

Synnynnäiset palleatyrät HUS:ssa 2006-2018

Samuli Kaivola

Lääketieteen kandidaatti

26.04.2019

Tutkielma

samuli.kaivola@helsinki.fi

Ohjaaja: Dosentti, lastenkirurgian erikoislääkäri Janne Suominen

HELSINGIN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

HELSINGIN YLIOPISTO – HELSINGFORS UNIVERSITET

Tiedekunta/Osasto – Fakultet/Sektion – Faculty Lääketieteellinen tiedekunta		Laitos – Institution – Department
Tekijä – Författare – Author Samuli Kaivola		
Työn nimi – Arbetets titel – Title Synnynäiset palleatyrät HUS:ssa 2006-2018		
Oppiaine – Läroämne – Subject Lääketieteen koulutusohjelma		
Työn laji – Arbetets art – Level Tutkielma	Aika – Datum – Month and year 26.04.2019	Sivumäärä - Sidoantal - Number of pages 50+1
Tiivistelmä – Referat – Abstract <p>Tarkastelimme vuosina 2006-2018 Lastenklirikassa hoidettuja synnynnäisiä palleatyräpotilaita. Potilaita oli 56, joista 50 oli Bochdalekin tyrä ja 6 Morgagnin tyrä. Bochdalekin tyrät sijaitsevat pallean takasivuseinällä ja Morgagnin tyrät pallean etuseinässä. Tyrät voivat olla joko vasemman- tai oikeanpuoleisia tai esiintyä molemmin puolin. Vatsaontelosta rintaonteloon työntyneet elimet häiritsevät potilaiden keuhkojen kasvua raskauden aikana. Näiden potilaiden keuhkot ovat usein syntyessä vajaakasvuiset eli hypoplastiset. Tämän johdosta potilaiden hengitystoiminta on vaikeutunutta. Keuhkojen kasvun turvaaminen ja keuhkotoiminnan vakauttaminen on hoitojen päätavoite.</p> <p>Tutkimuksen tavoitteena on tarkastella viimeisen 12 vuoden hoidon laatua ja potilaskantaa. Potilasteksteistä ja laboratoriojärjestelmistä kerättiin tietoa raskaudesta viimeisimpään hoitokertaan asti. Kerätty tieto luokiteltiin 9 ryhmään: perustiedot, hoito, tyrät, laboratorioarvot, hengityskoneet, tehohoidon lääkitys, ruokailu, läikehoito kotiuduttua ja kasvu. Bochdalekin tyrät luokiteltiin tyrän koon mukaisesti luokkiin A-D. Luokan A tyrät ovat pienimpiä ja luokan D suurimpia. Potilaita tarkasteltiin neljässä ryhmässä: 1) Kaikki 2) Bochdalek kaikki 3) Bochdalek elossa ja 4) Bochdalek kuollut.</p> <p>Suurempi palleatyrä yhdistyi huonompaan ennusteeseen. Eri tyräluokkien ilmaantuvuus jakaantui tasaisesti potilaiden välillä. Palleatyräkuolleisuus aineistossamme on 23,2%. Pallea leikattiin 43 (76,8%) potilaalta. 28 (50%) potilaalta oli tieto palleatyrästä ennen syntymää.</p> <p>Tulevaisuudessa potilaiden raskaudenaikaista diagnostiikkaa tulisi parantaa ja suurin osa palleatyrästä löytyä ennen syntymää. Palleatyräpotilaiden hoitolinjat tulisi valita palleatyrän koon mukaisesti. Raskaudenaikaiseen hoitoon toivotaan uusia keinoja, joilla voidaan parantaa potilaiden keuhkojen kasvua ennen syntymää.</p> <p>Keräämämme aineistoa voi käyttää tulevissa palleatyräin liittyvissä tutkimuksissa.</p>		
Avainsanat – Nyckelord – Keywords congenital diaphragmatic hernia; pediatrics; General surgery		
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited		

1 Johdanto.....	1
1.1 Johdanto.....	1
1.2 Tutkimuksen tavoitteet.....	2
2 Kirjallisuuskatsaus.....	3
2.1 Pallean merkitys.....	3
2.2 Pallean kehitys ja rakenne.....	4
2.3 Antenataali diagnostiikka.....	5
2.4 Syntymä.....	5
2.5 Luokittelu.....	6
2.6 Hoito.....	7
2.7 Sairastavuus.....	12
2.8 Kuolleisuus.....	16
3 Tutkimusaineisto ja -menetelmät.....	17
3.1 Aineisto.....	17
3.2 Menetelmät.....	17
4 Tulokset.....	23
5 Pohdinta.....	36
6 Johtopäätökset.....	44
Lähdeluettelo.....	45

1 Johdanto

1.1 Johdanto

Syynnäisessä palleatyrässä potilaan pallea ei ole kehittynyt normaalisti raskauden aikana vaan siihen jää vaihtelevan kokoinen aukko. Rintaonteloon voi työntyä aukon kautta vatsaontelon elimiä, jotka häiritsevät keuhkojen normaalia kehitystä.

Syntyessään potilaiden keuhkot ovat hypoplastiset ja potilailla esiintyy pulmonaalihypertensiota eli korkeaa keuhkoverenkierron vastusta. Palleatyriä on luokiteltu kahta erilaista: posterolateraalinen eli Bochdalekin tyrä ja anteriorinen eli Morgagnin tyrä. Bochdalekin ja Morgagnin tyrät sijaitsevat pallean lihaskudoksessa. Bochdalekin tyriä esiintyy sekä toisenpuoleisina, että molemminpuoleisina (1). Bochdalekin tyrä on yleisempi tyristä. Syynnäinen palleatyrä koskettaa noin 1:3000 syntyvää lasta Suomessa (1-3).

Synnäinen palleatyrä diagnosoidaan yleisimmin joko syntymää edeltävästi eli antenataalisesti, raskausajan ultraäänitutkimuksissa tai syntymän jälkeen äkisti alkaneiden hengitysvaikeuksien johdosta. Osa palleatyristä voi oireettomina jäädä vastasyntyneenä huomaamatta ja tyrä todetaan potilaalla vasta aikuisiässä.

Hypoplastinen keuhko altistaa hengitysvaikeuksille sekä kasvun hidastumiselle. Potilaiden keuhkoverenkierron paine on kasvanut palleatyräpotilailla. Jatkuva koholla oleva keuhkoverenkierron paine rasittaa sydämen oikeaa kammiota ja altistaa sydämen vajaatoiminnalle, jos tilaa ei korjata. (3-4)

Synnäisten palleatyrä potilaiden ensisijainen hoito on keuhkotoiminnan vakauttaminen. Leikkaukseen ryhdytään vasta, kun potilaan fysiologinen tila sen sallii. (3-4)

Synnyynnäisen palleatyrän diagnostiikka ja hoito on kehittynyt vuosien varrella eri hoitolaitoksissa (5). Kuitenkaan palleatyrä potilaiden kuolleisuus väestötasolla ei ole parantunut (6).

Tahdoimme toteuttaa katsauksen palleatyräpotilaiden hoidosta HUS:ssa. Keräsimme tietoa raskaudesta, leikkausta edeltävästä ajasta, leikkauksesta ja leikkauksen jälkeisestä ajasta.

Tutkimuksemme koostui n=56 synnyynnäisestä palleatyrä potilaasta vuosilta 2006-2018. Kaikki potilaat on hoidettu Lastenlinikalla.

1.2 Tutkimuksen tavoitteet:

Tutkimuksessamme halusimme tarkastella vuosina 2006-2018 lastenlinikalla hoidettuja synnyynnäisiä palleatyräpotilaita (CDH). Keräsimme tietoa CDH-potilaan antenataalidiagnostiikasta, synnytyksestä, preoperatiivisesti, leikkauskohtaisesti ja postoperatiivisesti. Tutkitut osiot on esitetty kohdassa 4.2 - menetelmät. Tulokset kuvastavat viimeisen 12-vuoden potilaskantaa sekä hoidon laatua. Lastenkirurgian yksikkö voi käyttää tuloksia CDH-potilaiden hoidon suunnittelussa. Kerättyä tietoa voi käyttää myös tulevilla tutkimuksilla esimerkiksi sairastavuuden seurannassa.

2 Kirjallisuuskatsaus

2.1 Pallean merkitys

Pallea on yksi tärkeimmistä hengityslihaksistamme. Sisäänhengityksessä pallea supistuu ja sen kupoli siirtyy kohti vatsaonteloa, laajentaen rintaonteloa, laskien rintaontelon painetta. Paineen lasku rintaontelossa mahdollistaa keuhkojen laajentumisen ja hapen virtaamisen keuhkorakkuloihin. Uloshengityksessä pallea rentoutuu, palautuu vatsaontelosta rintaonteloa kohti, pienentäen rintaontelon tilavuutta. Vastavuoroisesti rintaontelon tilavuuden pienentäminen kasvattaa rintaontelon painetta ja tehostaa kerääntyneen hiilidioksidin poistumista keuhkoista.

Hengittämisen lisäksi pallea osallistuu nielemiseen ja oksentamiseen. Hengittäessä pallea toimii ”yhtenä lihaksena”, mutta oksentaessa ja nieltäessä pallean lihasosien toiminta jakaantuu, muodostaen kaksi erikseen toimivaa lihasyksikköä. (7)

Tämän lisäksi pallea toimii rajanvetäjänä vatsa- ja rintaontelon välillä. Synnyynnäisillä palleatyriä potilailla (Congenital diaphragmatic hernia – CDH) tämä rajanveto on häiriintynyt.

2.2 Pallean kehitys ja rakenne

Pallea kehittyy neljännen ja kahdeksannen raskausviikon aikana erottaen rintaontelon ja vatsaontelon toisistaan (1). Pallea koostuu kolmesta osasta: kostaalisesta ja posteriorisesta lihasosasta sekä keskusjätteestä. Kostaalinen lihasosa ylettyy kylkiluista mediaalisesti keskusjätteeseen. Se on rakenteeltaan ohuempi kuin posteriorinen "crus" lihasosa, joka myös kiinnittyy keskusjätteeseen. Posteriorinen lihasosa kiinnittyy selkänikamiin ja ympäröi ruokatorvea sekä aorttaa. Keskusjätteen rooli on yhdistää lihasosat toisiinsa ja muodostaa yhtenäinen rakenne vatsa- ja rintaontelon väliin. (8)

Palleaa hermoittaa palleahermo nervus phrenicus. Palleaa suonittaa arteria phrenica, arteria thoracica interna sekä arteriae intercostales. (8)

Pallea kehittyy embryologisesti kolmesta lähteestä: pleuroperitoneaalisisista taitteista, septum transversumista ja somiiteista.

Lihassosien on todettu kehittyvän somiiteista.

Muiden rakenteiden synnystä ja pallean rakenteiden välisestä vuorovaikutuksesta ei ole vielä tarkkaa tietoa. (8)

Synnynnäisiin palleatyriin on yhdistetty retinoidi-hapon (Retinoid acid, RA) signalointireitit. Rotille tehdyssä kokeessa todettiin, että annettaessa nitrofeeniä raskaana oleville rotille, kehittyi syntyville yksilöille palleatyrä. Tyriä esiintyi sekä oikealla, että vasemmalla puolella. (9) Nitrofeeni on teratogeeni, joka estää retinoidi-hapon signaloinnin.

Retinoidi-happoa tuotetaan retinaalidehydrogenaasin kautta (RALDH). Pallean alueella RALDH tuottaa nykytietämyksen mukaan vain pleuroperitoneaalisen taitteen solut. (9)

RA-signaloinnin merkitystä on vahvistanut löytö ihmisillä, jossa Stra6 mutaatioita on löydetty CDH-potilailla. (10). Stra6 geeniä tarvitaan retinoidi-hapon synteesissä.

Kuitenkaan kaikilla CDH-potilailla Stra6 mutaatiota ei esiinny. Oma tutkimuksemme ei keskittynyt CDH-potilaiden perimään.

Näistä geenilöydöksistä huolimatta pallean sekä palleatyrien kehitys on vielä epäselvää (8).

2.3 Antenataalinen diagnostiikka

Raskaina oleville naisille tehdään HUS:ssa kaksi ultraäänitutkimusta raskauden aikana. Varhaisraskauden ultraääniseulontaa tehdään raskausviikoilla 10+0-13+6. Tässä tutkimuksessa selvitetään raskauden kestoa, määritetään laskettu aika, sikiöiden lukumäärä, tunnistetaan sydämen syke. Sikiön rakenteita katsotaan yleisesti. Toinen ultraäänitutkimus on rakenneultraäänitutkimus raskausviikoilla 19-21.

Rakenneultraäänitutkimuksessa nimensä mukaisesti tarkastetaan järjestelmällisesti sikiön rakenteet, arvioidaan sikiön kasvua ja lapsiveden määrää sekä katsotaan istukan sijaintia kohdussa. (11) Rakenneultraäänitutkimuksessa suoliston näkyminen rintaontelossa tai sydämen siirtyminen kumpaan tahansa suuntaan antaa viitteitä palleatyrästä. Palleatyrää epäiltäessä tehdään raskaudenaikainen sikiön MRI-tutkimus palleatyrän luonteen ja mahdollisten muiden rakennepoikkeavuuksien varmistamiseksi.

2.4 Syntyminen

Antenataalisesti todettujen palleatyräpotilaiden syntymä pyritään pitkittämään raskausviikolle 38, tukien keuhkojen maksimaalista kasvua (1, 3-4).

CDH-potilaat synnytetään joko sektiolla tai alateitse. Potilaat intuboidaan heti syntymän jälkeen ja korkean riskin potilaat pyritään synnyttämään elektiivisellä sektiolla relaksoituna. Potilaat ovat syntyessään lievästi asidoottisia ja hypoksisia sekä hyperkapnisia. Potilaiden stabilointi leikkausta varten alkaa heti syntymästä. Potilas kytketään joko konventionaaliseen ventilaattoriin, korkeataajuusventilaattoriin (HFOV) tai kehon ulkoiseen sydänkeuhkokoneeseen (ECMO). Potilaalle voidaan aloittaa typpioksidi- sekä milrinoni-lääkitys pulmonaarihypertension hoitoon.

Potilaat, joita ei ole diagnosoitu antenataalisesti saadaan usein kiinni potilaan hengityksen heikentyessä syntymän jälkeen. Potilailta, joilla on hengitysvaikeuksia

otetaan thorax-röntgen, jossa palleatyrä paljastuu. Tämän jälkeen hoito aloitetaan samoin tavoin kuin antenataalisesti diagnosoiduilla.

2.5 Luokittelu

Palleatyrät on luokiteltu kahteen luokkaan: Bochdalekin tyrät ja Morgagnin tyrät.

Bochdalekin tyrä on yleisempi (n. 70% tyristä), joka esiintyy posterolateraalisesti.

Bochdalekin tyrää löytyy sekä vasemman-, että oikeanpuoleisena. (1)

vasemmanpuoleisia tyriä esiintyy aiemman datan mukaan enemmän, suhteessa 6:1

(2). Tätä eroa voi selittää oikean puolen nopeampi kehittyminen sikiöaikana (1).

Bochdalekin tyrässä rintaonteloon voi olla työntynyt vatsaontelon kautta suolistoa, mahalaukku, perna tai osa maksaa. Riippuen palleatyrän koosta ja sijainnista.

Tutkimuksessamme käytimme potilaiden erotteluun Kevin P. Lallyn tutkimusryhmän

ehdottamaa luokitusperiaatetta Bochdalekin tyrille, jossa aukon koolle annetaan

luokitus A-D (12). Tästä tarkemmin osiossa 4.2 - menetelmät. Tutkimusaineistossamme

Bochdalekin tyriä oli n=50

Morgagnin tyrä on anteriorisesti esiintyvä palleatyrä, joka on Bochdalekin tyrää

harvinaisempi (n. 30% tapauksista). Morgagnin tyrässä tyräportin kautta rintaonteloon

voi olla kulkeutunut mahalaukku, maksan vasenta lohkoa ja vatsapaitaa. Pala

suoltakin voi kulkeutua aukkoon ja kiertyä aiheuttaen akuutin suolitukoksen. (13)

Tutkimusaineistossamme Morgagnin tyriä oli n=6

2.6 Hoito

Lääkinnällinen hoito:

Lääkinnällinen hoito perustuu keuhkoverenkierron paineen laskuun. Kohonnut keuhkoverenkierron paine eli pulmonaari hypertensio johtuu keuhkojen vajaakasvusta eli hypoplasiasta. Jatkuva hypertensio rasittaa sydämen oikeaa kammiota sekä estää keuhkojen normaalia kasvua. Sydämen oikean kammion pitkittynyt rasitus voi johtaa sydämen oikean kammion paksuuntumiseen ja toimintakyvyn heikentymiseen eli sydämen vajaatoimintaan. Lääkityksellä tuetaan keuhkojen kasvua ja ehkäistään sydämen oikean kammion rasittumista. (1)

Milrinonia käytetään pediatriassa sydänpotilailla parantamaan sydämen supistuvuutta leikkauksen jälkeen (14). Palleatyrä potilailla milrinonia käytetään vähentämään sydämen oikean kammion rasitusta sekä laajentamaan verisuonia. Eläinkokeissa on todettu milrinonin toimivan additiivisesti hengitettävän typpioksidin (iNO) kanssa verisuonia laajentavasti (14). Milrinoni ylläpitää toisilähetti cAMP tasoja estämällä sen muuntamisen AMP:ksi inhiboimalla fosfodiesteriäsi 3:n toiminnan.

Typpioksidia (NO) toimii verisuonia laajentavasti aktivoimalla guanylaattisyklaasin endoteelisoluissa. Guanylaattisyklaasi muokkaa GTP:sta cGMP:ta. cGMP toimii toisilähettinä aiheuttaen endoteelisolujen vasodilaation. (14) Laajentamalla verisuonet pyritään laskemaan keuhkoverenkierron painetta ja stabiloimaan CDH potilaiden tilaa.

Keräsimme tietoa potilaiden milrinonin ja typpioksidin käytöstä tutkimuksessamme.

Pulmonaarihypertension hoidossa on käytössä maailmalla myös sildenafiliä, joka on fosfodiesteriäsi 5:n estäjä, prostaglandiineja, jotka tehostavat adenyylaatti syklaasin tehoa ja bosentaania, joka on endoteeli reseptori antagonistti (14). Emme tarkastele näitä lääkkeitä tutkimuksessamme.

Hengityskoneet:

Lastenkllinikalla käytetään heikentyneen hengitystoiminnan hoidossa CDH-potilailla konventionaalista ventilaatiota, tiheätaajuus ventilaatiota ja tarvittaessa ECMO-hoitoa.

Konventionaalisisessa ventilaatiossa (Conventional mechanical ventilation - CMV) potilaan alveoleita tuuletetaan mekaanisesti. Hengityskaasuun on mahdollisesti myös lisättyä happea. Hengityskonemuotoja on erilaisia. HUS:ssa on käytössä ”servo-ventilaattori”, joka ohjaa potilaan hengitystä. Mekaanisesta hengityksestä vastaa lääkäri säätämällä halutun hengitystilan laitteeseen. Mekaanisten ventilaattoreiden riskinä väärinkäytettäessä on barotrauman aiheuttaminen potilaalle (15). Kun potilaan hengitysfunktio paranee voidaan potilas siirtää hermostollisesti tuettuun ventilaatioon (NAVA). Ventilaattori seuraa potilaan palleahermon signaalia ja tukee sen impulssien mukaisesti potilaan hengitystoimintaa. Palleahermon sähköistä signaalia mittaa potilaaseen asennettu ”edi-katetri”, joka on kuin tavanomainen nenä-mahaletku, mutta siihen on lisätty sähköistä toimintaa mittaavat elektrodit. NAVA ventilaation etuna on, että potilas säätelee sen toimintaa eikä lääkäri. Turun yliopistollisen keskussairaalan raportin mukaan niin vanhemmat kuin hoitajat ovat raportoineet, että vastasyntyneet ovat rauhallisempia NAVA hoidon aikana ja nukkuvat paremmin kuin muun hengityskonehoidon aikana. (16)

Oskilloiva tiheätaajuus ventilaatio (HFOV) on neonataaleilla käytetty hoitokeino, jossa turvataan keuhkojen toiminta ulkoisella hengityslaitteella. HFOV:ssa asetetaan vakio hengitystaajuus (>1Hz) sekä asetetaan vakaasti laajentuva painealue, jonka välillä laite oskilloi eli vaihtelee. Oikein käytettynä tämä mahdollistaa keuhkovolyymin vakaana pysymisen sekä kontrolloinnin. (17) Volyymin vakaana pysyminen ennaltaehkäisee alveolien liiallista laajentumista inspiraation aikana. Tämä suojelee keuhkoja ja niiden kehitystä. (15)(17) HFOV:ssa kaasu kulkee sisään inspiraatiossa ja työntyy ulos ekspiraatiossa. Molemmat prosessit ovat aktiivisia (17). HFOV:ssa kuten muissakin HFV hoidoissa, tulee pysyä niin kutsutulla ”turvallisella alueella”. Liian suuri

hengitystilavuus ja paine johtaa alveolien liialliseen laajentumiseen ja liian pieni tilavuus sekä paine johtaa keuhkokudoksen atelektaasiin. Molemmat vaihtoehdot ovat haitallisia kasvaville keuhkoille. Liiallisen laajentumisen on ajateltu johtavan keuhkokudoksen tulehtumiseen, jonka on taas arveltu johtavan lisääntyneeseen bronkodysplasiaan. (15,18)

Kirjallisuudessa HFOV:ta ja CMV:ta vertaillen kuolleisuudessa sekä bronkopulmonaaridysplasian esiintyvyydessä ei ollut tilastollisesti merkittävää eroa palleatyräpotilailla. CMV:ta käytettäessä ventilaatioaika, ECMO:n tarve sekä vasoaktiivisten lääkkeiden käyttöaika oli pienempi ja hypertensiolääkkeiden käyttö oli vähäisempää kuin HFOV:ssa (18). Tutkijat pohtivat myös, että pidempi ventilaatioaika voi johtaa suurempaan tulehdusriskiin potilailla, koska kehon ulkoinen esine on pidempään elimistössä, mutta tätä ei ole todennettu erillisellä tutkimuksella.

ECMO:

Extracorporeal Membrane Oxygenation eli ECMO on kehon ulkoinen sydänkeuhkokone, joka hapettaa ja tuulettaa veren, potilaan keuhkojen puolesta. ECMOa käytetään potilailla, joilla on tilapäinen hengitys- tai verenkiertovajaus ja jota ei kyetä korjaamaan verenkiertoa tukevilla lääkkeillä tai muulla ventilaattorilla. ECMOa on käytetty vastasyntyneiden mekoniumaspiraatioissa, sepsiksessä ja palleatyrrien hoidossa sekä ei-vastasyntyneiden vakavissa infektiossa. Lastenlinikalla on toiminut ECMO-keskus vuodesta 1992 saakka. (19)

Oman aineistomme mukaan ECMOa käytettiin vuosina 2006-2018 seitsemän palleatyräpotilaan kohdalla, joka vastaa 12,5% kaikista aineiston potilaista (n=56).

Lastenlinikalla ECMO-hoitoon valikoidaan potilaat moniammatillisen päätöksen perusteella.

Kirurgia:

Palleatyriä paikattiin kirurgisesti heti syntymän jälkeen ennen kuin todettiin, että palleatyriässä tärkein hoitokohde ei ole itse tyrä vaan sen läpi työntyneiden vatsaonteloiden elimien aiheuttama keuhkohypoplasia ja pulmonaarihypertensio.

Nykyisin leikkaus toteutetaan vasta, kun potilas selviää leikkauksen aiheuttamasta rasituksesta (4)(3). Tämä tarkoittaa potilaan verikaasujen vakiintumista sekä keuhkoverenkierron paineen vakiintumista siedetylle tasolle. Koivusalon ja kumppaneiden tutkimuksessa todetaan, että preoperatiivisen stabilaation kesto on pidentynyt vuosien 1990-2000 mediaanista (2vrk) vuosien 2001-2006 mediaaniin (7vrk) (20). Kriteereinä voidaan pitää joitain näistä: potilaalle ei muodostu shuntteja, ventilaattoreissa annettu happiosapaine on alle 50% (kuvastaa hapen konsentraatiota, joka vaihtuu alveoleissa), $PIP < 25$ (korkein sisäänhengityspaine), $MAP < 25$ (keskimääräinen ilmäteiden paine), normaali happotasapaino, potilas on valmis irtaantumaan ECMOsta tai on valmis irtaantumaan ECMOsta pian. (4) Kriteerit voivat vaihdella hoitoyksiköittäin.

Tyrän sijainnista ja koosta riippuen se hoidetaan joko pallean omalla kudoksella, jossa tyrän reunat ommellaan yhteen tai tyräaukko ommellaan kiinni PATCHIN eli keinoainepaikan avulla. Maailmalla käytössä ovat GORE-TEX ja SURGISIS-paikat (3). HUS käyttää pääosin GORE-TEX-paikkaa. PATCH-paikkoja tarvitaan tutkimuksien mukaan 30%:sta yli 50%:iin palleatyristä (3) (1). Tutkimuksesta riippuen PATCH potilaat ovat tarvinneet reoperaatiota noin 10%-50% tapauksissa (3).

FETO:

FETO tulee sanoista "fetoscopic endoluminal tracheal occlusion", joka tarkoittaa sikiön henkitorven sulkemista endoskooppisesti. Mini-invasiivisella tekniikalla sikiön henkitorveen kuljetetaan pallo, joka täytetään ilmalla. Tämä luo vastapaineen, joka estää vatsaontelon elimiä kulkeutumasta rintaonteloon. Tämän on ajateltu stimuloivan keuhkojen kasvua. Keuhkojen hypoplasia on merkittävin syy CDH-potilaiden kuolleisuuteen, jonka johdosta sikiöaikaisen keuhkojen kasvun stimulaation on ajateltu laskevan kuolleisuutta. Ilmiön hypoplastisten keuhkojen kasvusta, tukkimalla henkitorvi, osoitti ensimmäisen kerran Harris kumppaneineen vuonna 1980 tekemissään eläinkokeissa lampailla. (21) Näistä eläinkokeista kuljettiin PLUG-mallin kautta ensimmäiseen kliiniseen FETO-tutkimukseen vuonna 2004, jossa osoitettiin FETO:n parantavan valikoitujen CDH-potilaiden ennustetta (22). Vuonna 2016 julkaistiin meta-analyysi, joka käsitteli viittä eri FETO tutkimusta. Tutkimuksissa FETOa oli käytetty ainoastaan huonoennusteisiin/vaikeihin CDH-potilaisiin. Vaikea ennusteiseksi potilaiksi oli kelpuutettu CDH-potilaat, joilla oli todettu olevan maksa hernioituneena rintaonteloon ja joiden ultraäänellä laskettu keuhkojen ja pään tilavuuden suhde (lung to head ratio - LHR) oli alle yhden ($LHR < 1$). Meta-analyysi osoitti, että huonoennusteisten potilaiden kohdalla FETO paransi ennustetta, mutta hoitoon liittyy vielä runsaasti ongelmia sairastavuuden johdosta. (23) FETO ei tällä hetkellä ole käytössä Suomessa.

2.7 Sairastavuus

CDH potilailla esiintyy hermoston ja kognition, tuki- ja liikuntaelimestön, hengityselimestön sekä maha-suolikanavan ongelmia (24).

Hermosto:

Monissa tutkimuksissa on löydetty hermoston kehityshäiriöitä. Kuitenkin tutkimuksien tulokset eivät ole täysin verrattavissa, sillä niissä on käytetty vaihtelevia tutkimusmenetelmiä ja eri iässä olevia potilaita. (24)

Kirjallisuuden löydöksiä hermostollisesta kehityksestä:

- Yhden ja kahden vuoden iän hermostollinen kehitys CDH-potilailla on väestön tasossa, mutta kahden ikävuoden jälkeen 22%:lla havaitaan lievästä-vaikeaan hermostollista viivettä yhdessä tai useammassa "Bayley-III" asteikolla. (25)
- Todettiin myös, että mekaanisen ventilaation kesto hoitojakson aikana korreloi hermostollisen viiveen kanssa. Mekaanisen ventilaation keston ajatellaan kuvastavan taudin kokonais vaikeusastetta. (26)
- Kahden vuoden iässä neurokognitiivinen ja psykomoottorinen suoritus on heikompi kuin muulla väestöllä. Vain 31% CDH-potilaista pisteytyi väestön viitteiden alarajoille. Tutkijat myös totesivat suorituksen kehittyvän potilaiden vanhetessa. (27)
- Viiden vuoden seurannassa suurimmalla osalla CDH-potilaista hermostollinen kehitys oli väestön viiterajoissa. (28)
- Leeuwenin ja kumppaneiden tutkimus toteaa, että CDH-potilaille ei väistämättömästi ole hermostollisen kehityksen viivettä ensimmäisen kolmen ikävuoden aikana. (37)

Suomalaisilla potilailla ei ole tehty vastaavia tutkimuksia, eikä heillä ole raportoitu erikseen hermostollisen kehityksen viiveitä.

Sensorineuraalisen kuulon heikentyminen:

Kuulon heikentyminen esiintyy tutkimuksista riippuen 0-100% välillä CDH-potilailla. Kuulon heikentyminen käynnistyy tyypillisesti, vasta myöhemmällä iällä. Kuulon heikentymisen syyksi on ehdotettu monia eri malleja, mutta yhdistävänä tekijänä on tehohoito. Mitä pidempi ja aggressiivisempi tehohoitojakso potilaalla on ollut sitä todennäköisemmin potilaalle kehittyy kuulon heikentymistä tulevaisuudessa. (24)

Tuki- ja liikuntaelimestö:

Vuonna 1996 julkaistun suomalaistutkimuksen mukaan rintakehän epäsymmetriaa esiintyi 48%:lla potilaista, merkittävää skolioosia 27%:lla potilaista ja 18%:lla esiintyi kuopparintaa (pectus excavatum). Skolioosin todettiin olevan yleisempää henkilöillä, joilla on hengityselimistön toimintavaikeuksia kuin normaalin keuhkotoiminnan omaavilla. Tutkimukseen osallistui CDH-potilaita vuosilta 1948-1980 60 kpl (164 syntynyt tällä välin, 107 jäänyt eloon). Potilaiden keski-ikä oli 29.6 vuotta \pm 9.0 vuotta. Tutkimus kehottaa, että CDH-potilaita seurataan tuki- ja liikuntaelimestön puolesta aina aikuisikään saakka. (29)

Kirurgian vaikutus:

Uusiutuvaa herniaatiota voi esiintyä jopa 50%:lla CDH potilaista. Uusiutumiseen liittyy mahdollisesti: herniaation vakavuus, miten hernia suljettiin (oma kudος vai patch) ja toteutettiin leikkaus mini-invasiivisesti. (24)

Osalla CDH potilaista on raportoitu ohutsuolen tukkeutumista (SBO) leikkauksen jälkeen (24).

Hengityselimestö:

CDH-potilaille esiintyy toistuvia hengitystieinfektioita noin 10%-50% potilaista. Hengitystieinfektiot näyttäisivät yleistyvän potilaan kasvaessa kuudesta kuukaudesta 24 kuukauden ikään. (24)

Obstruktiivisia keuhkosairauksia kuten astmaa, vinkumista ja/tai tarvetta bronkodilaattoreille tai steroideille löytyy vaihtelevalta määrältä potilaita. Eri tutkimuksissa esiintyvä trendi on, että obstruktiiviset keuhkosairaudet pahenevat vanhetessa. (24)

CDH-potilailla on myös poikkeavat keuhkotilavuudet. Erityisesti toiminnallinen jäännöstilavuus (FRC) ja jäännöstilavuuden ja kokonaiskeuhkokapasiteetin RV/TLC suhde on merkittävästi korkeampi verrattuna kontrolli ryhmiin tai viitearvoihin, huolimatta CDH-potilaiden normaalista tai pienemmästä keuhkotilavuudesta. Nämä poikkeamat voivat johtua hyperinflaatiosta, ilmäteiden tukkeutumisesta, poikkeavasta keuhkojen kehityksestä, poikkeavasta pallean toiminnasta tai näiden yhdistelmästä. (24)

Hengityselimistössä voi esiintyä myös verisuoniston ongelmia toistuvan tai pitkittyneen pulmonaarihypertension johdosta. Tutkimusdata tätä koskien on rajoittunutta. (24)

Huolimatta hengityselimistön sairauksista CDH-potilaat urheilevat muun väestön kaltaisesti kuuden tutkimuksen mukaan. Yksi tutkimus totesi, että CDH-potilailla on heikompi aerobisen liikunnan kapasiteetti. Todettiin myös, että vähän liikkuvat CDH-potilaat pärjäsivät huomattavasti heikommin kuin he, jotka harrastivat urheilua. Säännöllinen urheilu ei ole este CDH-potilaille ja voi olla avuksi ylläpitämään tai parantamaan heidän verenkierto- ja hengityselimistön toimintaa. (24)

Gastroesofageaalinen refluksi – GER:

GER eli maha-ruokatorvirefluksi on mahansisällön nousua ruokatorveen.

Komplisoitunut GER voi aiheuttaa ravitsemus ongelmia, bronkopulmonaarikomplikaatioita, dysfagiaa eli nielemishäiriötä ja pahanhajuista hengitystä (20).

Koivusalon tutkimuksessa GER oli merkittävä (significant GER – sGER), jos oireet vaativat leikkausta (antireflux surgery – ARS) tai endoskooppinen biopsia paljasti vähintään kohtalaisen (moderate) histologisen muutoksen tai jos refluksi indeksin (RI) valitut kriteerit täyttyivät.

Tutkimus kattoi vuosilta 1990-2006 33 potilasta, joilla oli leikattu palleatyrä.

Tutkittavista 26 oli elossa. Kellään potilaista ei ollut merkittäviä liitännäisanomaliaita.

Seuranta alkoi potilaiden palleatyräleikkauksen jälkeen.

Tutkimuksen mukaan vuoden seurannan jälkeen sGER ilmaantuvuus oli 42% potilailla ja ARS:n 15% (ARS-tarve ilmaantui 6kk aikana). (20)

Vanamon aiemmin toteuttama tutkimus lastenlinikalla vuosien 1948-1980 aineistosta sai vastaaviksi luvuiksi 18% ja 3% (29).

Syynä muutokseen voi olla graavimpien palleatyrä potilaiden selviäminen, joka on pienentänyt kuolleisuutta, mutta nostanut sairastavuutta.

Koivusalon tutkimuksessa alle 25% potilaista ei kokenut merkittäviä oireita tai käyttäneet antirefluksi-lääkkeitä, vaikka 5-10 vuoden seurannassa 55%:lla oli todettu sGER. Tämä poikkeaa Vanamon tutkimuksesta, jossa 60% seuratuista koki GER oireita. Oman aineistomme mukaan refluksilääkettä käyttää vain 11,1% (n=4) Bochdalek tyräpotilaista. Sekä keuhko-, että refluksilääkettä käyttää 2,8% (n=1). Omassa tutkimuksessamme emme tutkineet erikseen GER:in ilmaantuvuutta.

Tutkimuksessamme teemme oletuksen, että refluksilääkkeen käyttö kuvastaa oireisen GER:in ilmaantuvuutta.

Sairastavuuden tarkastelu tutkimuksessamme:

Tarkastelimme oireisen GER:in ilmaantuvuutta sekä oireisten hengityselimistön sairauksien kuten astman ilmaantuvuutta CDH-potilailla, heidän postoperatiivisen lääkityksen avulla. Potilastiedoista kerättiin tieto, käyttäkö potilas joko refluksilääkettä, keuhkolääkettä (avaava ja/tai hoitava) tai sekä refluksilääkettä, että keuhkolääkettä. Tutkimme kuinka monella hernia leikattiin uudestaan. Emme tutkineet tuki- ja liikuntaelimistön sairastavuutta tai neurologista kehitystä.

2.8 Kuolleisuus

Kuolleisuus CDH-potilailla vaihtelee runsaasti tutkimuksesta riippuen. Vaihtelua selittää anomaliarekistereiden erot eri valtioissa. (3) Yksittäisissä hoitolaitoksissa on esitetty kuolleisuuden laskua kehittyneiden hoitomenetelmien johdosta (5).

Tutkimuksissa, joissa kuolleisuuslukemat laskevat esiintyy usein vain operoidut CDH-potilaat. Otannasta on usein jätetty pois potilaat, jotka ovat kuolleet syntymän jälkeen ennen leikkausta, ovat kuolleet kohtuun tai ovat abortoitu. Täten aito kuolleisuus synnynnäiseen palleatyrään on suurempi. Tämän piilotetun kuolleisuuden (hidden mortality) kuvasi ensimmäisen kerran Harrison 1978 (30). Ilmiö on toistettu useaan otteeseen (31) (6) (32). Väestötason tutkimukset osoittavat, että hoitolaitoksien tuottamat esitykset kuolleisuuden laskussa eivät ole vaikuttaneet väestötason kuolleisuuteen ja että ne antavat virheellisen kuvan kuolleisuuden kehityksestä (6) (32). Oma aineistomme käsittelee vain Lastenlinikalla hoidettuja potilaita. Tutkimuksemme ei ota kantaa kohdussa kuolleisiin tai abortoituihin lapsiin.

3 Tutkimusainesto ja menetelmät

3.1 Aineisto

Tutkimusaineistomme koostui (n=56) synnynnäisestä palleatyräpotilaasta vuosilta 2006-2018. Potilasaineistomme muodostui kolmesta lähteestä: 1)

Leikkauskertomusarkisto eli Filemaker 2) teho-osaston neonataalirekisteri ja 3) lastenkirurgi Koivusalon rekisteri.

Filemaker ohjelmassa rajasimme haun vuosiin 2006-2018 ja käytimme hakuterminä ”Bochdalek”. Filemakeristä löysimme 43 palleatyrä potilasta. Ohjelmasta saimme potilaan sukupuolen, syntymänimen ja henkilötunnuksen. Neonataalirekisteri on lasten teho-osaston ylläpitämä rekisteri. Hypotesimme oli, että neonataalirekisteristä löytyy ne palleatyräpotilaat, jotka eivät ole selvinneet osastohoitoon ja joita ei ole merkattu filemaker ohjelmaan. Löysimme neonataalirekisterin kautta (n=10) uutta potilasta. Päätimme vielä tarkastaa lastenkirurgi Antti Koivusalon ylläpitämän rekisterin, johon hän on kerännyt vuosien varrella mielenkiintoisia potilastapauksia. Löysimme hänen rekisteristään (n=3) uutta potilasta, joita ei löytynyt filemakerista tai neonataalirekisteristä.

3.2 Menetelmät

Käytimme tietojen keräämiseen Uranus potilastietojärjestelmää sekä sähköistä laboratoriojärjestelmää (Weblab) ja lasten teho-osastolla olevaa Clinisoft-järjestelmää. Uranuksessa emme voineet etsiä palleatyräpotilaita, jonka takia meidän piti etsiä potilaiden henkilötunnukset aiemmin mainituista lähteistä. Uranuksesta saimme kerättyä muut tiedot paitsi laboratorioarvot. Aluksi keräsimme Weblabista osalta potilailta pH:n, pO₂:n ja pCO₂:n. Täydensimme laboratorioarvoja teho-osaston Clinisoft-järjestelmällä. Clinisoft-järjestelmässä löytyi jokaisen teho-osastolla hoidetun potilaan laboratorioarvot sekä pH:n, pO₂ ja pCO₂ lisäksi saturaatiogradientti sekä annetun seinähapen määrä.

Keräämämme tiedot on luokiteltu: perustiedot, hoito, tyrät, laboratorioarvot, hengityskoneet, tehohoidon lääkitys, ruokailu, lääkehoito kotiuduttua ja kasvu.

Perustiedot	Sukupuoli Syntymäpaino (g) Raskausviikko syntyessä Antenataalidiagnoosin viikko Liitännäisanomaliat Sydänanomaliat Missä sairaalassa syntyi
-------------	---

Taulukko 1. Perustiedot

Hoito	Syntymäpäivän ja operointipäivän erotus (d) Tehohoito ennen leikkausta (d) Tehohoito leikkauksen jälkeen (d) Osastohoito leikkauksen jälkeen (d) Kotiutettu sairaalasta – erotus syntymästä (d)
-------	---

Taulukko 2. Hoito

Tyrät	Minkälainen tyrä Tyräpuoli: vasen vai oikea Tyräluokitus Bochdalek Maksa rintaontelossa Mahalaukku rintaontelossa Onko tyräsäkkiä Pallea leikattu kerran Pallea leikattu kahdesti Patch pallea Patch vatsa Patch molemmat
-------	---

Taulukko 3. Tyrät

Laboratorioarvot	pH pO2 pCO2 Saturaatiogradientti Seinäähappi
------------------	--

Taulukko 4. Laboratorioarvot

Hengityskoneet	ECMO hoitoa tarvinnut ECMO hoidon kesto (d) Leikattu ECMO:ssa HFO hoitoa tarvinnut HFO hoidon kesto (d) Leikattu HFO:ssa Konventionaalista ventilaatiota tarvinnut Konventionaalisen hoidon kesto (d) Leikattu konventionaalisisessa hoidossa Hengityskoneessa ylipäätään Hengityskonehoidon kesto yhteensä (d)
----------------	---

Taulukko 5. Hengityskoneet

Tehohoidon lääkitys	Saanut typpeä Kauan saanut typpeä (d) Saanut milrinonia Kauan saanut milrinonia (d)
---------------------	--

Taulukko 6. Tehohoidon lääkitys

Ruokailu	Kesto ruokailun aloituksesta täyteen ruokailuun (d) Kesto syntymästä ruokailun aloitukseen (d) Kesto syntymästä täyteen ruokailuun (d)
----------	--

Taulukko 7. Ruokailu

Lääkehoito kotiuduttua	Keuhko- sekä refluksilääke Keuhkolääke Refluksilääke Käyttänyt joko keuhko- tai refluksilääkettä
---------------------------	---

Taulukko 8. Lääkehoito kotiuduttua

Kasvu	Pituus (cm) Paino (kg) Z-arvo (m ²) Viimeisin hoitokerta, päiviä syntymästä (d)
-------	--

Taulukko 9. Kasvu

Tyrien koon luokittelu:

Luokittelimme palleatyrät koon perusteella neljään luokkaan A, B, C ja D. Luokittelu koskee Bochdalekin tyriä. Morgagnin tyrät käsiteltiin luokituksen ulkopuolella erikseen. Luokka A on tyrät, joita ympäröi täysin pallealihas. Luokka B kuvastaa tyriä, joissa alle 50% palleakudoksesta puuttuu. Luokka C kuvastaa tyriä, joissa yli 50% palleakudoksesta puuttuu ja Luokka D kuvastaa tyriä, joissa pallea puuttuu kokonaan tai lähes kokonaan toispuoleisesti. Mortaliteetti kasvaa edetessä luokasta A luokkaan D. (12) Käyttämämme luokittelu on Lallyn ja kumppaneiden luoma. Potilasteksteissä ei ole käytetty vuosina 2006-2018 edellä mainittua luokittelua, jonka johdosta luokittelimme palleatyrät potilaskertomuksien perusteella. Luokat A ja D olivat selkeitä erottaa potilaskertomuksien pohjalta, mutta luokkien B ja C määrittäminen osoittautui

hankalaksi osassa tapauksissa. Epäselvät tapaukset selvitettiin yhdessä ohjaajan kanssa.

Laboratorioarvot:

Keräsimme potilailta pH:n, pO₂:n, pCO₂:n, saturaatiogradientin ja seinähapen määrän. Laboratorioarvoja kerättiin syntymästä leikkaukseen saakka tai, että potilas kytkettiin ECMO:on. Keräsimme potilailta ensimmäisen ja toisen päivän kohdalta jokaisen mitatun arvon. Kolmannen ja neljännen päivän kohdalla keräsimme joka kuudennen tunnin välein (tai vähintään 6 tunnin kuluttua) mitatun arvon. Päivinä viisi tai enemmän keräsimme joka 12 tunnin välein (tai vähintään 12 tunnin kuluttua) mitatun arvon. Ajankohtien valinnan syy oli datan määrän yksinkertaistaminen. Koska potilaiden välillä esiintyi paljon vaihtelua laboratoriomittausten määrässä ja potilaan hoidon kestossa, päädyimme vakioimaan mittausajankohdat:

- 0h = ensimmäinen mittaus
- 3h = Kulunut vähintään 3 tuntia ensimmäisestä mittauksesta
- 6h = Kulunut vähintään 6h ensimmäisestä mittauksesta
- 12h = Kulunut vähintään 12h ensimmäisestä mittauksesta
- 2pv = kulunut vähintään 24h ensimmäisestä mittauksesta
- 3pv = kulunut vähintään 48h ensimmäisestä mittauksesta
- 4pv = kulunut vähintään 72h ensimmäisestä mittauksesta
- 5pv = kulunut vähintään 96h ensimmäisestä mittauksesta

Nämä ajat määriteltiin aiemmin kerättyjen laboratorioarvojen pohjalta. Potilaiden pH, pO₂, pCO₂, seinähappi ja saturaatiogradientti on kerätty samasta ajankohdasta.

Käytetyt ajankohdat valittiin painottaen alkuvaiheen hoitoa. Kaikkien potilaiden kohdalla laboratorioarvoja ei ollut saatavilla. Tulostaulukoihin on merkattu kuhunkin ajanhetkeen kuinka monesta potilaasta arvo on laskettu. Potilaiden hengitystä tukee ECMO, HFO tai konventionaalinen ventilaattori.

Analysointi:

Analysoitaessa jaoin potilaat neljään ryhmään: 1) Kaikki 2) Bochdalek kaikki 3) Bochdalek elossa ja 4) Bochdalek kuolleet. Ryhmä kaikki (n=56) sisältää elävät ja kuolleet Bochdalek tyräpotilaat sekä Morgagnin tyräpotilaat.

Jatkuvista muuttujista kuten syntymäpaino tai lääkehoidon kesto päivissä laskimme mediaanin sekä interkvartaalivälin 25-75%. Muissa muuttujissa olemme ilmoittaneet potilaiden määrän ja osuuden esimerkiksi kuinka moni potilaista käyttää keuhkolääkkeitä postoperatiivisesti.

Tulokset on laskettu Microsoft Excel – laskentataulukko-ohjelmistolla.

Virhelähde:

Kaikkia tietoja ei saatu kerättyä jokaisen potilaan kohdalla. Esimerkiksi syntymäpainoa ei löytynyt jokaisen potilaan kohdalla Uranuksesta. Tulostaulukoissa on ilmoitettu potilasmäärä jokaista arvoa kohti. Kaikkea kerättyä tietoa ei ole käytetty tähän syventävään opinnäytetyöhön.

4 Tulokset

Perustietoja	Kaikki	Bochdalek kaikki	Bochdalek elossa	Bochdalek kuollut
Sukupuoli	mies (n=25) nainen (n=31)	mies (n=24), nainen (n=25)	mies (n=15), nainen (n=21)	mies (n=9), nainen (n=4)
syntymäpaino (g) M	3200 (2910-3520) (n=33)	3245 (2927-3508,8) (n=26)	3290 (2760-3497,5) (n=23)	3200 (3200-3550) (n=3)
raskausviikko syntyessä M	39 (38,0-39,9) (n=52)	39 (38,0-40,0) (n=45)	39 (38,2-40,0) (n=35)	38,2 (37,3-39,2) (n=10)
antenataalidiagnoosin viikko M	23,7 (20,1-30,5) (n=16)	23,7 (20,1-30,5) (n=16)	21,7 (19,8-26,3) (n=8)	27,4 (20,5-32,5) (n=8)
Liitännäisanomaliat (n=55)	n=6 (10,7%)	n=3 (6,1%)	n=2 (5,5%)	n=1 (7,7%)
Sydänanomaliat	n=5 (8,9%)	n=2 (4,1%)	n=0	n=2 (15,4%)

Taulukko 10. Perustietoja

Perustietoja:

Potilaita yhteensä n=56, miehiä n=25 ja naisia n=31. Tutkimushetkellä naisia oli elossa n=27 ja miehiä n=16. Syntymäpainojen mediaani ilmoitettu taulukossa, kaikilla ryhmillä mediaani välillä 3200-3300g. Bochdalek kuollut ryhmässä syntymäpaino tiedossa vain n=3 potilaalla (23,1%). Ryhmässä kaikki syntymäpaino mitattu n=33 potilaalta (58,9%). Ryhmässä Bochdalek elossa syntymäpaino mitattu n=24 potilaalta (64,7%). Ryhmissä kaikki ja Bochdalek elossa mediaani raskausviikko syntyessä 39 ja ryhmällä Bochdalek kuollut 38. Antenataalidiagnoosi oli tehty n=28 potilaalle (50,0%). Tieto millä raskausviikolla antenataalidiagnoosi tehtiin löytyi n=16 (28,6%) potilaalta. Antenataali diagnoosi oli tehty ryhmässä kaikki viikolla 23, ryhmässä Bochdalek elossa viikolla 21 ja ryhmässä Bochdalek kuollut viikolla 27. Morgagnin hernia potilaille ei ollut tehty antenataali diagnoosia.

Liitännäisanomaliaita todettiin n=6 potilaalla, joista n=2 kuului Bochdalek elossa ryhmään ja n=1 Bochdalek kuollut ryhmään. Loput n=3 liitännäisanomaliaa kuului Morgagnin hernia potilaille. Sydänanomaliaita esiintyi n=5 potilaalla. Näistä n=2 kuului Bochdalek kuollut ryhmään. Loput n=3 olivat Morgagnin hernia potilaita.

Tyrät	Kaikki	Bochdalek kaikki	Bochdalek elossa	Bochdalek kuollut
Minkäläinen tyrä	n=56, Bochdalek tyriä n=50 (89,3%), Morgagni n=6 (10,7%)	n=50	n=37	n=13
Tyrä puoli : vasen vai oikea	vasen n=44 (78,6%), oikea n=12 (21,4%),	vasen n=44 (88,0%), oikea n=6 (12,0%)	vasen n=33 (89,2%), oikea n=4 (10,8%)	vasen n=11 (84,6%), oikea n=2 (15,4%)
tyräluokitus Bochdalek		A=13 (26,0%), B=14 (28,0%), C=12 (24,0%), D=10 (20,0%), n=1 luokittelematon (2,0%)	A=12 (32,4%), B=14 (37,8%), C=10 (27,0%), D=0 (0,0%), n=1 luokittelematon (2,7%)	A=1 (7,7%), B=0 (0%), C=2 (15,4%), D=10 (76,9%)
Maksa rintaontelossa	n=16 (28,6%)	n=15 (30,0%)	n=6 (16,2%)	n=9 (69,2%)
Mahalaukku rintaontelossa	n=20 (35,7%)	n=20 (40,0%)	n=13 (35,1%)	n=7 (53,8%)
Onko tyräsäkkiä	n=9 (16,1%)	n=5 (10,0%)	n=5 (13,5%)	n=0 (0%)
Pallea leikattu kerran	n=43 (76,8%)	n=37 (74,0%)	n=32 (86,5%)	n=5 (38,5%)
Pallea leikattu kahdesti	n=5 (8,9%)	n=5 (10,0%)	n=5 (13,5%)	n=0 (0%)
Patch pallea	n=21 (37,5%)	n=20 (40,0%)	n=15 (40,5%)	n=5 (38,5%)
Patch vatsa	n=19 (33,9%)	n=19 (38,0%)	n=16 (43,2%)	n=3 (23,1%)
Patch molemmat	n=14 (25,0%)	n=14 (28,0%)	n=11 (29,7%)	n=3 (23,1%)

Taulukko 12. Tyrät

Tyrät:

Bochdalekin tyräpotilaita n=50 ja Morgagnin tyräpotilaita n=6. Bochdalekin tyräpotilaista n=37 selvisi elossa tarkasteluvälin aikana (74,0%) ja n=13 menehtyi (26,0%). Vasemmanpuoleinen tyrä esiintyi suhteessa oikeanpuoleiseen tyrään Bochdalek elossa ryhmän potilailla 8,25:1. Bochdalek kuollut ryhmässä suhde on 5,5:1. Ryhmässä kaikki vasemmanpuolisia tyriä esiintyy suhteessa 4:1 oikeanpuoleisiin. Mukana huomioitu myös Morgagnin tyrät. Bochdalek elossa ryhmän tyräluokitukset ovat: luokka A n=12 (32,4%), luokka B n=14 (37,8%), luokka C n=10 (27,0%), luokka D n=0 ja yksi luokittelematon tyrä n=1 (2,7%). Bochdalek kuollut ryhmässä

tyräluokitukset ovat: luokka A n=1 (7,7%), luokka B n=0, luokka C n=2 (15,4%) ja luokka D n=10 (76,9%). Maksa oli hernioitunut rintaonteloon n=16 potilaalla, joista n=6 oli ryhmässä Bochdalek elossa ja n=9 ryhmässä Bochdalek kuollut. Mahalaukku oli hernioitunut rintaonteloon n=20 potilaalla, joista n=13 ryhmässä Bochdalek elossa ja n=7 ryhmässä Bochdalek kuollut.

Tyräsäkki todettu n=9 potilaalla (16,1%), n=5 ryhmässä Bochdalek elossa ja n=4 Morgagnin tyräpotilailla. Pallea oli leikattu kerran n=43 potilaalla (76,8%) ja kahdesti n=5 (8,9%) potilaista. Kaikki kahdesti leikatut potilaat olivat ryhmässä Bochdalek elossa. Pallea korjattu gore-tex patchilla n=21 potilaalla (37,5%). Näistä n=15 ryhmässä Bochdalek elossa ja n=5 ryhmässä bochdalek kuollut. Viimeinen n=1 gore-tex patch oli Morgagnin tyräpotilaalla. Vatsanpeitteisiin laitettu gore-tex patch n=19 potilaalla (33,9%). Näistä n=16 Bochdalek elossa ryhmän potilaille ja n=3 Bochdalek kuollut ryhmän potilaille. Potilaita on n=14, jotka ovat saaneet patchin sekä palleaan, että vatsaan. Näistä n=11 on Bochdalek elossa ryhmän potilaita ja n=3 Bochdalek kuollut ryhmän potilaita.

Taulukossa M=mediaani, suluissa interkvartaaliväli 25%-75%				
Hoito	Kaikki	Bochdalek kaikki	Bochdalek elossa	Bochdalek kuollut
syntymäpäivän ja operointipäivän erotus (d) M	6,0 (3,0-9,0) (n=48)	5,0 (3,0-8,0) (n=42)	5,0 (3,0-7,0) (n=37)	11,0 (8,0-12,0) (n=5)
Tehohoito ennen leikkausta (d) M	4,5 (2,0-7,8) (n=42)	4,5 (2,0-7,8) (n=42)	3,0 (2,0-7,0) (n=37)	11,0 (8,0-12,0) (n=5)
Tehohoito leikkauksen jälkeen (d) M	10,0 (5,0-16,0) (n=45)	10,5 (5,3-15,8) (n=42)	11,0 (5,0-15,0) (n=37)	10,0 (6,0-28,0) (n=5)
osastohoito leikkauksen jälkeen (d) M	14,0 (6,0-26,0) (n=39)		15,0 (11,0-28,0) (n=33)	exitus
Kotiutettu sairaalasta - erotus syntymästä (d) M	33,0 (22,0-62,0) (n=34)		32,0 (21,8-59,0) (n=32)	exitus

Taulukko 11. Hoito

Hoito:

Ryhmässä kaikki kesto syntymästä operaatioon on keskimäärin 6 vuorokautta. Ryhmässä Bochdalek elossa 5 vuorokautta ja ryhmässä Bochdalek kuollut 11 vuorokautta. Tehohoidon kesto on lyhyin ryhmässä Bochdalek elossa (3vrk) ja pisin ryhmässä Bochdalek kuollut (11vrk). Tehohoito leikkauksen jälkeen on kestänyt ryhmästä riippumatta keskimäärin 10-11 vuorokautta. Osastohoidon kesto on ryhmässä kaikki 14 vuorokautta ja ryhmässä Bochdalek elossa 15 vuorokautta. Bochdalek kuollut ryhmän potilaat eivät selvinneet teho-osastolta pois. Keskimäärin potilaat on kotiutettu sairaalasta 33 vuorokauden kuluttua, mutta interkvartaaliväli on 22-60 vuorokautta.

Potilasmäärien poikkeavuudessa on eri syitä taustalla. Morgagnin tyrä potilaita ei hoidettu teholla ennen leikkausta. Elossa olevista Bochdalek potilaista n=4 siirrettiin osastohoidon aikana eri hoitoyksikköön, jonka takia heidän osastohoidon kestosta sekä kotiutuksesta ei ole tietoa. Bochdalek elossa potilaista n=1 saapui sairaalaan alkuperäisen kotiutuksen jälkeen jonka takia häntä ei huomioitu kohdassa ”kotiutettu sairaalasta – erotus syntymästä (d)”. Bochdalek kuollut ryhmän potilaista n=5 leikattiin (38,5%). Heidän tietonsa on analysoitu tässä taulukossa

pH	Bochdalek elossa	Bochdalek kuollut
0h mittaus	7,24 (7,13-7,38) (n=36)	7,05 (7,02-7,09) (n=10)
3h mittaus	7,36 (7,27-7,38) (n=34)	7,17 (7,11-7,21) (n=9)
6h mittaus	7,37 (7,27-7,41) (n=36)	7,24 (7,13-7,30) (n=7)
12h mittaus	7,33 (7,25-7,41) (n=34)	7,32 (7,27-7,36) (n=4)
2pv mittaus	7,35 (7,27-7,39) (n=33)	7,28 (7,27-7,31) (n=4)
3pv mittaus	7,34 (7,31-7,38) (n=29)	7,28 (7,22-7,35) (n=3)
4pv mittaus	7,30 (7,26-7,38) (n=23)	7,20 (7,18-7,25) (n=3)
5pv mittaus	7,34 (7,31-7,40) (n=18)	7,27 (7,23-7,33) (n=3)

Taulukko 13.1 Laboratorioarvoja pH

pH:

Huslab viitearvot alle 18-vuotiaille lapsille on: pH (7.35-7.43), pCO₂ (4.6-6.0 kPa) ja pO₂ (12.0-14.0 kPa) (36).

Ensimmäisessä mittauksessa Bochdalek elossa potilaat ja Bochdalek kuollut ryhmän potilaat ovat asidoosissa. Bochdalek kuollut potilaiden vaihteluväli on pienempi (7,02-7,09) kuin Bochdalek elossa ryhmän potilaiden (7,13-7,38) ensimmäisessä mittauksessa. Bochdalek kuollut ryhmän potilaat ovat keskimäärin kaikissa mittauksissa asidoosissa. Bochdalek elossa ryhmän potilaat ovat pH:n viiterajoissa tai todella lähellä viiterajaa kaikissa muissa mittauksissa paitsi 0h ja 4pv.

pO ₂	Bochdalek elossa	Bochdalek kuollut
0h mittaus	12,50 (9,30-23,20) (n=36)	5,40 (4,40-7,65) (n=10)
3h mittaus	12,30 (8,90-13,50) (n=34)	6,50 (6,00-9,30) (n=9)
6h mittaus	10,90 (8,33-14,68) (n=36)	5,90 (5,10-7,10) (n=7)
12h mittaus	13,40 (9,40-16,00) (n=33)	8,55 (7,38-9,65) (n=4)
2pv mittaus	14,80 (10,00-19,60) (n=33)	10,85 (8,40-13,13) (n=4)
3pv mittaus	14,95 (13,05-20,35) (n=28)	13,70 (10,80-15,85) (n=3)
4pv mittaus	14,20 (10,80-19,35) (n=23)	10,80 (10,60-11,90) (n=3)
5pv mittaus	11,60 (10,30-13,90) (n=17)	11,10 (9,25-11,60) (n=3)

Taulukko 13.2 Laboratorioarvoja pO₂

pO₂:

Huslab viitearvot alle 18-vuotiaille lapsille on: pH (7.35-7.43), pCO₂ (4.6-6.0 kPa) ja pO₂ (12.0-14.0 kPa) (36).

Bochdalek elossa potilailla veren happiosapaine pysyy viiterajojen sisällä kaikissa muissa mittaus ajankohdissa paitsi 6h (pO₂=10,9) ja 5pv (pO₂=11,6) mittauksissa. He hapettuvat mittaus ajankohdissa 2pv (pO₂=14,80) 3pv (pO₂=14,95) ja 4pv (pO₂=14,20) viiterajojen yli. Bochdalek kuollut potilailla hapetus on huomattavasti heikompi alussa. Heidän 0h mittauksen mediaani on pO₂=5,40. Bochdalek kuollut potilaat pääsevät viiterajojen sisälle vasta 2pv:n mittauksessa (pO₂=10,85). Bochdalek kuollut potilailla 3pv:n mittaus menee yli viiterajojen (pO₂=13,70).

pCO ₂	Bochdalek elossa	Bochdalek kuollut
0h mittaus	7,60 (4,90-9,90) (n=36)	10,85 (9,93-11,38) (n=10)
3h mittaus	5,20 (4,15-7,13) (n=34)	7,80 (6,90-10,10) (n=9)
6h mittaus	5,25 (4,65-7,03) (n=36)	7,04 (5,65-7,98) (n=7)
12h mittaus	5,80 (4,73-7,48) (n=34)	6,40 (5,70-7,43) (n=4)
2pv mittaus	5,70 (5,00-6,90) (n=33)	6,80 (6,45-7,33) (n=4)
3pv mittaus	6,00 (5,30-6,60) (n=29)	6,50 (5,55-7,85) (n=3)
4pv mittaus	6,40 (5,70-7,30) (n=23)	6,80 (6,00-10,10) (n=3)
5pv mittaus	6,80 (5,50-7,70) (n=17)	7,00 (6,25-8,30) (n=3)

Taulukko 13.3 Laboratorioarvoja pCO₂

pCO₂:

Huslab viitearvot alle 18-vuotiaille lapsille on: pH (7.35-7.43), pCO₂ (4.6-6.0 kPa) ja pO₂ (12.0-14.0 kPa) (36). Bochdalek elossa potilaat ovat hyperkapnisia ajankohdissa 0h (pCO₂=7,60), 4pv (pCO₂=6,40) ja 5pv (pCO₂=6,80). Bochdalek kuollut potilaat ovat hyperkapnisia jokaisessa ajankohdassa. Hyperkapnian maksimi on heillä ajankohdassa 0h (pCO₂=10,85) ja minimi ajankohdassa 12h (pCO₂=6,40). Kaikki Bochdalek kuollut potilaat eivät ole jatkuvasti hyperkapnisia. Heidän tuloksensa keskimäärin on.

Taulukossa M= Mediaani, suluisissa interkvartaaliväli 25%-75%				
HENGITYSKONEET	Kaikki (n=56)	Bochdalek kaikki (n=50)	Bochdalek elossa (n=37)	Bochdalek kuollut (n=13)
ECMO hoitoa tarvinnut	n=7 (12,5%)	n=7 (14,0%)	n=2 (5,4%)	n=5 (38,5%)
ECMO hoidon kesto (d) M	9,0 (5,0-15,5)	9,0 (5,0-15,5)	7,0 (6,0-8,0)	14,0 (5,0-17,0)
Leikattu ECMO:ssa	n=3 (5,4%)	n=3 (6,0%)	n=0	n=3 (23,1%)
HFO hoitoa tarvinnut	n=35 (62,5%)	n=35 (70,0%)	n=23 (62,2%)	n=12 (92,3%)
HFO hoidon kesto (d) M	2,0 (1,0-6,0)	2,0 (1,0-6,0)	5,0 (1,0-9,3)	1
Leikattu HFO:ssa	n=15 (26,8%)	n=15 (30,0%)	n=13 (35,1%)	n=2 (15,4%)
Konventionaalista ventilaatiota tarvinnut	n=43 (76,8%)	n=42 (84,0%)	n=36 (97,3%)	n=6 (46,2%)
Konventionaalisen hoidon kesto (d) M	6,0 (4,0-11,5)	6,0 (4,0-11,0)	7,0 (4,8-11,3)	1
Leikattu konventionaalisisessa hoidossa	n=24 (42,9%)	n=23 (46,0%)	n=22 (59,5%)	n=1 (7,7%)
Hengityskoneessa ylipäätään	n=50 (89,3%)	n=49 (98,0%)	n=36 (97,3%)	n=13 (100%)
Hengityskonehoidon kesto yhteensä (d) M	11,0 (4,3-18,8)	11,0 (4,0-18,0)	11,5 (6,5-19,3)	4,0 (1,0-17,0)

Taulukko 14. Hengityskoneet

Hengityskoneet:

ECMO hoitoa tarvinnut n=7 potilasta (12,5%). Potilaista n=2 Bochdalek elossa ryhmästä ja n=7 Bochdalek kuollut ryhmästä. ECMO hoito on kestänyt keskimäärin kaikilla potilailla 9 vuorokautta. Bochdalek elossa potilailla 7 vuorokautta ja Bochdalek kuollut potilailla kaksinkertaisesti 14 vuorokautta. ECMO:ssa on leikattu n=3 potilaista, jotka kaikki ovat Bochdalek kuollut ryhmässä. HFO hoitoa on tarvinnut n=35 potilasta (62,5%). Potilaista n=23 on Bochdalek elossa ja n=12 Bochdalek kuollut ryhmän potilaita. HFO hoidon kesto on keskimäärin Bochdalek elossa potilailla 5 vuorokautta ja Bochdalek kuollut potilailla yhden vuorokauden. HFO:ssa on leikattu n=15 potilasta, joista n=13 on Bochdalek elossa ja n=2 Bochdalek kuollut ryhmässä. Konventionaalista hengityskonehoitoa on tarvinnut n=43 potilasta (76,8%). Näistä n=36 potilasta on Bochdalek elossa ja n=6 Bochdalek kuollut ryhmässä. Yksi n=1 Morgagnin tyräpotilas on tarvinnut konventionaalista ventilaatiota. Konventionaalisessa ventilaattorissa on leikattu n=24 potilasta, joista n=22 on Bochdalek elossa, n=1 Bochdalek kuollut ja n=1 Morgagnin hernia potilas. Hengityskonetta ylipäätään on käyttänyt n=50 potilasta (89,3%). Yksi Bochdalek elossa potilaista ei tarvinnut hengityskoneen tukea. Kaikki Bochdalek kuollut ryhmän potilaista tarvitsi hengityskoneen tukea. Bochdalek kuollut ryhmän potilaat olivat keskimäärin 4 vuorokautta hengityskoneissa (interkvartaaliväli 1,0-17,0 vuorokautta). Bochdalek elossa ryhmän potilaat olivat hengityskoneissa keskimäärin 11,5 vuorokautta (interkvartaaliväli 6,5- 19,3 vuorokautta). Yhden Bochdalek kuollut potilaan HFO hoito kesti 50 vuorokautta. Tämä ei näy taulukossa esitystavan takia.

Taulukossa mediaani, suluisa interkvartaaliväli 25-75%				
Keuhkoverenkierron lääkitys	Kaikki	Bochdalek kaikki	Bochdalek elossa	Bochdalek kuollut
Saanut typpeä	n=38 (67,9%)	n=38 (76,0%)	n=25 (67,6%)	n=13 (100%)
Kauan saanut typpeä (d)	7,5 (2,0-16,3)	7,5 (2,0-16,3)	10,0 (5,0-17,0)	1,0 (1,0-4,0)
Saanut milrinonia	n=47 (83,9%)	n=47 (94,0%)	n=34 (91,9%)	n=13 (100%)
kauan saanut milrinonia (d)	12,0 (6,5-20,0)	12,0 (6,5-20,0)	14 (8,3-22)	4,0 (1,0-15,0)

Taulukko 15. Keuhkoverenkierron lääkitys

Keuhkoverenkierron lääkitys:

Typpeä sai kaikista potilaista n=38 (67,9%). Bochdalek elossa potilaista n=25 (67,6%) ja kuolleista Bochdalek potilaista kaikki n=13. Bochdalek elossa potilaat saivat keskimäärin typpeä 10 vuorokautta (interkvartaaliväli 5,0-17,0 vuorokautta).

Bochdalek kuollut potilaat saivat typpeä keskimäärin yhden vuorokauden (interkvartaaliväli 1-4 vuorokautta). Milrinonia sai n=47 potilasta (83,9%), Bochdalek elossa potilaista n=34 (91,9%) ja Bochdalek kuollut potilaista kaikki n=13. Milrinoni lääkitys kesti keskimäärin 14 vuorokautta Bochdalek elossa potilailla ja 4 vuorokautta Bochdalek kuollut potilailla. Milrinonia on käytetty pidempään kaikissa potilasryhmissä verrattuna typpeen. Milrinonia myös käytti useampi potilas kuin typpeä. Morgagnin tyräpotilaat eivät saaneet typpeä tai milrinonia hoitojaksonsa aikana.

Taulukossa mediaani, suluisa interkvartaaliväli 25-75%			
Ruokailu	Kaikki (n=39)	Bochdalek elossa (n=36)	Bochdalek kuollut (n=1-3)
Kesto ruokailun aloituksesta täyteen ruokailuun (d)	13 (8-18)	12 (8-18)	19 (n=1)
Kesto syntymästä ruokailun aloitukseen (d)	7 (5-11)	7 (5-11)	12 (10,5-12,0) (n=3)
Kesto syntymästä täyteen ruokailuun (d)	22,5 (14,8-28,5)	22 (15-27)	28 (n=1)

Taulukko 16. Ruokailu

Ruokailu osastohoidon aikana:

Ruokailun aloitukseksi määriteltiin, kun potilas aloitti ravintolisien ohella syömään/juomaan maitoa. Täyden ruokailun määritelmänä oli, että potilas ei saanut ravintolisiä vaan ruokaili täysin äidin rintamaidolla tai maidonkorvikkeella. Ravintolisiä annosteltiin potilaille nenä-mahaletkun kautta. Bochdalek kuollut potilaita on vertailussa vähän (n=1-3) sillä, suurin osa heistä menehtyi teho-osastolle. Määritelmän mukaista ruokailua ei ehditty aloittamaan heille. Yhden Bochdalek elossa potilaan tiedoista ei kyennyt päättelemään ruokailun aloitus ajankohtaa. Tämän takia Bochdalek elossa potilaita on taulukossa (n=36). Taulukon kohdassa ”kaikki” on Bochdalek potilaiden lisäksi huomioituna n=3 Morgagnin tyräpotilasta. Bochdalek elossa potilailla kesti syntymästä ruokailun aloitukseen keskimäärin 7 vuorokautta (interkvartaaliväli 5-11 vuorokautta). Kesti ruokailun aloituksesta täyteen ruokailuun 12 vuorokautta (interkvartaaliväli 8-18 vuorokautta) ja kesti syntymästä täyteen ruokailuun keskimäärin 22 vuorokautta (interkvartaaliväli 15-27 vuorokautta). Bochdalek kuollut potilailla ruokailu aloitettiin kolmella potilaalla. Kolmesta potilaasta täyteen ruokailuun pääsi yksi potilas. Mainitulla potilaalla kesti kauemmin ruokailun aloitukseen sekä täyteen ruokailuun pääsyyn kuin Bochdalek elossa potilailla. Kesto ruokailun aloituksesta täyteen ruokailuun 19 vuorokautta ja kesto syntymästä täyteen ruokailuun 28 vuorokautta kyseisellä potilaalla.

lääkehoito kotiuduttua	Kaikki elossa (n=43)	Bochdalek elossa (n=37)
Keuhko- sekä refluksilääke	2 (4,6%)	2 (5,4%)
Keuhkolääke	12 (28%)	12 (32,4%)
Refluksilääke	5 (11,6%)	5 (13,5%)
Käyttänyt joko keuhko- tai refluksilääkettä	15 (34,8%)	14 (37,8%)

Taulukko 17. Lääkehoito kotiuduttua

Lääkehoito kotiuduttua:

Tutkittuja lääkkeitä käyttää lähinnä Bochdalekin tyräpotilaat. Yksikään Morgagnin tyräpotilas ei käytä säännöllistä keuhko- tai refluksilääkettä. Keuhkolääkettä käyttää n=12 Bochdalek elossa potilasta (32,4%). Refluksilääkettä käyttää n=5 Bochdalek elossa potilasta (13,5%). Bochdalek elossa potilaista n=14 (38,8%) on käyttänyt joko keuhko- tai refluksilääkettä. Bochdalek elossa potilaista n=2 (5,4%) käyttää sekä keuhko-, että refluksilääkettä.

Taulukossa M= Mediaani, suluissa interkvartaaliväli 25%-75%			
Kasvu	Kaikki (n=43)	Bochdalek elossa (n=37)	Bochdalek kuollut
Pituus (cm) M	99,0 (85,3-134,0)	100,0 (85,2-134,0)	ei mitattu
Paino (kg) M	15,3 (11,7-28,6)	16,0 (12,0-28,9)	3,2 (n=1)
Viimeisin hoitokerta, päiviä syntymästä (d)	1517,0 (737,5-3696,0)	1517 (727-3691)	exitus

Taulukko 18. Kasvu

Kasvu:

Taulukkoon on kerätty jokaisen potilaan viimeisen hoitokerran aikana mitattu pituus ja paino. Kuolleista Bochdalek potilaista näitä mittauksia ei ole tehty. Taulukko edustaa potilaiden kasvun mediaania. Viimeisen hoitokerran mediaanin mukaan potilaamme edustavat n. 4-vuotiasta lasta. Ryhmä kaikki $1517/365= 4,2a$ ja ryhmä Bochdalek elossa $1517/365=4,15a$.

Keskimääräinen pituus on 99,0-100,0 cm ja keskimääräinen paino 15,3-16,0 kg.

5 Pohdinta

Perustiedot:

Potilaiden keskimääräinen paino ryhmästä riippumatta oli 3200-3290g. Interkvartaalivälien pienin ja suurin arvo oli 2760g ja 3497,5g. Keskoseksi kutsutaan lasta, jonka syntymäpaino on alle 2500g. Tämän määritelmän mukaan tutkitut tyräpotilaat eivät ole keskusia eli pienipainoisia syntyessään. Nykyinen hoitosuunnitelma tukee tätä havaintoa. Raskautta pyritään ylläpitämään niin kauan, että synnytys olisi täysiaikainen (raskausviikot 37-42). Tällöin palleatyrä potilaiden keuhkoilla on ollut mahdollisimman paljon aikaa kasvaa ja potilailla on mahdollisimman hyvä lähtökohta leikkaukseen ja kotiutumiseen. Täysiaikainen synnytys taas tukee normaalia syntymäpainoa. Potilastiedoissa oli kuitenkin puutteita syntymäpainon osalta. Vain n=33 potilaalta kaikista potilaista (58,9%) löytyi syntymäpaino sähköisistä potilastiedoista. Bochdalek kuollut ryhmässä syntymäpaino löytyi vain n=3 potilaalta (23,1%). Kolmesta potilaasta laskettu syntymäpainon mediaani ei edusta luotettavasti koko ryhmää. Bochdalek elossa ryhmässä syntymäpaino saatiin n=23 potilaalta (63,9%). Tässä ryhmässä otos on kaikista luotettavin. Tavoitteena tulisi olla, että syntymäpaino löytyy 100% potilaista. Täysiaikainen synnytys määritellään synnytykseksi raskausviikolla 37-42. Kaikki paitsi n=5 potilasta ovat syntyneet täysiaikaisesti. Nämä viisi potilasta ovat syntyneet raskausviikolla 34.

Kirjallisuuskatsauksessa mainittiin, että HUS:ssa tehdään raskaina oleville kaksi ultraäänitutkimusta. Varhaisraskauden ultraääniseulonta toteutetaan raskausviikoilla 10-13. Rakenneultraäänitutkimus toteutetaan raskausviikoilla 19-21 (11).

Antenataalisesti palleatyrä voi olla mahdollista diagnosoida rakenneultraäänitutkimuksessa. Kirurgian kirjassa todetaan antenataalidiagnoosin olevan mahdollista viikoilla 20-24 ja, että antenataalidiagnoosi tehdään 60% potilaista (1). Mediaani kaikkien potilaiden kohdalla on antenataalidiagnoosi raskausviikolla 23. Tieto löydettiin n=28 potilaalta, joista n=16 on Bochdalek elossa ryhmässä ja n=11 Bochdalek kuollut ryhmässä. Antenataalidiagnoosi tehtiin 50%:lle potilaista. Tieto millä

raskausviikolla antenataalidiagnoosi tehtiin löytyi vain n=16 (28,6%) potilaalta. Bochdalek elossa ryhmässä antenataalidiagnoosi on tehty keskimäärin raskausviikolla 21 ja Bochdalek kuollut ryhmässä raskausviikolla 27. Voi olla, että Bochdalek kuollut ryhmällä diagnoosi on tehty rakenneultraäänitutkimuksessa, mutta tutkimus ajankohta on venynyt normaalista. Taustalla voi olla myös jokin toinen syy. Odotettua olisi, että Bochdalek kuollut ryhmän potilaat saisivat antenataalidiagnoosin aiemmin, koska heillä palleatyrä on graavimpi. Eli muutos pitäisi näkyä selkeämmin rakenneultraäänitutkimuksessa. Näin ei kuitenkaan ole käynyt. Bochdalek kuollut potilasryhmässä olisi tärkeää, että diagnoosi tehtäisiin aiemmin, jotta synnytykseen osataan valmistautua ja päästään tukemaan potilaan keuhkojen kasvua jo ennen synnytystä. Tämä voisi mahdollisesti parantaa potilaiden eloonjäämistä.

Hoito:

Bochdalek kuollut potilaille, jotka leikattiin (n=5) on syntymäpäivän ja operointipäivän erotus yli kaksinkertainen verrattuna Bochdalek elossa ryhmän potilaisiin. Tämä kuvastaa heikompaa lähtötilannetta Bochdalek kuollut potilailla. Heidän palleatyränsä ja siitä aiheutuva terveydentila on huonompi kuin Bochdalek elossa olevilla. Potilas leikataan vasta, kun potilas kestää leikkauksen aiheuttaman stressin. Jos potilaalla on valmiiksi heikko hengitysfunktio niin potilas ei siedä leikkauksen aiheuttamaa raskautusta. Bochdalek kuollut ryhmän potilaista n=8 menehtyi ennen leikkausta. Mitä isompi palleatyrä sitä huonompi lähtötilanne. Taulukko 12 Tyrät, nähdään, että Bochdalek kuollut ryhmän potilailla on ainoastaan tyräluokitus D, joka on isoin tyräaukko, kaikista potilaista. Bochdalek kuollut ryhmän heikompaa lähtötilannetta kuvastaa myös tehohoidon yli kolminkertainen kesto ennen leikkausta verrattuna Bochdalek elossa ryhmään.

Tyrät:

Palleatyrä luokittelu tapahtui Lallyn tutkimuksen mukaan retrospektiivisesti. (12).

Luokitus annettiin potilaalle potilaskertomuksien perusteella. Luokka A ja D oli helppo tulkita potilasteksteistä. Luokka B ja C oli vastavasti hankala erottaa toisistaan.

Epäselvissä tapauksissa luokitus päätettiin yhdessä ohjaajan kanssa. Koska annoimme luokituksen jälkikäteen ovat virhelähteet mahdollisia, etenkin luokissa B ja C.

Jotta palleatyrä luokitusta voisi käyttää luotettavammin ohjaamaan potilaan hoitoa, tulisi kirurgin asettaa luokitus potilaskertomukseen heti leikkauksen jälkeen tai vastaavasti antaa luokitus potilaalle jo antenataalidiagnoosin hetkellä, jos vain mahdollista. Merkittävin ero ryhmien välillä on luokan A ja D jakautuminen. Bochdalek elossa ryhmässä tyräluokitusta A on n=12 (32,4%), tyräluokitusta B on n=14 (37,8%), tyräluokitusta C on n=10 (27,0%) ja tyräluokitusta D on n=0. Bochdalek kuolleilla tyräluokitusta D on n=10 (76,9%), luokitusta A n=1 ja luokitusta C n=2. Bochdalek kuollut ryhmän potilaalla, joka oli saanut luokituksen A niin palleatyrä oli patologin tekemä löydös ruumiinavauksessa. Potilas oli kuollut jättiomfaloseeleen. Tässä tilanteessa palleatyrä ei ole ollut potilaan tilan kannalta merkittävä.

Eloonjääneiden ja kuolleiden palleatyräpotilaiden tyrät ovat huomattavan erilaisia.

Koska tyrät eivät ole samanlaisia, vaikka ne onkin nimetty samoin (Bochdalekin hernia) suosittelen luokituksen käyttöönottoa lastenkirurgialle. Kun luokittelu on alkanut tulisi jokaiselle luokalle linjata oma hoitosuunnitelmansa.

Päivitettävää tietoa:

Kirjallisuudessa on todettu vasemman puoleisia Bochdalekin palleatyrä esiintyvän oikeanpuoleisia enemmän. (2). Sama on nähtävissä tutkimuksessamme.

Vasemmanpuoleisia esiintyy suhteessa oikeanpuoleisiin 6:1 kirjallisuudessa.

Tutkimuksessamme vasemmanpuoleisia tyriä esiintyy suhteessa oikeanpuoleisiin 7,3:1.

Kirurgian kirjassa todetaan, että Bochdalekin herniaa esiintyy noin 70% lasten

palleatyrästä (13). Meidän tutkimuksemme mukaan esiintyvyys on 89,3%. Kirurgian

kirjassa todetaan palleatyrä kuolleisuudeksi 20-30%. (13) (1) Tutkimuksemme vastaa tätä lukua, kuolleisuus n.23%.

Kirurgian kirjassa todetaan, että palleatyrä potilaista yli puolet (+50%) tarvitsee keinoainepaikan (PATCH) (1). Tutkimuksemme aineiston perusteella keinoainepaikan palleaan tarvitsee 37,5% ja vatsaan 33,9%. Tämä on selvästi vähemmän kuin aiemmin on ilmoitettu.

Suosittelen seuraavaan kirurgian oppikirjan palleatyriä tietojen päivittämistä löydösten pohjalta.

Laboratorioarvot:

Laboratorioarvojen kerääminen oli tutkimuksen monimutkaisin osio. Potilailta haluttiin kerätä pH, pO₂, pCO₂, saturaatiogradientti ja seinähapen osuus preoperatiivisesti tai ennen potilaan kytkemistä ECMO:on. Ongelmaksi muodostui: kuinka pitkältä ajalta keräämme arvot ja kuinka usein? Retrogradisesti tietoa keräämällä toiveena on, että keräämämme tiedot voisivat kertoa meille jotain uutta, joka auttaisi potilaiden hoidossa jatkossa. Laboratorioarvojen kohdalla toiveena oli löytää potilaita yhdistäviä tekijöitä/trendejä, joiden pohjalta potilaiden hoitoa ja täten eloonjäämistä voisi kehittää. Käytännön ongelma tietoa kerätessä oli, että tietoa on liikaa. Jos potilas oli preoperatiivisesti hoidossa esimerkiksi 7 vuorokautta, oli potilaalle ehtinyt kertyä erittäin paljon laboratoriomittauksia. Toisaalta oli potilaita, jotka olivat preoperatiivisessa hoidossa vain pari vuorokautta, heillä mittauksia oli tullut huomattavan paljon vähemmän. Ennen tietojen keräämistä pohdimme, kannattaako kerätä jokaiselta potilaalta kaikkia. Hyödyymmekö siitä, että keräämme potilaalta A seitsemän vuorokauden edestä tietoja ja potilaalta B kahden vuorokauden edestä? Yhtenä oletuksena on, että jos potilaan preoperatiivinen hoito kestää pidempään on hänen tilansa lähtökohtaisesti huonompi. Tällöin laboratorioarvot eivät kerro mitään uutta. Tämän johdosta päädyimme tulokset osiossa selitettyyn malliin. Koimme, että tällä mallilla saamme riittävästi mittauksia potilaista ja riittävän usein. Oletuksemme oli, että ensimmäiset vuorokaudet ovat potilaan tilan kannalta merkityksellisimpiä ja

tällöin ensimmäisten päivien mittaukset antaisivat eniten informaatiota. Tämän takia tutkimuksessa on voinut jäädä löytämättä pitkäaikaista stabilointia vaativia potilaita yhdistäviä tekijöitä ja tulokset eivät välttämättä kuvaa tarkasti potilaiden tilaa. Annettua seinähapetta ja saturaatiogradienttia ei analysoitu mittaustuloksien sekavuuden ja huonon otannan johdosta.

Bochdalek kuollut ryhmällä pH, pO₂ ja pCO₂ arvot ovat jokaisessa mittaussajakohdassa huonommalla tasolla kuin Bochdalek elossa ryhmällä. Merkittävin löydös on pO₂ osalta, jossa Bochdalek kuollut ryhmän Oh mittauksien mediaani on 5,40kPa. Viitearvo pO₂:lle on 12.0-14.0kPa (36). Potilaat ovat erittäin hypoksisia. Ryhmän potilaiden happiosapaine on käytännössä koko ajan viiterajojen alapuolella. Näin alhainen happiosapaine viitaa keuhkojen pienikasvuisuuteen. Keuhkojen pieni koko on taas yhdistettävissä palleatyrän kokoon. Hoidosta riippumatta ryhmän potilaat eivät hapetu hyvin. Keuhkojen kasvu on potilaiden eloonjäämisen kannalta tärkeintä. Ryhmän potilaiden kohdalla ongelmana on pienet keuhkot joiden tulisi kasvaa, jotta potilas pysyisi elossa. Koska potilaalla on pienet keuhkot ja potilas ei hapetu hyvin, on leikkauksen riskit suuremmat. Toisaalta potilaan palleatyrä on niin suuri, että vatsaontelon elimiä on työntynyt rintaonteloon estäen keuhkojen kasvun. Tällöin potilaan keuhkot eivät myöskään kasva ilman leikkausta optimaalisesti. Potilaiden hoito on täten ongelmallista.

Ensimmäisen 12 tunnin kaasujenvaihto CDH-potilailla todettiin olevan tilastollisesti ennusteellinen tekijä selviytymiselle. Aikainen asidoosi, hyperkapnia ja hypoksia on liitettyä lisääntyneeseen kuolleisuuteen. Tämä havaittiin vertailemalla tutkimuksessa kerättyjä verikaasu arvoja elossa olevien ja kuolleiden potilaiden välillä. Näitä tuloksia ei ole vielä julkaistu.

Hengityskoneet:

ECMOa käytti enemmän Bochdalek kuollut ryhmän potilaat. Hoitojakso oli yli kaksinkertaisesti pidempi. Tämä sopii yhteen suuren palleatyrän ja pienten keuhkojen

kanssa. ECMOssa leikattiin kolme potilasta. Leikatut potilaat ovat Bochdalek kuollut ryhmän potilaita. Bochdalek kuollut ryhmän potilaiden hengityskonejakso on toisaalta lyhyempi kuin Bochdalek elossa potilailla (4 vuorokautta versus 12 vuorokautta). Tämän syynä voi olla osan potilaiden nopeampi menehtyminen. Potilaiden hengityskoneen tarve on suurempi kuin Bochdalek elossa potilaiden, mutta koska ryhmän potilaat menehtyvät nopeasti on heidän laskennallinen hengityskonejakso pienempi kuin eloonjääneillä.

Konventionaalinen hengityskonehoito on hoidoista kevyin. Bochdalek elossa ryhmän potilaista 97,3% on ollut konventionaalisessa hengityskoneessa ja hoidon kesto on ollut 7 vuorokautta. Vastaavasti Bochdalek kuollut ryhmän potilaista 46,2% on saanut konventionaalista hengityskonehoitoa ja hoidon kesto on ollut 1 vuorokauden. Bochdalek kuollut ryhmän potilaat eivät ole hapettuneet riittävästi tällä hoitomuodolla vaan ovat tarvinneet tehokkaampaa hoitoa.

HFO:ssa on ollut 92,3% Bochdalek kuollut ryhmän potilaista, Bochdalek elossa ryhmän potilaista 63,8%. HFO:n kesto on ollut keskimäärin 1 vuorokauden Bochdalek kuollut ryhmän potilailla ja 5 vuorokautta Bochdalek elossa ryhmässä. Poikkeuksena on yksi Bochdalek kuollut potilas, jolla HFO hoito kesti 50 vuorokautta. Poikkeava tulos ei näy taulukossa valitsemamme laskelmatavan takia.

Hengityskonehoidoista nähdään, että Bochdalek kuollut ryhmän potilaiden tila on graavimpi kuin Bochdalek elossa potilailla. Potilaat tarvitsevat vaativampaa tukihoitoa.

Keuhkoverenkierron lääkitys:

Bochdalek kuollut ryhmän potilailla lääkahoito on kestänyt lyhyemmän ajan kuin Bochdalek elossa ryhmän potilailla. Samoin kuin hengityskoneissa, on ryhmän potilaiden lääkähoidon tarve suurempi kuin Bochdalek elossa ryhmän potilailla, mutta potilaat menehtyvät nopeammin. Milrinoni lääkitys kestää potilailla kauemmin kuin typpi lääkitys molemmissa ryhmissä. Syynä tälle on typen antaminen hengityskoneen

kautta. Hengityskone hoito on kestänyt Bochdalek elossa ryhmän potilailla keskimäärin 11,5 vuorokautta. Typeä potilaat ovat saaneet keskimäärin 10 vuorokautta.

Hengityskonehoitoa on saanut n=36 potilasta, typeä n=25. Tulokset tukevat toisiaan.

Type ei välttämättä ole huonompi lääke kuin milrinoni keuhkoverenkierron paineen laskemisessa, mutta antotapansa vuoksi sen hoitajakso on lyhyempi.

Lääkehoito kotiuduttua:

Potilaiden lääkekäytöllä pyrittiin selvittämään hengityselimistön tai maha-suolikanavan sairastavuutta palleatyrä potilaiden keskuudessa. CDH-potilailla on todettu esiintyvän refluksia ja astmaa muuta väestöä enemmän. Oletuksena oli, että potilas käyttää lääkettä sairautta varten, joten lääkkeiden käyttäjien määrä kuvastaisi sairastavuutta.

Palleatyrä potilaat käyttävät keuhkolääkkeitä väestötasoa enemmän.

Palleatyräpotilaat käyttävät keuhkolääkkeitä noin 2 kertaa väestötasoa enemmän (16%). Väestötason tieto on saatu kelan 2016 vuoden raportista. Keuhkolääkkeiden osuus saatiin raportista määrittelemällä ACT-luokitus ”hengityselimistön lääkkeet” ja hyväksymällä kaikki korvattavuusluokat. Raportti antoi tämän perusteella 882699 lääkkeiden käyttäjää, joka on vuoden 2016 väestöstä (5503297) n. 16%. (33)

Refluksilääkkeitä käytti bochdalek potilaista vain 13,5%. Tämä on vähemmän kuin lastenlinikalla aiemmin tehdyissä tutkimuksissa (20). Koska rajasimme sairastavuuden lääkkeen käyttöön, voi palleatyrä potilaiden sairastavuus olla yleisempää mitä tuloksemme näyttävät.

Kasvu:

Viimeisen hoitokerran perusteella potilaat edustavat noin 4-vuotiasta lasta.

Keskimääräinen paino on 15,3-16,0kg ja pituus 99-100,0cm. Vertaamme tuloksia uusiin suomalaisiin kasvukäyriin. Käytämme kasvukaura.fi sivuston kasvukäyriä, jotka ovat THL:n ja lääkärin käsikirjan suosittamia. (34) Uudet käyrät ovat laadittu Itä-Suomen yliopiston ja Kuopion yliopistollisen sairaalan ”Kasvututkimus-ryhmässä”. Palvelun kasvukäyrää lukemalla 4-vuotiaan pojan painon ja pituuden viitearvot ovat: 97-113cm

ja 15-23kg (SD \pm 2). 4-vuotiaan tytön on vastaavasti 97-112cm ja 14-22kg (SD \pm 2). Luvuissa voi esiintyä epätarkkuutta sillä ne on luettu kasvukäyrältä. Lukuja ei ole ilmoitettu sivustolla numeerisesti. Omassa aineistossamme emme erotelleet poikia ja tyttöjä laskiessa pituuden ja painon mediaania, tämä aiheuttaa tuloksissa lievää epätarkkuutta. Tyräpotilaat ovat keskimäärin viiterajojen sisällä, mutta viiterajojen alapäädyssä, lähellä suhteellista poikkeamaa SD-2 sekä pituuden, että painon suhteen. Väestön mediaani on suhteellisen pituuden (SD) arvo 0 (SD=0). Lääkärin käsikirjan mukaan lapsen kasvun kannalta tärkeää on, että hänen suhteellinen pituutensa pysyy vakaana. (35) Jos SD:ssa tapahtuu muutoksia tulisi etsiä syytä muutokseen. Tutkimustuloksemme ei kykene kertomaan potilaiden kasvun muutoksia, tämä vaatisi pitkäjaksoisen potilasseurannan. Lääkärin käsikirjan mukaan lyhytkasvuisuuteen viittaa myös SD<-2.5. (35) Tämän perusteella potilaat eivät ole keskimäärin lyhytkasvuisia. Vielä tarkemman kuvan potilaiden kasvusta saisi, jos potilaiden pituutta vertaa heidän vanhempiansa mukaiseen odotuspituuteen. Voi olla, että potilaat ovat väestön mittakaavassa lyhyitä, mutta vanhempien odotuspituuden mukaisia tai jopa tätä pidempiä.

Jotta voitaisiin selvittää mikä on palleatyrän vaikutus lapsen kasvuun niin pitäisi toteuttaa pitkäaikainen seuranta, jossa potilaan kasvua seurataan aikuisuuteen saakka. Potilaan kasvua tulisi verrata hänen vanhempiansa perusteella laskettuun odotuspituuteen ja verrata hänen kasvua väestön viiterajoihin. Potilaat pitäisi luokitella myös palleatyränsä perusteella ja verrata näkykö kasvussa eroja eri luokkien (A-D) välillä. Vaikka tämä saataisiin toteutettua olisi tulosten tulkinta jatkossakin ongelmallista sillä lapsen kasvuun ja kehitykseen vaikuttaa monet asiat. Sekoittavia tekijöitä olisi tutkimuksessa paljon, kuten mikä on lasten ravinnon saanti, mitkä ovat lapsen ja perheen elämäntavat, liikunnan määrä ja niin edelleen.

6 Johtopäätökset

Synnynnäinen palleatyrä on harvinainen kehityshäiriö, jota esiintyy noin 1:3000 syntyvää lasta kohden (1). Tutkimuksen 12 vuoden seurannassa (2006-2018) n=56 CDH-potilasta hoidettiin Lastenlinikalla. Palleatyrä potilaiden hoidossa on tapahtunut vuosien varrella huomattavasti kehitystä, mutta potilaiden kokonaiskuolleisuus on silti yli 20%. Suurin haaste potilaiden kohdalla on keuhkojen kasvu. Mitä suurempi palleatyrä potilaalla on, sitä pienikokoisemmat keuhkot potilaalla on syntyessään. Pienet keuhkot asettavat vastaavasti riskin leikkaamiselle, mutta samaan aikaan potilaan keuhkot eivät pääse kehittymään ilman, että niitä painavat vatsaontelon elimet siirretään takaisin vatsaonteloon kirurgisesti. Yleisenä hoitoperiaatteena on raskauden ylläpito täysiaikaiseksi saakka, jotta syntyvän lapsen keuhkot saisivat mahdollisimman paljon kasvuaikaa. Kuitenkaan lisääntyneestä ajasta ei välttämättä ole hyötyä, jos keuhkoilla ei ole tilaa kasvaa rintaontelossa. Tulevaisuudessa potilaiden antenataali diagnostiikkaa tulisi parantaa ja suurin osa palleatyrä potilaista löytää ennen syntymää. Palleatyrä potilaiden hoitolinja tulisi valita palleatyrän koon mukaisesti. Raskaudenaikaiseen hoitoon toivotaan uusia keinoja, joilla voidaan parantaa potilaiden keuhkojen kasvua ennen syntymää.

Tutkimuksen tuloksia voi käyttää palleatyrä potilaiden hoidon suunnittelussa jatkossa sekä pohjana uusille alan tutkimuksille.

Lähdeluettelo

- (1) Koivusalo A, Salminen J. Lasten rintaelinkirurgia - Synnynnäinen palleatyrä. Kirurgia. 2nd ed. Helsinki: Duodecim; 2018.
- (2) Leeuwen L, Fitzgerald DA. Congenital diaphragmatic hernia. J Paediatr Child Health 2014 Sep;50(9):667-673.
- (3) Losty PD. Congenital diaphragmatic hernia: where and what is the evidence? Semin Pediatr Surg 2014 Oct;23(5):278-282.
- (4) Badillo A, Gingalewski C. Congenital diaphragmatic hernia: treatment and outcomes. Semin Perinatol 2014 Mar;38(2):92-96.
- (5) Antonoff MB, Hustead VA, Groth SS, Schmeling DJ. Protocolized management of infants with congenital diaphragmatic hernia: effect on survival. J Pediatr Surg 2011 Jan;46(1):39-46.
- (6) Mah VK, Zamakhshary M, Mah DY, Cameron B, Bass J, Bohn D, et al. Absolute vs relative improvements in congenital diaphragmatic hernia survival: what happened to "hidden mortality". J Pediatr Surg 2009 May;44(5):877-882.
- (7) Pickering M, Jones JF. The diaphragm: two physiological muscles in one. J Anat 2002 Oct;201(4):305-312.

(8) Merrell AJ, Gabrielle K. Development of the diaphragm – a skeletal muscle essential for mammalian respiration. FEBS J 2013 09/01; 2018/06;280(17):4026-4035.

(9) Allan DW, Greer JJ. Pathogenesis of nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia in fetal rats. J Appl Physiol (1985) 1997 Aug;83(2):338-347.

(10) Chitayat D, Sroka H, Keating S, Colby RS, Ryan G, Toi A, et al. The PDAC syndrome (pulmonary hypoplasia/agenesis, diaphragmatic hernia/eventration, anophthalmia/microphthalmia, and cardiac defect) (Spear syndrome, Matthew-Wood syndrome): report of eight cases including a living child and further evidence for autosomal recessive inheritance. Am J Med Genet A 2007 Jun 15;143A(12):1268-1281.

(11) HUS. Raskausajan sairaalakäynnit. Available at: <http://www.hus.fi/sairaanhoito/sairaanhoitopalvelut/synnytykset/vaivamatkalla/sairaalakaynnit/Sivut/default.aspx>, 2018.

(12) Lally KP, Lasky RE, Lally PA, Bagolan P, Davis CF, Frenckner BP, et al. Standardized reporting for congenital diaphragmatic hernia--an international consensus. J Pediatr Surg 2013 Dec;48(12):2408-2415.

(13) Ovaska J. Gastroenterologinen kirurgia - Palleen synnynnäiset epämuodostumat. Kirurgia. 2nd ed. Helsinki: Duodecim; 2018.

(14) Steinhorn RH. Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension in infancy. *Early Hum Dev* 2013 Nov;89(11):865-874.

(15) Garcia A, Stolar CJ. Congenital diaphragmatic hernia and protective ventilation strategies in pediatric surgery. *Surg Clin North Am* 2012 Jun;92(3):659-68, ix.

(16) Soukka H, Lehtonen L, Parikka V. 2015; Available at: http://www.finnanest.fi/files/soukka_parikka_lehtonen_kokemuksia_nava_hoidosta.pdf. Accessed 07/06, 2018.

(17) Duval ELI, Markhorst DG, van Vught AJ. High frequency oscillatory ventilation in children: an overview. *Respiratory Medicine CME* 2009 2009;2(4):155-161.

(18) Snoek KG, Reiss IK, Greenough A, Capolupo I, Urlesberger B, Wessel L, et al. Standardized Postnatal Management of Infants with Congenital Diaphragmatic Hernia in Europe: The CDH EURO Consortium Consensus - 2015 Update. *Neonatology* 2016;110(1):66-74.

(19) HUS-ECMO. Lasten ECMO-keskus. Available at: <http://www.hus.fi/sairaanhoito/sairaalat/lastenklinikka/osastot/K9/ecmo/Sivut/default.aspx>, 2018.

(20) Koivusalo AI, Pakarinen MP, Lindahl HG, Rintala RJ. The cumulative incidence of significant gastroesophageal reflux in patients with congenital diaphragmatic hernia—a systematic clinical, pH-metric, and endoscopic follow-up study. *J Pediatr Surg* 2008 Feb;43(2):279-282.

(21) Harrison MR, Jester JA, Ross NA. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero. I. The model: intrathoracic balloon produces fatal pulmonary hypoplasia. *Surgery* 1980 Jul;88(1):174-182.

(22) Deprest J, Gratacos E, Nicolaides KH, FETO Task Group. Fetoscopic tracheal occlusion (FETO) for severe congenital diaphragmatic hernia: evolution of a technique and preliminary results. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004 Aug;24(2):121-126.

(23) Al-Maary J, Eastwood MP, Russo FM, Deprest JA, Keijzer R. Fetal Tracheal Occlusion for Severe Pulmonary Hypoplasia in Isolated Congenital Diaphragmatic Hernia: A Systematic Review and Meta-analysis of Survival. *Ann Surg* 2016 Dec;264(6):929-933.

(24) Morini F, Valfre L, Bagolan P. Long-term morbidity of congenital diaphragmatic hernia: A plea for standardization. *Semin Pediatr Surg* 2017 Oct;26(5):301-310.

(25) Bevilacqua F, Morini F, Zaccara A, Valfre L, Capolupo I, Bagolan P, et al. Neurodevelopmental outcome in congenital diaphragmatic hernia survivors: role of ventilatory time. *J Pediatr Surg* 2015 Mar;50(3):394-398.

(26) Bevilacqua F, Morini F, Zaccara A, Valfre L, Aufiero LR, Gentile S, et al. Does Ventilatory Time Retain Its Validity in Predicting Neurodevelopmental Outcome at Two Years of Age in High-Risk Congenital Diaphragmatic Hernia Survivors? *Am J Perinatol* 2017 Feb;34(3):248-252.

(27) Danzer E, Gerdes M, Bernbaum J, D'Agostino J, Bebbington MW, Siegle J, et al. Neurodevelopmental outcome of infants with congenital diaphragmatic hernia prospectively enrolled in an interdisciplinary follow-up program. *J Pediatr Surg* 2010 Sep;45(9):1759-1766.

(28) Danzer E, Hoffman C, D'Agostino JA, Gerdes M, Bernbaum J, Antiel RM, et al. Neurodevelopmental outcomes at 5 years of age in congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2017 Mar;52(3):437-443.

(29) Vanamo K, Peltonen J, Rintala R, Lindahl H, Jaaskelainen J, Louhimo I. Chest wall and spinal deformities in adults with congenital diaphragmatic defects. *J Pediatr Surg* 1996 Jun;31(6):851-854.

(30) Harrison MR, Bjordal RI, Langmark F, Knutrud O. Congenital diaphragmatic hernia: the hidden mortality. *J Pediatr Surg* 1978 Jun;13(3):227-230.

(31) Brownlee EM, Howatson AG, Davis CF, Sabharwal AJ. The hidden mortality of congenital diaphragmatic hernia: a 20-year review. *J Pediatr Surg* 2009 Feb;44(2):317-320.

(32) Colvin J, Bower C, Dickinson JE, Sokol J. Outcomes of congenital diaphragmatic hernia: a population-based study in Western Australia. *Pediatrics* 2005 Sep;116(3):e356-63.

(33) KELA. Suomen lääketilasto 2016. Available at: https://www.kela.fi/tilastojulkaisut_suomen-laaketilasto, 2018.

(34) Kasvukäyrä. Vuonna 2011 valmistuneet uudet suomalaiset kasvukäyrät. Toteuttanut Itä-Suomen yliopiston ja Kuopion yliopiston sairaalan kasvututkimus-ryhmä. 2011; Available at: kasvukayrat.fi, 2011.

(35) Ojaniemi M. Lapsen normaali ja poikkeava kasvu
Lääkärin käsikirja artikkeli. 18.6.2018; Available at: terveysportti.fi.
Accessed 11, 2018.

(36) HUSLAB. Verikaasuanalyysi valtimoverestä. 2014; Available at: <https://huslab.fi/ohjekirja/3647.html>, 2018.

(37) Leeuwen L, Walker K, Halliday R, Fitzgerald DA. Neurodevelopmental outcome in Congenital Diaphragmatic Hernia survivors during the first three years. *Early Hum Dev* 2014 Aug;90(8):413-415.