seuraukset.....	5
2.3. Ennenaikaisuuden vaikutus kasvuun.....	6
2.3.1. Varhaislapsuuden/imeväisiän kasvu.....	7
2.3.2. Lapsuuden kasvu.....	7
2.3.2.1. Erittäin pienipainoisina syntyneet/pikkukeskoset (EPT)...	8
2.3.2.2. Kohtalaisen ennenaikaisena syntyneet lapset (VPT)	9
2.3.2.3. Hieman ennenaikaisena syntyneet lapset (late preterm) ..	11
2.3.3. Aikuisuuden kasvu.....	12
3. TUTKIMUSKYSYMYKSET JA TUTKIMUKSEN TAVOITTEET.....	13
4. TUTKIMUKSEN MERKITYS.....	13
5. TUTKIMUSAINEISTO JA TUTKIMUSMENETELMÄT.....	14
5.1 Kasvuaineisto.....	15
6. TUTKIMUSMENETELMÄT.....	15
7. LÄHDELUETTELO.....	16

1. JOHDANTO

Ennenaikainen syntymä on merkittävä ja yleinen ongelma ja sillä on merkittävä vaikutus lapsen kasvuun ja kehitykseen. Ennenaikaisuudella voidaan nähdä selkeitä vaikutuksia vielä aikuisiässäkin. Esimerkiksi neurologisia sairauksia (epilepsia), kuulon ja näön sekä älyllisen kehityksen poikkeavuuksia tavataan ennenaikaisina syntyneillä täysiaikaisina syntyneitä enemmän. Vaikutukset ovat sitä suuremmat mitä aiemmin lapsi on syntynyt (1). Hyvin paljon ennen laskettua aikaa syntyneiden lasten (ennen raskausviikkoa 32 syntyneet) kasvua on tutkittu jo melko runsaasti. Heidän pituuskasvunsa voi aikuisiässä jäädä suurestikin täysiaikaisina syntyneistä lapsista. Merkittävämpi osa ennenaikaisina syntyneistä on kuitenkin hieman ennenaikaisia (32-36 viikoilla syntyneitä lapsia). On havaittu viitteitä siitä, että vähäisempäänkin ennenaikaisuuteen liittyy merkittäviä kasvun (2) ja kehityksen haasteita. Hieman ennenaikaisesti syntyneiden lasten kasvun ja kehityksen ongelmat ja niiden havaitseminen sekä niihin vaikuttaminen ovat tärkeä tutkimuksen kohde, joka vaatii vielä lisää tutkimusta.

2. TUTKIMUKSEN TEOREETTINEN TAUSTA

2.1. Lapsen normaali kasvu

Vastasyntyneen lapsen paino laskee ensimmäisten elinpäivien aikana noin 5-10% syntymäpainosta. Syntymäpainon lapsi saavuttaa uudelleen noin 7-10 päivän iässä ja tämän jälkeen lapsen kasvu on nopeinta ensimmäisen vuoden ajan. Syntymäpaino kaksinkertaistuu 4-5 kuukaudessa ja nelinkertaistuu kahdessa vuodessa (3,4). Ensimmäisen vuoden jälkeen lapsen kasvu hidastuu, kunnes lapsi saavuttaa murrosiän. Murrosiässä lapsi käy läpi nopean kasvun vaiheen eli kasvupyrähdyksen, jonka aikana pituuskasvu on keskimäärintyöillä 10 cm/vuodessa ja pojilla 12cm/vuodessa. Ikäkausien lisäksi kasvunopeus vaihtelee vuodenajan mukaan, ollen nopeinta yleensä keväällä ja kesällä, jolloin kasvuhormonia (GH) eritetään verrattain paljon valon määrän lisääntyessä (4).

Kasvua seurataan tiiviisti syntymän jälkeen neuvolassa muutaman ensimmäisen elinvuoden ajan. Tämän jälkeen seurantatiheys laskee, mutta seurannan tulisi olla vuosittaista vielä murrosiän kynnykselläkin. Kasvun seuraamisen käytetään kasvukäyrästäjä, jotka pohjautuvat terveistä lapsista kerättyihin kasvutietoihin. Väestön kasvussa tapahtuvien luontaisten muutosten vuoksi on kasvukäyrästäjä myös päivitettävä. Suomessa kasvukäyrät uudistettiin viimeisimmän kerran 2010-2011 käyttäen 1983-2008 syntyneiden terveiden lasten

kasvutietoja. Tätä ennen käytössä olevat kasvukäyrät otettiin käyttöön 1983 ja ne perustuivat 1959-1971 syntyneiden lasten pituuden ja painon mittauksiin. Kasvukäyrät kertovat keskimääräisen linjan ikäkohtaiselle pituuskasvulle ja painonkehitykselle, sekä päänympärykselle, painoindeksille ja pituuskohtaiselle painolle (5). Ihmisten normaali koko ja kasvunopeus vaihtelevat melko paljon ja siksi kasvukäyrissä käytetään normaalin kasvun vaihteluväliä, joka on yleensä 2 keskihajontayksikköä (SD, Standard deviation). Kun kasvu jää vaihteluvälin ulkopuolelle, kasvua voidaan pitää poikkeavana. Tarkempi arvio kasvun edistymisestä tietyillä yksilöllä voidaan saada vertaamalla kasvua vanhempien mittoihin, joiden avulla voidaan laskea nk. odotuspituus (4).

2.2. Ennenaikaisuus ja sen seuraukset

Vuonna 2015 kaikista Suomessa syntyneistä lapsista 5,9 % oli ennenaikaisena syntyneitä. Matala syntymäpaino (LBW, low birth weight) eli syntymäpaino alle 2500 g oli 4,4 %:lla Suomessa syntyneistä. Pieniä keskosia, joiden syntymäpaino on alle 1501g, (VLBW, very low birth weight) 2015 syntyneistä oli 0,8 % (6).

WHO luokittelee syntymän ajankohdan mukaan kolmeen luokkaan: ennenaikainen syntymä < 37 viikkoa, täysiaikainen 37 - 41 viikkoa ja yliaikainen \geq 42 viikkoa (7). Keskokset voidaan myös ryhmitellä tarkemmin täysien raskausviikkojen mukaan. Ennen 37. raskausviikon loppua (raskausviikot lasketaan viimeisten kuukautisten ensimmäisestä päivästä) syntyneet luokitellaan yleisesti ennenaikaisesti syntyneiksi eli keskosiksi. Raskausviikkojen 34 vk + 0 pv ja 36 vk + 6 pv välissä tapahtuneesta syntymästä käytetään nimitystä hieman ennenaikainen syntymä (late preterm) (8). Kohtalaisesti ennenaikaisesti syntyneitä ovat raskausviikkojen 28 vk/ 0 pv ja 33 vk/ 6 pv välissä syntyneet keskoset ja erittäin ennenaikaisia ennen raskausviikkoa 28 syntyneet. (käypähoito, ennenaikainen synnytys). Pienemmistä keskosista on paljon runsaammin tutkimustietoa, kuin hieman ennenaikaisista keskoslapsista, vaikka hieman ennenaikaisia lapsia syntyy 5 kertaa enemmän kuin pikkukeskosia (9).

Ennenaikaisuutta on spontaania ja hoidosta johtuvaa. Spontaani ennenaikainen syntymä voidaan jakaa kalvojen puhkeamisen vuoksi aiheutuvaan ennenaikaiseen syntymään (PPROM), sekä spontaaniin syntymään, jossa ennenaikaisuus ei johdu kalvojen puhkeamisesta. Spontaani syntymä on monitekijäinen ja voi johtua mm. infektiosta, tulehdusreaktioista, kohdun ja istukan välisestä hapenpuutteesta tai verenvuodosta, sekä

stressistä. Spontaanin ennenaikaisen syntymän riskitekijöitä ovat mm. aikaisempi ennenaikainen synnytys ja synnyttäjän alhainen painoindeksi. Hoidosta johtuva ennenaikaisuus tarkoittaa joko lääkkeillä indusoitua ennenaikaista syntymää tai sekstiosta aiheutuvaa ennenaikaisuutta, johon päädytään sikiön tai äidin terveyden tai hengen suojelemiseksi. Hoidosta aiheutuva ennenaikaisuus johtuu useimmiten pre-eklampsiasta (nk. raskausmyrkytys), eklampsiasta (nk. raskauskouristus) tai kohdunsisäisistä kasvurajoitteista (10).

Ennenaikaiseen syntymään on yhdistettävissä monenlaisia lapsen terveyteen liittyviä seurauksia. Ennenaikaisesti syntyneillä lapsilla tavataan enemmän sekä neurologisia- että käytöksenongelmia. Näitä ovat esimerkiksi cp-vammaisuus, älyllinen kehitysvammaisuus ja sensoriset häiriöt sekä alentunut huomiokyky ja huonompi koulumenestys. Pikkukeskosilla tavataan varhaisessa aikuisuudessa myös enemmän insuliiniresistenssiä, heikompaa glukoosin sietokykyä, sekä korkeampaa verenpainetta, kuin täysiaikaisena syntyneillä (11). Pikkukeskosilla ennenaikaisuuden aiheuttamat haitat ovat korostuneempia kuin hieman ennenaikaisilla. Tästä huolimatta 34 - 36 viikoilla syntyneet keskoset, kuten alle 32 viikoilla syntyneet pienemmät keskoset, ovat suuremmissa riskissä terveysongelmille kuin täysiaikaisina syntyneet lapset (12). Laryngiitti- obstruktion sekä sairaalahoitajaksojen esiintyvyys on korkeampaa ensimmäisen elinvuoden aikana hieman ennenaikaisilla verrattuna täysiaikaisina syntyneisiin. Ensimmäisen 2 elinvuoden aikana hieman ennenaikaisilla on raportoitu täysiaikaisia suurempi pneumonia-diagnoosien esiintyvyys sekä sairaalahoitajaksojen määrä(13).

2.3. Ennenaikaisuuden vaikutus kasvuun

Ennenaikaisuus vaikuttaa merkittävästi lapsen kasvuun. Pikkukeskosilla (VLBW) painon ja pituuden kehitys on imeväisiässä ja joskus myös varhaislapsuudessa hitaampaa kuin syntymäpainoltaan normaaleilla täysiaikaisilla lapsilla. Hitaan vaiheen jälkeen keskosina syntyneet kasvavat taas keskimäärin täysiaikaisia nopeammin ja tällöin puhutaan ns. kiinniottokasvusta (catch-up growth) (9). Joissakin aineistoissa on jopa havaittu, että naispuoliset pikkukeskoset saavuttavat syntymäpainoltaan normaalien kontrollien aikuispituuden (14). Miespuoliset pikkukeskoset taas jäävät kontrollejaan lyhyemmiksi ja kevyemmiksi (14). Murrosiän kasvupyrähdyksen on havaittu sijoittuvan pikkukeskosilla selkeästi aiemmaksi kuin täysiaikaisilla lapsilla. Murrosiän kasvupyrähdys alkaa 0,8 vuotta

aiemmin pikkukeskosilla (VLBW) jotka ovat syntyneet normaalikokoisina raskausviikkoihin nähden (AGA) ja 0,9 vuotta aiemmin niillä jotka ovat syntyessään pienikokoisina raskausviikkoihin nähden (SGA) (15).

2.3.1. Varhaislapsuuden kasvu

Normaalissa raskaudessa sikiön kasvu on nopeampaa kuin missään muussa elämän vaiheessa syntymän jälkeen. Ennenaikaisena syntyneiden lasten intensiivisen kasvun vaihe on täten lyhyempi kuin täysiaikaisesti syntyneillä lapsilla. Ennenaikainen syntymä saattaa häiritä normaalia lapsuuden kasvun säätelyä. Myös ennenaikaisena syntyneiden paino laskee ensimmäisten elinpäivien aikana kuten täysiaikaisina syntyneilläkin. Ennenaikaisilla lapsilla syntymän jälkeisen painonlaskun suuruus on riippuvainen raskausviikosta jolloin lapsi syntyy (nk. gestaatioikä), syntymäpainosta sekä ajasta joka tarvitaan täyden enteraalisen ravitsemuksen saavuttamiseen (16).

Syntymän jälkeisen painonlaskun jälkeen tulisi alkaa kasvun siirtymävaihe, jossa paino stabiloituu ja pituuskasvu alkaa. Tätä kasvun vaihetta seuraa keskosilla kiinniottokasvun vaihe. Tällöin kasvun tahti ylittää saman raskausviikon omaavan täysiaikaisen sikiön kasvun nopeuden. Viimeisessä vaiheessa kasvuntahti on keskimäärin verrattavissa täysiaikaisina syntyneisiin lapsiin. Jos kasvun rajoitteet ovat läsnä syntymän jälkeisenä aikana ja kasvun nopeus oletettua hitaampaa, ennenaikainen imeväinen kärsii kohdunulkoisista kasvunrajoitteista (extrauterine growth restriction=EUGR). Selkeää yhteneväistä määritelmää EUGR:lle ei ole olemassa. Yhden määritelmän mukaan EUGR on kyseessä silloin, kun keskosen painossa ja/tai pituudessa nähdään yli 2.0 SD:n lasku syntymän ja 36 viikon iän välillä. Gestaatioiän lisäksi tunnetaan muitakin tekijöitä jotka ovat yhteydessä aikaisen kasvunhäiriön suurentuneeseen riskiin. Näitä ovat muun muassa miessukupuoli, äidin raskaushypertensio, bronkopulmonaalinen dysplasia (BPD), nekrotisoiva enterokoliitti, syntymän jälkeinen glukokortikoidien käyttö, IUGR eli intrauteerinen (kohdunsisäinen) kasvunrajoittuminen, SGA-syntymä (small for gestational age) sekä EUGR ja ravitsemukseen liittyvät ongelmat (17). Mikäli lapsen paino asettuu syntyessä alle -2 SD:n kasvukäyrälle, puhutaan lapsen syntyvän gestaatioikään nähden pienikokoisena (SGA, Small for gestational age).

2.3.2. Lapsuuden kasvu

Ensimmäinen elinvuosi on kriittistä aikaa keskoselle. Sairaalajakso voi syntymän jälkeen olla pitkä ja se voi altistaa kehittyvän lapsen mm. keuhkosairauksille, intraventrikulaariselle verenvuodolle, nekrotisoivalle enterokoliitille ja myöhäiselle sepsikselle (18). Painon ja pituuden kehitys on keskosella riippuvaista täyden enteraalisen ravitsemuksen saavuttamisen ajankohdasta sekä EUGR:n esiintymisestä (19-21). Keskoset ovat täysiaikaisia ikätovereitaan lyhyempiä ja kevyempiä merkittävästä kiinniottokasvusta huolimatta. Keskimäärin 80 % keskosista kokee kasvun elpymisen 2 ensimmäisen elinvuoden aikana. 2-3 elinvuoden jälkeen pituuskasvu korreloi keskimäärin lapsen vanhempien pituuteen. Kolmen vuoden ikään mennessä keskimäärin 80% keskoslapsista savuttaa normaalin (täysiaikaisia vastaavan) päänympäryksen ja 70% normaalin painon (17).

2.3.2.1. Erittäin pienipainoisina syntyneet/pikkukeskoset (EPT)

Vaikka suurin osa ennenaikaisina syntyneistä on hieman ennenaikaisia, pääosa keskostutkimuksesta, myös kasvun osalta, on toistaiseksi keskittynyt imeväisiin, jotka ovat syntyneet ennen 32. raskausviikkoa.

Rieger- Fackeldey *ym.* raportoivat seurantatutkimuksen 19 lapsesta jotka syntyivät alle 500 g painoisena ja joiden elintoimia tuettiin välittömästi syntymän jälkeen. 18 lapsista oli syntynyt raskausviikkoihin nähden pienikokoisena (SGA). Vain 7:llä lapsista tapahtui minkäänlaista kiinniottokasvua pituudessa syntymän ja viiden ikävuoden välissä. Kaikki tutkittavat olivat alle pituuden 25:nneen persentiiliin 5 vuoden iässä (22).

EPICure kohortissa arvioitiin raskausviikoilla ≤ 25 syntyneiden erittäin ennenaikaisten lasten kasvua kuuden vuoden iässä. Tutkimuksessa oli mukana 241 ennenaikaista lasta ja 160 täysiaikaista kontrollia. Kuuden vuoden iässä erittäin ennenaikaisina syntyneet lapset olivat 1,2 SD:ä kevyempiä, 0,97 SD:ä lyhyempiä ja 1,3 SD:ä päänympärykseltään pienempiä kuin heidän täysiaikaisena syntyneet ikätoverinsa. BMI oli keskimäärin 0,95 SD:ä pienempi erittäin ennenaikaisilla. Kiinniottokasvua havaittiin jonkin verran 30 kuukauden ja 6 vuoden iän välissä (pituudessa + 0,42 SD ja painossa +0,37 SD, mutta vain 0,13 SD päänympäryksessä). BMI:ssä ei taas tapahtunut kiinniottoa 30kk ja 6v välissä vaan SD-pisteet pysyivät muuttumattomina. Syntymäpaino suhteutettuna raskausviikkoihin syntyessä oli merkittävästi yhteydessä kasvun tulokseen 6 vuoden iässä(23).

Farooqi ym. seurasivat 83:a erittäin ennenaikaista lasta 1990-luvulla. Seuranta jatkettiin 11 vuoden ikään saakka. Lasten keskiarvoinen gestatioikä oli 24,6 viikkoa ja syntymäpaino 765 g. Lapsista 6 oli syntynyt pienikokoisena raskausviikkoihin nähden (SGA) ja 3 sai kasvuhormonihoitoa seuranta-aikana. Erittäin ennenaikaisilla lapsilla havaittiin syntymän jälkeen merkittävä laskusuuntainen trendi painon SD:ssa kolmen kuukauden ikään asti (ikä korjattu ottaen huomioon sikiön ennenaikaisuus). Tämän jälkeen 11 vuoden ikään mennessä tutkittavat keskimäärin saavuttivat referenssiväestön painon keskiarvon (0 SD). Samanlainen kaava havaittiin pituuskasvulle. Tutkimuksessa havaittiin merkittävä kiinniottokasvu pituuden SD:ssa 3 kuukauden (korjattu ikä) ja 3 vuoden iän välissä sekä 7 vuoden ja 11 vuoden iän välissä. 11 vuoden iässä erittäin ennenaikaisena syntyneet tytöt olivat keskimäärin 3.1 cm ja pojat 5.7 cm lyhyempiä kuin kontrollit. Päänympäryksessä ei havaittu kiinniottokasvua ensimmäisen 6 elinkuukauden jälkeen. BMI oli erittäin ennenaikaisilla selkeästi kontrolliryhmää pienempi 5 vuoden ikään asti, 7 vuoden kohdalla merkitsevää eroa ei ollut enää havaittavissa. BMI:n SD kasvoi sekä erittäin ennenaikaisilla, että täysiaikaisilla kontrolleilla merkittävästi 1 ja 11 ikävuoden välissä. Tästäkin huolimatta BMI:n kasvu oli tilastollisesti merkitsevästi suurempaa erittäin ennenaikaisilla kuin kontrolliryhmällä (ero keskimääräisessä BMI:n kasvussa 0.64 SD [95% CI: 0.25 - 1.03]; P = 0,002). Tutkimuksessa ei ollut käytettävissä informaatiota murrosiän kehityksestä. Pubertaalinen kasvupyrähdys voi selittää osittain myöhäisemmän nousun pituudessa (24).

2.3.2.2. Kohtalaisen ennenaikaisena syntyneet lapset (VPT)

Ranskassa tehty väestöpohjainen tutkimus arvioi kohtalaisen ennenaikaisina syntyneiden lasten kasvua 5 vuoden ikään asti. Tutkimusväestönä oli 1597 lasta, jotka olivat syntyneet 1990-luvulla kohtalaisen ennenaikaisina (syntyneet < 33 raskausviikkoa). Viiden vuoden iässä 5.6 % tutkittavista oli lyhytkasvuisia (pituus alle -2 SD WHO:n kasvukäyrillä). 6 lasta sai kasvuhormonihoitoa 2 ja 5 ikävuoden välissä. 2 vuoden iässä tutkittavista 118:ta oli lyhytkasvuisia. Heistä 55 (47 %) oli lyhytkasvuisia vielä 5 vuoden iässäkin. Niistä 276:sta joiden pituus oli -1 ja -2 SD:n välissä 2 vuoden iässä, vain 26:n (9 %) pituus oli \leq -2 SD 5 vuoden iässä. Suurin lyhytkasvuisuuden insidenssi 5 vuoden iässä havaittiin ennenaikaisina syntyneillä AGA-lapsilla (normaalikokoinen raskausviikkoihin nähden), joilla oli EUGR. Lyhytkasvuisuuden insidenssi ei muuttunut ennenaikaisilla SGA-lapsilla 2 ja 5 ikävuoden välissä. Tästä voidaan päätellä, että kiinniottokasvu SGA-lapsilla esiintyy lähinnä ensimmäisen kahden elinvuoden aikana (25). Karlberg ym. ovat jo aiemmin esittäneet tämän

havainnon kirjallisuudessa ruotsalaisessa kohorttitutkimuksessa (26).

Knops ym. seurasi 1338:aa kohtalaisen ennenaikaista lasta (GA <32 vk ja/tai syntymäpaino <1500g) Alankomaalaisessa prospektiivisessä valtakunnallisessa tutkimuksessa. Tutkittavat jaettiin kolmeen alaryhmään: AGA ja GA <32 vk, SGA (pienikokoinen raskausviikkoihin nähden) ja GA <32 tai SGA ja GA ≥32. Ryhmien kasvua verrattiin alankomaalaisiin kasvun referenssikasvukäyrästäisiin. Kohtalaisen ennenaikaiset AGA-lapset olivat normaalikokoisia 10 vuoden iässä, kun taas SGA-lapset olivat molemmissa ryhmissä referenssiväestöä lyhyempiä (AGA=0,0 SDS; SGA <32 weeks = -0.29 SDS; SGA ≥32 weeks = -0.13 SDS). Kiinniottokasvua nähtiin erityisesti lapsilla, jotka syntyivät pienikokoisina raskausviikkoihin nähden: painon nousu oli heillä nopeaa ensimmäisen kolmen elinkuukauden aikana (27).

Hack ym. havaitsivat, että 8 vuoden iässä VLBW-syntyneet (syntymäpaino alle 1500g) pojat olivat merkittävästi lyhyempiä (-0.46 SD) kuin täysiaikaisina syntyneet kontrollit. VLBW-syntyneet tytöt olivat hoikempia, mutta pituus ei merkittävästi eronnut kontrololiryhmästä (14).

Ford ym. havaitsi kasvun kiihtymisen painossa, pituudessa ja päänympäryksessä 8 ja 14 ikävuoden välissä nuorilla, jotka olivat syntyneet pienipainoisina (VLBW= alle 1500 g ja GA <30 viikkoa). Tämän voidaan nähdä viittaavan myöhäiseen kiinniottokasvuun pienipainoisina syntyneillä. 2, 5, 8 ja 14 vuoden ikäpisteissä VLBW-lapset olivat selkeästi lyhyempiä ja kevyempiä sekä päänympärykseltään pienempiä kuin normaalipainoisina syntyneet lapset. Riski lyhytkasvuisuudelle oli suurempi mikäli lapsen äidin pituus oli ≤ 160 cm, raskauden kesto < 29 viikkoa, syntymäpituus < -2 SD tai jos kortikosteroideja oli ollut käytössä (28).

Trebar ym. tutkivat 1320 VLBW-syntynyttä lasta 5 - 6 vuoden iässä. GA (raskausviikot syntyessä) vaihteli välillä 22 - 38 viikkoa. 730 lapsista oli syntynyt pienikokoisena raskausviikkoihin nähden (SGA) ja 590 normaalikokoisena raskausviikkoihin nähden (AGA). Kuuden vuoden iässä 8,3 % AGA- ja 13,4 % SGA-lapsista oli lyhytkasvuisia (<-2 SD). Tärkeimpiä ennustavia tekijöitä pituudelle 5 ja 6 vuoden iässä olivat muun muassa pituus yhden vuoden iässä ja pituuskasvun erotus ensimmäisen ja toisen vuoden välillä (29).

Iso-Britanniassa 18 818 lapsen pitkittäistutkimuksessa seurattiin ennenaikaisuuden eri tasojen vaikutusta mm. pituuskasvuun ja painon kehitykseen. Tutkittavat olivat 2000 - 2002 välillä syntyneitä ja heidät jaettiin useissa analyyseissä ennenaikaisuuden tason mukaan alle 32 viikkoisiin, 32 - 33, 34 - 36, 37 - 38, 39 - 41 raskausviikoilla syntyneisiin. Pituus- ja

painokehitys laskivat tutkimuksessa lisääntyvän ennenaikaisuuden mukaan. Tämä oli havaittavissa sekä 3:n että 5:n vuoden seurannoissa. Suhteellisesti eniten ylipainoisuutta oli 3:n ja 5:n vuoden iässä hieman ennenaikaisien (34 - 36 raskausviikoilla syntyneet) ryhmässä. Erittäin ennenaikaiset (23 – 31 raskausviikoilla syntyneet) olivat suurimmalla todennäköisyydellä alipainoisia sekä 3:n että 5:n vuoden iässä (30).

2.3.2.3. *Hieman ennenaikaisena syntyneet lapset (late preterm)*

Hieman ennenaikaisien kasvua on tutkittu pieniä keskosia vähemmän. Hieman ennenaikaiset lapset syntyvät ajankohtana, jolloin kasvunopeus olisi kohdun sisällä suurinta koko lapsen elämän aikana. Täysiaikaisen lapsen neljän viimeisen raskausviikon aikana lapsi kasvattaa painoa runsaasti kohdun sisällä. Tällä hetkellä tutkimusnäyttö hieman ennenaikaisesti syntyneiden lasten kasvusta on vielä vähäistä, mutta on esitetty, että hieman ennenaikaisesti syntyneillä lapsilla viimeisten raskausviikkojen nopean kasvun vaihe kohdussa jää vajaaksi. Tämä voi sittemmin johtaa kasvun rajoittumiseen ainakin ensimmäisen elinvuoden aikana. Vähäisestä tutkimuksesta johtuen raskausviikkoihin nähden pienikokoisena (SGA) syntymisen ja äidin pituuden vaikutusta hieman ennenaikaisena syntyneen lapsen kasvuun ei täysin ymmärretä (17). Alankomaalaisessa kohorttitutkimuksessa 1123:n hieman ennenaikaisena (raskausviikolla 32 – 35+6) syntyneen lapsen kasvua arvioitiin 4 vuoden iässä. Hieman ennenaikaisina syntyneet lapset olivat lyhyempiä ja painoivat vähemmän jokaisessa arviointipisteessä ensimmäisen neljän elinvuoden aikana verrattuna täysiaikaisina syntyneisiin lapsiin. Pienikasvuisuus (paino, pituus tai päänympäryys yli 2 SD pienempi kuin alankomaalaisen väestön mediaanikasvu) oli 2,5 kertaa todennäköisempää hieman ennenaikaisilla kuin täysiaikaisilla lapsilla. Pienikasvuisten ryhmä koostui lähinnä normaalikokoisena raskausviikkoihin nähden syntyneistä (AGA) lapsista, joiden pituuskasvu oli niukkaa sekä muutamista SGA-lapsista, joilla ei ollut ilmennyt kiinniottokasvunvaihetta. 32 pojan (5.6 %) and 18 tytön (3.8 %) pituuskasvu oli rajoittunutta 4 vuoden iässä. 21:n hieman ennenaikaisen pojan (3,4 %) ja 27 tytön (5.8 %) painon kehitys oli rajoittunutta samassa iässä. Heidän päänympäryksensä oli normaali verrattuna täysiaikaisina syntyneisiin lapsiin. Kasvunrajoittuminen oli yhteydessä SGA-syntymään (odds ratio [OR] pituudelle: 7.7 [95 % confidence interval (CI): 2.9–20.4]; OR painolle: 9.5 [95 % CI: 3.9–23.1]) ja äidin matalaan pituuteen (äidin pituuden SD alle -1, OR for height: 4.9 [95 % CI: 2.6 –10.2]; OR for weight: 2.6 [95 % CI: 1.3–5.2]). Päännympäryksen heikko kehitys oli yhteydessä äidin matalaan koulutustasoon. (OR: 5.3 [95 % CI: 1.4 –20.8]) (31).

Japanilaisessa väestöpohjaisessa tutkimuksessa seurattiin 1414:sta hieman ennen aikaista lasta (syntymäviikot 34 vk – 36vk ja 6pv) syntymästä 3 vuoden ikään asti Koben kaupungissa. Hieman ennen aikaisilla todettiin 2,9 % esiintyvyys lyhytkasvuisuudelle (yli 2 SD alle väestön keskimääräisen pituuden kyseisessä iässä), joka oli selkeästi suurempi täysiaikaisten ryhmän 1,4 %:iin verrattuna. Riski lyhytkasvuuteen oli 4,5 kertaa suurempi, mikäli hieman ennen aikainen lapsi oli syntynyt lisäksi pienikokoisena raskausviikkoihin nähden (SGA) (2).

2.3.3. Aikuispituus

Vain vähän tutkimustietoa on ennen aikaisina syntyneiden aikuisuuden pituuksista.

Norjalaisessa kansallisessa väestö-tutkimuksessa syntymätietoja ja aikuisuuden pituutta arvioitiin 348 706:n pojan tiedoista. 15 454 heistä (4,5 %) oli syntynyt raskausviikoilla 26 – 36. Syntymäpituus oli paras ennusmerkki aikuisuuden pituudesta. Toisaalta suhteellisen pitkistä ennen aikaisina syntyneistä lapsista tuli aikuisuudessa lyhyempiä kuin saman syntymäpituuden omaavista täysiaikaisista lapsista (32).

Saksalaisessa kohorttitutkimuksessa arvioitiin 108:aa VLBW (very low birth weight) syntynyttä lasta 1967 – 1978 välillä. Melkein 50 %:lla kiinniottokasvu oli täydellinen aikuisikään mennessä. Tutkijoiden mukaan nuoremman iän kasvu ei ennustanut aikuisuuden pituutta johtuen suuresta yksilön sisäisestä kasvumallien vaihtelusta syntymästä 6 vuoden ikään ja aikuisuuteen. GA vaihteli välillä 28 – 35 vk ja voi selittää osin vaihtelun syntymänjälkeisissä kasvumalleissa (33).

Australiassa yhteensä 42:a ELBW tutkittavaa, jotka olivat syntyneet 1977 jälkeen, seurattiin syntymästä 20 vuoden ikään. Kiinniottokasvua havaittiin vain puberteetissa 14-vuoden iässä. Varhaisessa aikuisuudessa kaikki tutkittavat olivat saavuttaneet pituuden, joka oli johdonmukainen heidän vanhempien pituuden kanssa (34). Sama tutkimusryhmä seurasi 225 erittäin ennen aikaisesti syntynyttä hengissä selvinnyttä lasta, jotka olivat syntyneet 1991 – 1992. Lapsia seurattiin 18 vuoden ikään asti. Tässä tutkimuksessa valintakriteerinä oli GA eli sikiöikä. Erittäin ennen aikaiset lapset olivat lyhyempiä kuin kontrollit, kaikissa ikäpisteissä (syntymäpäivinä) 2 – 18-vuotiaana. 18 vuoden iässä 9 % erittäin ennen aikaisina syntyneistä lapsista oli pituuden osalta alle -2 SD-käyrällä. Vain yksi (0,7 %) täysiaikaisena syntynyt kontrolli oli 18-vuotiaana lyhytkasvuinen (alle -2 SD). Pituuskasvu 2 vuoden iässä selitti 50 % lopullisen pituuden vaihtelusta. Täysiaikaisena syntyneen kontrolliryhmän aikuisiän pituus oli selkeästi suurempi verrattuna heidän vanhempiansa mediaanipituuteen. Erittäin

ennenaikaiset tutkittavat olivat taas hieman lyhyempiä kuin heidän vanhempansa (35).

Ennenaikaisina syntyneiden kasvun onnistumista on tarkasteltu GA:n lisäksi myös neonataali-ajan kasvun ja EUGR:n esiintymisen avulla. Finken ym. arvio 380:tä VPT syntynyttä (GA <32 viikkoa) lasta. Heistä 21 % oli syntynyt normaalikokoisena raskausviikkoihin nähden (AGA) ja kohdunulkoisia kasvurajoitteita (EUGR) kokien. Heidän pituuttaan verrattiin 19 vuoden iässä VPT lapsiin, jotka olivat syntyneet AGA ilman EUGR sekä VPT lapsiin, jotka olivat syntyneet SGA. AGA+EUGR –ryhmää luonnehti pieni sikiöikä, korkea hengitysvajauksen esiintyvyys, kallonsisäiset verenvuodot ja kortisonihoito.

Lyhytkasvuisuuden prevalenssi 5 vuoden iässä lähestyi 20 %:a sekä VPT+SGA ja VPT+AGA+EUGR –ryhmässä. Lisäksi pituus alle -2 SD viiden vuoden iässä näissä kahdessa ryhmässä viittaa lyhytkasvuisuuden korkeaan riskiin ($\approx 90\%$) aikuisuudessa. Molempien ryhmien kasvuaan verrattiin aiemmin kuvattuun täysiaikaisina syntyneiden SGA-lasten ryhmään (36).

Hack ym. tutkivat 195:tä VLBW-nuorta 20 vuoden iässä. Kontrolliryhmään verrattaessa VLBW pojat olivat hoikempia (-0.35 ± 1.25 vs 0.53 ± 1.06 SD) ja lyhyempiä (-0.44 ± 1.10 vs 0.03 ± 0.95 SDS) 20 vuoden iässä. Tutkittavista 7 % oli alle -2.0 SDS pituuskasvukäyrällä aikuisiässä. Lyhytkasvuisuus 20 vuoden iässä oli yhteydessä matalampaan äidin koulutukseen, pituuteen ja matalampaan syntymäpituuteen (14).

3. TUTKIMUSKYSYMYKSET JA TUTKIMUKSEN TAVOITTEET

Tutkimuksen yleisenä tavoitteena on tutkia ennenaikaisina syntyneiden lasten kasvua. Tarkoituksena on tarkastella eriateisen ennenaikaisuuden vaikutusta lapsen kasvuun syntymästä aikuisikään. Ennenaikaisuus jaetaan alaryhmiin, syntymäpainon (LBW, VLBW, ELBW) ja raskausviikkojen (esim. 23 – 31, 32 – 33, 34 – 36, 37 – 38, 39 – 41 viikkoa) tai keskosuuden syyn mukaan ja tutkitaan näiden vaikutusta lapsen pituuden ja painon kehitykseen. Kasvua arvioidaan käyttäen uusimpia suomalaisia kasvukäyrästäjä kasvun referensseinä ja ennenaikaisten lasten kasvua verrataan näiden avulla tutkimuksen täysiaikaisiin kontrolleihin.

4. TUTKIMUKSEN MERKITYS

Tutkimus on osa ESTER – ”Ennenaikainen syntymä, raskaus ja lapsen terveys aikuisiässä” - tutkimusta, joka pyrkii selvittämään kuinka ennenaikaisuus, äidin terveys ja lapsen varhainen kasvu ja kehitys vaikuttavat aikuisiän terveyteen. Pienten keskosten terveyttä lapsuus- ja aikuisiässä on tutkittu kohtuullisen paljon. Tutkimuksen pääpaino onkin hieman ennenaikaisina syntyneiden aikuisiän terveydessä, jota on tutkittu melko vähän siitäkkin huolimatta, että hieman ennenaikaisena syntyneiden määrä on pikkukeskosiin verrattuna suuri ja tällöin terveyteen liittyvät riskitekijät voivat olla kansanterveydellisestikin merkittäviä. Tämän lisäksi ESTER-tutkimuksessa pyritään selvittämään äidin raskausajan terveyden (hypertensio raskauden aikana ja diabetesraskaus) vaikutuksia lapsen kehitykseen ja kasvuun sekä aikuisiän terveyteen.

Hieman ennenaikaisen syntymän, äidin raskaudenaikaisen hypertension, sekä raskausdiabeteksen vaikutuksista varhaisvaiheiden kasvuun tarvitaan jatkossakin lisää tutkimustietoa. Viitteitä lievään keskosuuteen liittyvistä kasvun ongelmista ja niihin liittyvien sydän- ja verisuonisairauksien sekä 2-tyypin diabeteksen riskien lisääntymisestä on jo olemassa.

5. TUTKIMUSAINEISTO JA TUTKIMUSMENETELMÄT

Tutkimuksen aineisto koostui ESTER –tutkimukseen vuosina 2009-2011 osallistuneista nuorista aikuisista. Tähän kliiniseen tutkimukseen kutsuttiin Pohjois-Suomen 1985 – 1986 syntymäkohortista (NFBC 1986) kaikki nuoret, jotka olivat syntyneet keskosina, sekä ne joiden raskautta komplisoi äidin raskausdiabetes, pre-eklampsia tai raskaushypertensio. Lisäksi tutkimukseen kutsuttiin satunnaisesti syntymärekisterin perusteella 1987 – 1989 Oulun ja Lapin lääneissä syntyneitä painottaen ryhmistä pikkukeskosina syntyneitä (<34 viikolla syntyneet) kutsuen heidät kaikki ja muista ryhmistä vain tietty osuus tarkoituksena saavuttaa ryhmien yhtä suuri koko. ESTER-tutkimuksen kliinisissä tutkimuksissa kävi yhteensä 1161 henkilöä.

Taulukko 1. Tutkimusjoukko (tutkittava voi kuulua useampaan ryhmään)

	<34 rv. syntyneet keskoset	34-37 rv. syntyneet keskoset	Äidillä raskausdia betes	Pre-eklampsia raskaus	Raskaushypert ensioraskaus	Ei mikään edellä mainituista
--	----------------------------------	------------------------------------	--------------------------------	--------------------------	-------------------------------	---------------------------------

NFBC 1986	51	110	50	77	112	171
1987-1989 -syntyneet	97	138	109	63	64	138
Kaikki yhteensä	148	248	159	140	176	309

5.1. Kasvuaineisto

Kasvuaineistoa kerättiin osana ESTER-tutkimusta. Kasvuaineisto pyrittiin keräämään kaikilta tutkimukseen osallistuneilta henkilöiltä. Kasvutietoja saatiin kerättyä lopulta tasan 1000:lta tutkimukseen osallistuvalla. Heidän neuvolatiedoistaan ja nuoruuden seurantakäynneistä tallennettiin pituus, paino ja päänympäryys. Syntymänjälkeisiä sairaalassa mitattuja painotietoja tallennettiin muutamilta lapsilta, joiden neuvolatietoihin sairaalan painotiedot oli yhdistetty. Täydellistä sairaala-aikaisten kasvutietojen keräystä tässä vaiheessa ei tehty. Tallennuksen jälkeen aineisto siivottiin ja tarkastettiin. Jokaisen tutkittavan kasvutiedoista interpoloitiin jatkuvat kasvukäyrät pituudelle, painolle ja päänympäryksmitalle. Käyrille sopimattomat mittaukset poimittiin erilleen ja poistettiin aineistosta. ESTER:n oman aineiston osalta kyseiset mittaukset tarkistettiin neuvolakorteista vielä uudestaan ja NFBC:sta tulleiden kasvutietojen kohdalla sopimattomat mittaukset poistettiin tutkimusaineistosta.

6. TUTKIMUSMENETELMÄT

Kasvutiedot on kerätty tutkittavien neuvolakorteista ja saatavilla olleista sähköisistä tietokannoista. Tiedot raskausajasta ja synnytyksestä on saatu erillisistä synnyttäjien tietolomakkeista. Tallennetut kasvutiedot on analysointia varten muunnettu tavallisista mittayksiköistä (cm ja kg) standard deviation –yksikköihin (SD) käyttäen uusimpia suomalaisia referenssikäyrästä (3). Tutkimusaineiston analysointi tapahtuu SPSS tilasto-ohjelmalla. Vastemuuttujina analysoinnissa käytetään tasavuosiin intrapoloituja pituus-ikä sekä BMI-ikä SD-arvoja. Analyysit aineistosta tehdään myöhemmin erikseen muun tutkimusryhmän toimesta.

7. LÄHDELUETTELO

1. Moster D, Lie RT, Markestad T. Long-Term Medical and Social Consequences of Preterm Birth. *N Engl J Med* 2008;359:262-73.
2. Nagasaka M, Morioka I, Yokota T, et al. Incidence of short stature at 3 years of age in late preterm infants: a population-based study. *Arch Dis Child* 2015;100:250-4.
3. Marcadante KJ, Nelson WE. *Nelson essentials of pediatrics*. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier 2011.
4. Abdenur Jea. GROWTH AND GROWTH DISORDERS In: Lifshitz F, ed. **Pediatric Endocrinology, 5th edition, Volume 2: Growth, Adrenal, Sexual, Thyroid, Calcium, and Fluid Balance Disorders**: Informa healthcare 2007, pp. 1-194.
5. Saari A, Sankilampi U, Hannila ML, et al. New Finnish growth references for children and adolescents aged 0 to 20 years: Length/height-for-age, weight-for-length/height, and body mass index-for-age. *Ann Med* 2011;43:235-48.
6. Eija Vuori MG. *Vastasyntyneet 2015: Terveiden ja hyvinvoinnin laitos*. 2016.
7. World Health Organization. Recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976 1977.
8. Raju TNK, Higgins RD, Stark AR, et al. Optimizing Care and Outcome for Late-Preterm (Near-Term) Infants: A Summary of the Workshop Sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development. *Pediatrics* September 2006;118:1207-14.
9. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *The Lancet* 2008;371:261-9.
10. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, et al. Epidemiology and causes of preterm birth. *The Lancet* 2008;371:75-84.
11. Hovi P, Andersson S, Eriksson JG, et al. Glucose Regulation in Young Adults with Very Low Birth Weight. *N Engl J Med* 2007;356:2053-6.
12. Wang ML, Dorer DJ, Fleming MP, et al. Clinical outcomes of near-term infants. *Pediatrics* 2004;114:372-6.
13. Santos IS, Matijasevich A, Domingues MR, et al. Late preterm birth is a risk factor for growth faltering in early childhood: a cohort study. *BMC pediatrics* 2009;9:71.
14. Hack M, Schluchter M, Cartar L, et al. Growth of Very Low Birth Weight Infants to Age 20 Years. *Pediatrics* 2003;112:30.
15. Wehkalampi K, Hovi P, Dunkel L, et al. Advanced pubertal growth spurt in subjects born preterm: the Helsinki study of very low birth weight adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:525-33.
16. Huysman WA, de Ridder M, de Bruin NC, et al. Growth and body composition in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:F46-51.
17. Boguszewski MC, Cardoso-Demartini AA. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Growth and growth hormone therapy in short children born preterm. *Eur J Endocrinol* 2017;176:R111-22.

18. Goulart AL, de Moraes MB, Kopelman BI. Impact of perinatal factors on growth deficits in preterm infants. *Revista da Associação Médica Brasileira (English Edition)* 2011;57:269-75.
19. Sices L, Wilson-Costello D, Minich N, et al. Postdischarge growth failure among extremely low birth weight infants: correlates and consequences. *Paediatrics & child health* 2007;12:22-8.
20. Clark RH, Thomas P, Peabody J. Extrauterine growth restriction remains a serious problem in prematurely born neonates. *Pediatrics* 2003;111:986-90.
21. Shah PS, Wong KY, Merko S, et al. Postnatal growth failure in preterm infants: ascertainment and relation to long-term outcome. *J Perinat Med* 2006;34:484-9.
22. Rieger-Fackeldey E, Blank C, Dinger J, et al. Growth, neurological and cognitive development in infants with a birthweight < 501 g at age 5 years. *Acta paediatrica* 2010;99:1350-5.
23. Bracewell MA, Hennessy EM, Wolke D, et al. The EPICure study: growth and blood pressure at 6 years of age following extremely preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93:F108-14.
24. Farooqi A, Hagglof B, Sedin G, et al. Growth in 10- to 12-year-old children born at 23 to 25 weeks' gestation in the 1990s: a Swedish national prospective follow-up study. *Pediatrics* 2006;118:e1452-65.
25. Pierrat V, Marchand-Martin L, Guemas I, et al. Height at 2 and 5 years of age in children born very preterm: the EPIPAGE study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011;96:F348-54.
26. Karlberg J, Albertsson-Wikland K. Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to final height. *Pediatr Res* 1995;38:733-9.
27. Knops NB, Sneeuw KC, Brand R, et al. Catch-up growth up to ten years of age in children born very preterm or with very low birth weight. *BMC Pediatrics* 2005;5:26.
28. Ford GW, Doyle LW, Davis NM, et al. Very low birth weight and growth into adolescence. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:778-84.
29. Trebar B, Traunecker R, Selbmann H, et al. Growth during the first two years predicts pre-school height in children born with very low birth weight (VLBW): results of a study of 1,320 children in Germany. *Pediatr Res* 2007;62:209-14.
30. Boyle EM, Poulsen G, Field DJ, et al. Effects of gestational age at birth on health outcomes at 3 and 5 years of age: population based cohort study. *BMJ* 2012;344:e896.
31. Bocca-Tjeertes IF, Kerstjens JM, Reijneveld SA, et al. Growth and predictors of growth restraint in moderately preterm children aged 0 to 4 years. *Pediatrics* 2011;128:e1187-94.
32. Eide MG, Øyen N, Skjærven R, et al. Size at birth and gestational age as predictors of adult height and weight. *Epidemiology* 2005;16:175-81.
33. Brandt I, Sticker EJ, Gausche R, et al. Catch-up growth of supine length/height of very low birth weight, small for gestational age preterm infants to adulthood. *J Pediatr* 2005;147:662-8.
34. Doyle LW, Faber B, Callanan C, et al. Extremely low birth weight and body size in early adulthood. *Arch Dis Child* 2004;89:347-50.
35. Roberts G, Cheong J, Opie G, et al. Growth of extremely preterm survivors from birth to 18 years of age compared with term controls. *Pediatrics* 2013;131:e439-45.

36. Finken MJ, Dekker FW, de Zegher F, et al. Long-term height gain of prematurely born children with neonatal growth restraint: parallelism with the growth pattern of short children born small for gestational age. *Pediatrics* 2006;118:640-3.