

SONJA STRANG-KARLSSON
dosentti, lastenlääkäri,
perinnöllisyyslääketieteeseen
erikoistuva lääkäri
HUSLAB, kliinisen genetiikan
yksikkö
Terveyden ja hyvinvoinnin laitos,
Kansanterveyden edistäminen
-yksikkö

PEIJA HAARAMO
FT, tilastotutkija
Terveyden ja hyvinvoinnin laitos,
Kansanterveyden edistäminen
-yksikkö

EERO KAJANTIE
professori
Terveyden ja hyvinvoinnin laitos,
Kansanterveyden edistäminen
-yksikkö, Helsinki ja Oulu
Oulun yliopisto ja Oulun
yliopistollinen sairaala, PEDEGO-
tutkimusyksikkö, MRC Oulu
Norges teknisk-
naturvitenskapelige universitet,
Institutt for klinisk og molekylær
medisin, Trondheim
Helsingin yliopisto ja Helsingin
yliopistollinen sairaala,
Lastentautien tutkimuskeskus

Hieman ennenaikaisina syntyneet aikuisina

- Joka kymmenes lapsi maailmassa syntyy ennenaikaisena, Suomessa osuus on runsaat 5 %.
- Keskestutkimuksessa on perinteisesti kiinnitetty eniten huomiota pikkukeskosiin, joihin suurimmat terveysriskit kohdistuvat.
- Hieman ennenaikaisina eli raskausviikoilla 34–36 syntyneistä suurin osa on aikuisiässä terveitä, mutta heillä on ryhmätasolla havaittavissa enemmän terveysriskejä kuin täysiaikaisina syntyneillä.
- Koska kyseessä on määrällisesti iso joukko, saattavat pienetkin terveyserot olla kokonaistautitaakan näkökulmasta merkityksellisiä.

Keskosella tarkoitetaan lasta, joka on syntynyt ennenaikaisesti eli ennen 37 täyttä raskausviikkoa. Keskosuus on maailmanlaajuisesti alle viisivuotiaiden lasten johtava kuolinsyy (1).

Keskoset jaetaan perinteisesti alaryhmiin raskauden keston eli gestaatioajan perusteella: erittäin ennenaikainen (extremely preterm; alle 28 viikkoa + 0 päivää), hyvin ennenaikainen (very preterm; 28+0–31+6), kohtalaisen ennenaikainen (moderately preterm; 32+0–33+6), ja hieman ennenaikainen (late preterm; 34+0–36+6 raskausviikkoa) (kuvio 1) (2,3).

Samalla logiikalla käytetään nykyisin käsitettä ”early term” (37+0–38+6) erottamaan tämä ryhmä tyypillisen raskauden keston jälkeen (viikoilla 39–41) syntyneistä ja samalla kuvaamaan sitä, että gestaatioaikaa tulisi ajatella jatkumona, kun tutkitaan raskauden keston yhteyttä ihmisen myöhempään terveyteen (4).

Joka kymmenes lapsi maailmassa syntyy keskosena (1). Suomessa vastaava osuus on ollut melko vakaasti 5–6 % (5). Viime vuosikymmenien ajan keskestutkimuksessa on kiinnitetty eniten huomiota epäkypsimpään, alle 32-viikoisina syntyneiden ryhmään. Tämä on luonnollista, koska suurimmat keskosuuden mukanaan tuomat terveysriskit ja alkuvaiheen sairaanhoitokustannukset kohdistuvat juuri tähän joukkoon (6).

Hieman ennenaikaisesti syntyneiden sairastavuus on vähäisempää ja suurin osa heistä on täysin terveitä. Määrällisesti kyseessä on kuitenkin merkittävä ryhmä: keskosista noin 85 % on syntynyt 32+0 raskausviikon jälkeen (kuvio 2) ja noin 70 % hieman ennenaikaisesti, viikon 34+0 jälkeen (1,7). Näin ollen pienetkin ryhmäerot hieman ennenaikaisina ja täysiaikaisina syntyneiden välillä voivat olla kokonaistautitaakan kannalta merkittäviä.

Pikkukeskosia (< 32 raskausviikkoa tai syntymäpaino < 1 500 g) koskevat tutkimukset osoittavat, että vaikka valtaosa pikkukeskosena syntyneistä elää aikuisena normaalia elämää ja on terveitä, heillä on täysiaikaisina syntyneisiin verrattuna keskimäärin suurentunut erilaisten terveyshaittojen riski.

Pikkukeskosilla on todettu olevan muun muassa enemmän sydän- ja verisuonitautien riskitekijöitä, pienentynyt luuntiheys ja heiken-

Yksilötasolla erot ovat pieniä.

Tässä katsauksessa keskitymme hieman ennenaikaisina syntyneisiin, ellei toisin mainita. Tapauskohtaisesti otamme tarkastelun kohteeksi myös kohtalaisen ennenaikaisina syntyneet (eli sekä ”moderately preterm”- että ”late preterm” -ryhmät; 32+0–36+6), koska näitä ryhmiä koskevien tulosten erottaminen toisistaan julkaisuissa ei ole aina lukijalle mahdollista.

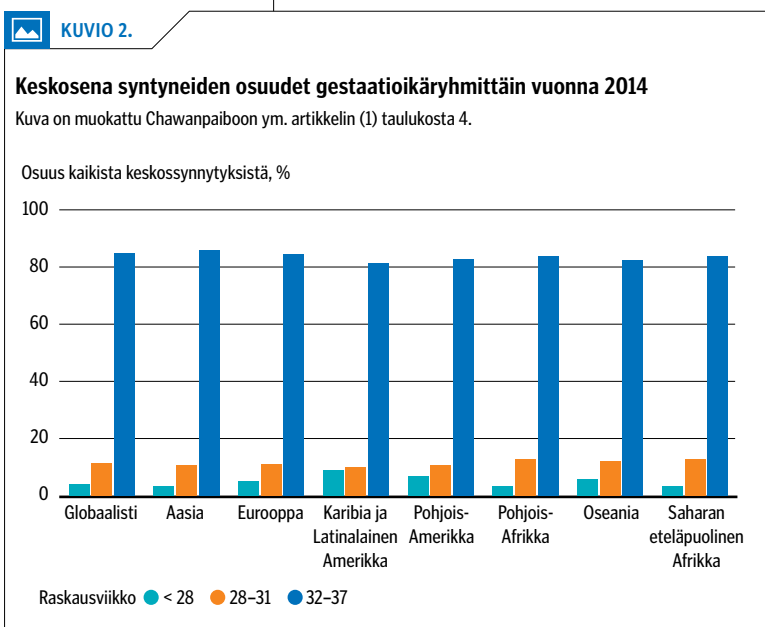
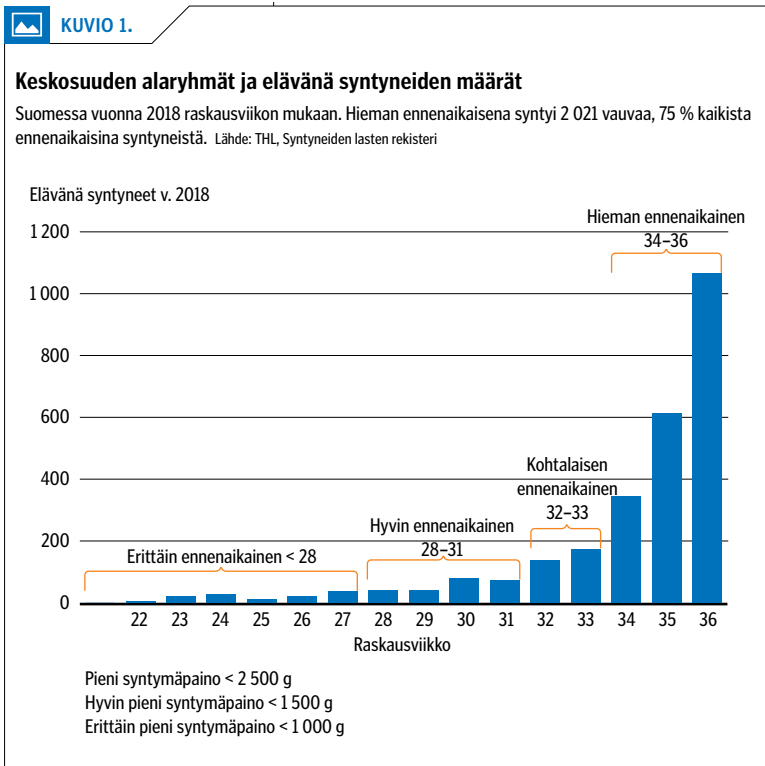
Reilu vuosikymmen sitten englanninkielisessä kirjallisuudessa ryhdyttiin käyttämään käsitettä ”late preterm” (hieman ennenaikainen), jolla korvattiin aiemmin käytetty muoto ”near-term”. Tavoitteena oli korostaa sitä seikkaa, että ennenaikainen syntymä – myös vain muutama viikko ennen laskettua aikaa tapahtuva – lisää sekä lyhyen että pitkän aikavälin sairastavuutta ja kuolleisuutta.

”Near-term” antoi harhaanjohtavasti ymmärtää, että hieman ennenaikaisesti syntyneet ovat yhtä terveitä ja kypsä kuin täysiaikaisina synty-

KIRJALLISUUTTA

- 1 Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB ym. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Health* 2019;7:e37–46.
- 2 WHO. Preterm birth. Fact sheets (päivitetty 19.2.2018, siteerattu 3.1.2020). www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth
- 3 Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim ja Suomen Gynekologiyhdistyksen asettama työryhmä. Ennenaikainen synnytys. Käypä hoito -suositus 17.5.2018. www.kaypahoito.fi
- 4 Raju TNKR. The ”late preterm” birth – ten years later. *Pediatrics* 2017;139:e20163331.





tynyt keuhkofunktio, vähäisempi liikunnallinen aktiivisuus, heikompi kognitiivinen suoriutuminen sekä käyttäytymisprofiili, jota luonnehtii varovaisuus sosiaalisissa suhteissa, tarkkaamattomuus, sisäänpäin suuntautunut ongelma-käyttäytyminen – mutta vähemmän ulospäin suuntautunutta ongelmakäyttäytymistä (kuten päihteiden käyttöä). Aiheesta on julkaistu lukuisia katsauksia, muun muassa tämän lehden aiemmassa numerossa (8–10).

Katsauksen tavoitteena on antaa yleiskuva hieman ennenaikaisina syntyneiden aikuisiän terveydestä. Keskitymme muutamaa keskeiseen aihealueeseen, joissa pikkukeskosten on aiemmissa tutkimuksissa todettu eroavan täysi-aikaisina syntyneistä. Sikiön kehitys on jatku- mo: moni pikkukeskosuuteen liitetty terveysvai- kutus ulottuu keskossuusspektrin toiseenkin ääripäähän, eli on ainakin väestötasolla nähtä- vissä myös hieman ennenaikaisina syntyneillä, joskin yleensä vähemmässä määrin.

Katsausta lukiessa on tärkeä tiedostaa tutki- musaluetta koskevia metodologisia rajoituksia. Ensiksi, tieteellinen näyttö hieman ennenaikai- sen syntymän terveysvaikutuksista perustuu luonnollisesti havaintotutkimuksiin. Toiseksi, koska suurin osa tutkimuksista on tehty rikkai- sa maissa ja rekisteritutkimukset lähes yksin- omaan Pohjoismaissa, tulokset eivät ole suo- raan sovellettavissa keski- tai matalan tulotason maihin, joissa kuitenkin valtaosa maailman keskosista syntyy (1,11).

On todennäköistä, että Pohjoismaissa saadut tulokset edustavat aliarvioita todellisista enneaikaisuuden tuomista terveysriskeistä hyvinvointiyhteiskunnan puskuroivan vaikutuksen vuoksi. Lisäksi tutkimustulosten luotettavuus perustuu raskauden keston määrittämisen tarkkuuteen. Suomessa ja muissa rikkaissa maissa rutiininomainen alku- tai keskiraskauden kaiku- tutkimus otettiin käyttöön 1980–1990-lukujen taitteessa. Monessa matalan tulotason maassa käyttö ei nytkään ole rutiininomaista. Epävarma gestaatioikä vähintäänkin lisää tutkimusten sa- tunnaisvirhettä (12).

Kuolleisuus

Rekisteritutkimukset osoittavat, että syntymi- nen hieman ennenaikaisena lisää kuolleisuutta paitsi varhaislapsuudessa myös aikuisiässä. Henkilöitä on seurattu enimmillään 45 vuoden ikään saakka, joten sen jälkeisestä kuolleisuu-

- 5 THL. Perinataaltilasto – synnyttäjät, synnytykset ja vastasyntyneet 2018 (päivitetty 19.12.2019, siteerattu 3.1.2020), thl.fi/sv/tilastot-ja-data/tilastot-aiheittain/seksuaali-ja-lisaantymisterveys/synnyttajat-synnytykset-ja-vastasyntyneet/perinataaltilasto-synnyttajat-synnytykset-ja-vastasyntyneet
- 6 Helle E, Andersson S, Häkkinen U, Järvelin J, Eskelinen J, Kajantie E. Morbidity and health care costs after early term birth. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2016;30:533–40.
- 7 Delnord M, Zeitlin J. Epidemiology of late preterm and early term births – an international perspective. *Semin Fetal Neonatal Med* 2019;24:3–10.

Anamneesiin tulisi kuulua syntymäolosuhteet.

- 8 Raju TNK, Buist AS, Blaisdell CJ, Moxey-Mims M, Saigal S. Adults born preterm: a review of general health and system-specific outcomes. *Acta Paediatr* 2017;106:1409–37.
- 9 Kajantie E, Nyman A, Haataja L. Pikkukeskosien pitkäaikaisneste koulusta aikuisiksi. *Suom Lääkäril* 2018;3:123–8.
- 10 Sipola-Leppänen M, Väärasmäki M, Kajantie E. Sydän- ja verisuonitautien riskitekijät ennenaikaisesti syntyneillä. *Suom Lääkäril* 2016;18:1309–13.
- 11 Kajantie E, Strang-Karlsson S, Evensen KAI, Haaramo P. Adult outcomes of being born late preterm or early term – What do we know? *Semin Fetal Neonatal Med* 2019;24:66–83.
- 12 Lee AC, Blencowe H, Lawn JE. Small babies, big numbers: global estimates of preterm birth. *Lancet Glob Health* 2019;7:e2–3.
- 13 Crump C, Sundquist J, Winkleby MA, Sundquist K. Gestational age at birth and mortality from infancy into mid-adulthood: a national cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2019;3:408–17.
- 14 Srinivasjois R, Nembhard W, Wong K, Bourke J, Pereira G, Leonard H. Risk of mortality into adulthood according to gestational age at birth. *J Pediatr* 2017;190:185–91.e1.
- 15 Sipola-Leppänen M, Väärasmäki M, Tikkanmäki M ym. Cardiometabolic risk factors in young adults who were born preterm. *Am J Epidemiol* 2015;181:861–73.
- 16 Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903–13.

desta ei ole tietoa. Ruotsalaistutkimuksessa raskausviikoilla 34–36 syntyneiden tutkittavien aikuisiän kokonaiskuolleisuuden vakioitu riskitiheyksien suhde (HR) oli 2,61 (95 %:n luottamusväli 2,52–2,71) verrattuna viikoilla 39–41 syntyneisiin (13).

Kuolemansyyt olivat moninaisia. Yliedustettuina olivat 30–45 vuoden iässä hengityselin- ja endokrinologisiin sairauksiin sekä synnynnäisiin rakennepoikkeavuuksiin liittyvät kuolemat (13). Synnynnäiset rakennepoikkeavuudet voivat olla sekä ennenaikaisen syntymän että kuolleisuuden syy. Tulos kuitenkin säilyi, kun tällaiset henkilöt suljettiin analyysistä pois.

Australialaistutkimuksessa ryhmäero hieman ennenaikaisten ja täysiaikaisten välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevä, mutta annos-vaste-suhde raskauden keston ja kokonaiskuolleisuuden välillä oli havaittavissa. Raskausviikoilla 32–34 syntyneiden HR oli 1,4 (1,0–2,0), ja viikoilla 35–36 syntyneiden HR 1,1 (0,9–1,4) verrattuna täysiaikaisiin (14).

Sydän- ja verisuonitautien riskitekijät

Sydän- ja verisuonitautien riskitekijöistä ennenaikaisesti syntyneillä on kohtalaisen paljon tutkimuksia. Aiheesta on julkaistu katsaus *Lääkärilehdessä* vuonna 2016 (10). On osoittautunut, että sydän- ja verisuonitautien lisääntyneet riskitekijät ulottuvat koskemaan myös hieman ennenaikaisesti syntyneitä.

Pohjois-Suomessa tehdyssä ESTER-tutkimuksessa havaittiin hieman ennenaikaisina syntyneillä nuorilla aikuisilla suurentunut metabolisen oireyhtymän riski; kerroinsuhde (OR) täysiaikaisina syntyneisiin verrattuna oli 2,5 (1,2–5,3) (15). Lisäksi hieman ennenaikaisesti syntyneiden aikuisiän rasvamaksan riski, painoindeksi sekä vyötärön ympäryys ja rasvaprosentti olivat suuremmat, kuten myös uraatti-, transaminaasi- ja paastoinsuliinipitoisuudet. Systolinen verenpaine oli 1,7 (–0,1–3,4) mmHg ja diastolinen 1,2 (–0,1–2,5) mmHg korkeampi kuin täysiaikaisina syntyneillä verrokeilla, tosin ero ei saavuttanut tilastollista merkitsevyyttä (15).

Samansuuntaisia tuloksia on saatu myös ruotsalaisista rekisteritutkimuksista, joissa todettiin suurempi kohonneen verenpaineen ris-

ki ja enemmän verenpainelääkeostoksia kohtalaisesti tai hieman ennenaikaisesti syntyneillä aikuisilla. Raportoidut kerroinsuhteet olivat suuruusluokkaa 1,2–1,3 (11). Yksilötasolla erot ovat vähäisiä, mutta väestötasolla on arvioitu, että jo 2 mmHg matalampaan systoliseen verenpaineeseen liittyy 7 % pienempi kuolleisuus iskeemisiin sydänsairauksiin (16).

Uunituoreessa 4,2 miljoonaa ruotsalaista kataneessa rekisteritutkimuksessa havaittiin enemmän tyyppin 1 ja 2 diabetesta hieman ennenaikaisesti syntyneillä 18–43-vuotiailla. Tämänkin suhteen riskinlisäys oli maltillinen; kerroinsuhteet olivat 1,2 ja 1,5 (17).

Vaikka hieman ennenaikaisesti syntyneillä on varsin johdonmukaisesti todettu lisääntyneitä sydän- ja verisuonitautien riskitekijöitä, varsinaisia sairauksia, kuten aivoverenkiertohäiriöitä tai sepelvaltimotautia, koskeva näyttö on pitkään ollut vähäistä (18).

Sepelvaltimotaudista saatiin merkittävää uutta tietoa taannoisessa 2,1 miljoonaa ihmistä kattavassa rekisteritutkimuksessa, jossa vastemuuttujana olivat sepelvaltimotautidiagnoosit 43 vuoden ikään mennessä. Gestaatioiän todettiin olevan käänteisessä yhteydessä diagnoosien määrään. Hieman ennenaikaisesti syntyneiden henkilöiden iskeemisten sydänsairauksien vakioitu HR täysiaikaisiin verrattuna oli 1,57 (1,29–1,91) (19).

Aika ja jatkotutkimukset näyttävät, säilyykö havaittu yhteys ennenaikaisuuden ja iskeemisten sydänsairauksien välillä, kun tutkittu kohortti vanhenee ja iskeemisten sydänsairauksien esiintyvyys väestössä kasvaa. Lisänäyttöä odotellessa on viisasta pitää hieman ennenaikaisesti syntyneitä sydän- ja verisuonitautien riskiryhmänä.

Fyysinen aktiivisuus

Fyysinen kunto vaikuttaa muutamana aiheesta tehdyn tutkimuksen perusteella olevan hieman ennenaikaisesti syntyneillä heikompi kuin täysiaikaisilla (20,21). Liikunta-aktiivisuudessa ei ole havaittu eroja subjektiivisesti kyselylomakkeilla tai objektiivisesti kiihtyvyyssanturilla mitattuna (22,23). Ruotsalaisilla varusmiehillä todettiin lineaarinen yhteys raskausviikkojen ja polkupyöräergometrian maksimikuorman välillä: maksimikuorma raskausviikoilla 32–36 syntyneillä oli 0,1 keskihajonnan (SD) verran pienempi kuin täysiaikaisina syntyneillä (20).



TAULUKKO 1.

Ennenaikaisina syntyneiden mielenterveys aikuisiässä

Keskeisiä julkaisuja. Muokattu viitteestä 11.

Tutkimus (viite)	Tutkittavien gestaatioikä ¹	Verrokkien gestaatioikä ¹	Syntymävuosi	Ikä tutkimus- hetkellä tai seurannan päättymis- ajankohta	Päämuuttuja	Päälöydös	Sekoittavia tekijöitä, joita on pää- tai jatkoanalyyseissa huomioitu
Rekisteritutkimus, Ruotsi (32)	33–36, n = 2 037	39–41, n = 45 0165	1973–1979	Päättyi 2002	Psykiatriset diagnoosit sairaala- tai kuolinrekisteristä	Mikä tahansa psykiatrinen diagnoosi: HR 1,3 (1,2–1,4) Psykoottinen: HR 1,3 (1,1–1,7) Neuropsykiatrinen: HR 2,1 (1,7–2,4) Stressiin liittyvä: HR 1,5 (1,3–1,9) Mielialahäiriö HR: 1,3 (1,1–1,5) Itsemurhayritys: HR 1,2 (1,0–1,4) Päihdehäiriö: HR 1,2 (1,1–1,3)	Ikä, sukupuoli, sosio- ekonominen status, perinataaliriskitekijät, vanhempien psykiatrinen sairaus
Rekisteritutkimus, Norja (33)	34–36, n = 32 187	≥ 37, n = 853 309	1967–1983	Päättyi 2002	Skitsofrenia ja autismikirjon häiriön diagnoosit kansalli- sosta sosiaali- ja sairausvakuutus- järjestelmästä	Suhteellinen riski: Skitsofrenia: 1,3 (1,0–1,7) Autismikirjon häiriö: 0,8 (0,4–1,4)	Sukupuoli, syntymävuosi, monikkoraskaus, sosioekonominen status
Rekisteritutkimus, Tanska (34)	33–34, n = 14 199 35–36, n = 42 396	39–45, n = 1 104 780	1974–1996	Päättyi 2008	Diagnoosit ja reseptilääkeostot kansallisesta psykiatrisesta tutkimusrekisteristä	Psykiatrisen diagnoosin tiheyysuhde (RR): 33–34: RR 1,24 (1,20–1,33) 35–36: RR 1,19 (1,12–1,24) Psykykenlääkeostokset 33–34: RR 1,25 (1,06–1,48) 35–36: RR 1,11 (1,00–1,23)	Ikä, sukupuoli, sosio- ekonominen status, vanhempien mielenter- veys, syntymäajankohta, monikkoraskaus
Kliininen kohortti- tutkimus, Uusimaa, Suomi (35)	34–36, n = 106	37–41, n = 617	1985–1986	25,3 v	Strukturoitu haastattelu (M-CIDI)	Ei eroa tavallisimpien mielenterveyshäiriöiden esiintyvyydessä OR 1,11 (0,67–1,84)	Ikä, sukupuoli, raskauteen ja neonataalivaiheeseen liittyvät tekijät, SGA ² , LGA ³

¹ Täydet raskausviikot, ² Small for gestational age; raskauden keston nähden pienikokoinen, ³ Large for gestational age; raskauden keston nähden isokokoinen

17 Crump C, Sundquist J, Sundquist K. Preterm birth and risk of type 1 and type 2 diabetes: a national cohort study. *Diabetologia* 2020;63:508–18.

Suomalaisessa ESTER-tutkimuksessa raportoitiin, että hieman ennenaikaisesti syntyneillä oli heikompi lihaskunto käsien puristusvoiman ja punnerrusten (muokattu versio) perusteella arvioituna. Submaksimaalisen rasitustestin avulla mitatussa kestävyyskunnossa ei kuitenkaan havaittu eroa (21). Fyysisen kunnon ylläpitäminen on potentiaalinen ja ennen kaikkea

toteuttamiskelpoinen tapa vähentää sydän- ja verisuonitautien riskitekijöitä.

Hengityselinterveys ja atopia

Kuuhkojen epäkypsyyden tärkeimpiä keskosten kohtaamia ongelmia. Hieman ennenaikaisesti syntyneet käyttävät enemmän terveydenhuollon palveluja astman ja alahengitystieinfektioiden ta-

- 18 Kajantie E, Osmond C, Eriksson JG. Coronary heart disease and stroke in adults born preterm – The Helsinki Birth Cohort Study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2015;29:515–9.
- 19 Crump C, Howell EA, Stroustrup A, McLaughlin MA, Sundquist J, Sundquist K. Association of preterm birth with risk of ischemic heart disease in adulthood. *JAMA Pediatr* 2019;173:736–43.
- 20 Svedenkrans J, Henckel E, Kowalski J, Norman M, Bohlin K. Long-term impact of preterm birth on exercise capacity in healthy young men: a national population-based cohort study. *PLoS One* 2013;8:e80869.

Lieväkin enneaikaisuus on hyvä ottaa huomioon.

- 21 Tikanmäki M, Tammelin T, Sipilä-Leppänen M ym. Physical fitness in young adults born preterm. *Pediatrics* 2016;137:e20151289.
- 22 Tikanmäki M, Tammelin T, Kaseva N ym. Objectively measured physical activity and sedentary time in young adults born preterm – The ESTER study. *Pediatr Res* 2017;81:550–5.
- 23 Tikanmäki M, Kaseva N, Tammelin T ym. Leisure time physical activity in young adults born preterm. *J Pediatr* 2017;189:135–42.e2.
- 24 Isayama T, Lewis-Mikhael AM, O'Reilly D, Beyene J, McDonald SD. Health services use by late preterm and term infants from infancy to adulthood: a meta-analysis. *Pediatrics* 2017;140:e20170266.
- 25 Haataja P, Korhonen P, Ojala R ym. Hospital admissions for lower respiratory tract infections in children born moderately/late preterm. *Pediatr Pulmonol* 2018;53:209–17.
- 26 Haataja P, Korhonen P, Ojala R ym. Asthma and atopic dermatitis in children born moderately and late preterm. *Eur J Pediatr* 2016;175:799–808.
- 27 Damgaard ALB, Gregersen R, Lange T, Buchvald F, Hansen BM, Greisen G. The increased purchase of asthma medication for individuals born preterm seems to wane with age: a register-based longitudinal national cohort study. *PLoS One* 2018;13:e0199884.
- 28 Pekkanen J, Xu B, Järvelin MR. Gestational age and occurrence of atopy at age 31 – a prospective birth cohort study in Finland. *Clin Exp Allergy* 2001;31:95–102.

kia lapsuudessa ja nuoruudessa ja heillä on useammin lääkkeiden erityiskorvattavuusoikeus astman vuoksi (24–26). Aikuisiässä yhteys astmaoireiluun heikkenee (27) ja tutkimustulokset astmadiagnooseista ovat ristiriitaisia (28,29).

Rekisteritutkimuksissa hieman enneaikaisina syntyneillä alle 7-vuotiailla on vähemmän erikoissairaanhoidon käyntejä atooppisen ihottuman vuoksi kuin täysiaikaisina syntyneillä (26). Atooppista ihottumaa todettiin Pohjois-Suomen syntymäkohortissa vähemmän alle 35-viikkoisina kuin täysiaikaisina syntyneillä aikuisilla (28).

Enneaikaisen syntymän vaikutusta aikuisiän keuhkofunktioon on tutkittu lähinnä pikkukeskosilla, joilla meta-analysissä todettiin 0,78 SD pienempi sekuntikapasiteetti (FEV₁) (30). Suomalaistutkimuksessa tämä riski jäi epävarmaksi hieman enneaikaisesti syntyneillä aikuisilla, joiden sekuntikapasiteetti oli 0,12 SD (–0,04–0,29) pienempi kuin täysiaikaisina syntyneillä (31). On arveltu, että pikkukeskosilla todettu heikentynyt keuhkofunktio saattaa lisätä myöhempää keuhkohtaumataudin riskiä. Jää nähtäväksi, toteutuuko tämä skenaario ja päteekö se siinä tapauksessa myös hieman enneaikaisesti syntyneisiin.

Mielenterveys

Mielenterveyteen liittyviä tutkimuksia on tehty kymmenkunta (taulukko 1). Psykiatrisen sairastavuuden riskin on todettu olevan suurempi kohtalaisesti tai hieman enneaikaisesti syntyneillä kuin täysiaikaisilla monessa rekisteritutkimuksessa (32), muttei kuitenkaan kaikissa (33). Yleensä riskin kasvu on osoittautunut tutkimuksissa vähäiseksi: se psykiatrisen sairastavuuden osuus, jonka voidaan ajatella johtuneen keskosuudesta, on pieni.

Kognitiiviset toiminnot

Hieman enneaikaisina syntyneet saavat kognitiivisissa testeissä keskimäärin hieman pienempiä pistemääriä kuin täysiaikaisina syntyneet. Ryhmäerot ovat kuitenkin pieniä, joten yksilötasolla vaikutus jää marginaaliseksi. Arvo Ylppö-seurantatutkimuksessa todettiin 3,71 pistettä

(0,71–6,72) matalampi kokonaisälykkyyssosamäärä hieman enneaikaisina syntyneillä nuorilla aikuisilla täysiaikaisiin verrattuna. Ero kuitenkin rajoittui vain niihin, jotka olivat keskosuuden lisäksi syntyessään raskauden keston nähden pienikokoisia. Eroja toiminnanohjauksessa, tarkkaavaisuudessa tai muistissa ei havaittu (36).

Ruotsissa 1970-luvulla syntyneillä varusmiehillä havaittiin älykkyyssosamäärän laskevan asteittain sen mukaan, mitä lyhyempi raskauden kesto oli ollut. Viikoilla 39–41 syntyneisiin verrattuna 33–34-viikkoisten älykkyyssosamäärä oli 2,3:a pistettä vastaavan määrän pienempi, 35–36-viikkoisten 1,7 pistettä, ja 37–38-viikkoisten 0,6 pistettä matalampi (37). Lapsuusiän sosioekonominen asema oli tärkeä tätä yhteyttä muokkaava tekijä, muttei selittänyt tulosta kokonaan.

Norjalaisessa rekisteritutkimuksessa arvioitiin, että kehitysvammaisuuden riski on hieman enneaikaisesti syntyneillä aikuisilla 1,6-kertainen verrattuna täysiaikaisina syntyneisiin (33).

Lisää tutkimuksia aiheesta ja sen etiologiasta tarvitaan. On epäselvää, onko kehittyneet kognitiivinen suoriutumisen luonteeltaan kokonaisvaltaista vai spesifistä, eli ainoastaan joitakin kognition osa-alueita koskevaa. Samoin ei tiedetä, koskeeko löydös hieman enneaikaisesti syntyneitä aikuisia ryhmänä – eli myös niitä, joiden varhaisvaiheet sujuivat komplikaatioitta – vai rajoittuuko löydös johonkin tiettyyn haavoittuvaan alaryhmään. Sama koskee muitakin lievään enneaikaisuuteen liitetyjä terveysvaikutuksia: haavoittuvien alaryhmien tunnistaminen lievästi enneaikaisina syntyneiden heterogeenisestä joukosta auttaisi suuntaamaan ehkäisevät toimenpiteet ja interventiot oikein.

Kuten muidenkin keskosuuden pitkäaikaisvaikutusten kohdalla, on pidettävä mielessä, että tulokset ovat jossain määrin historiallisia ja koskevat vuosikymmeniä sitten hoidettuja vastasyntyneitä. Hoidon kehityksen ansiosta on mahdollista, että nykyisin syntyvien hieman enneaikaisten lasten ennuste on erilainen.

Sosioekonomiset saavutukset ja sosiaaliset suhteet

Lievästi enneaikaisina syntyneiden ammatillisista saavutuksista ja tulotasosta on tehty vain kourallinen tutkimuksia, jotka tyypillisesti ulottuvat varhaisaikaisuuteen saakka. Keski-iän tai sen jälkeisestä tilanteesta on toistaiseksi hyvin vähän tietoa.

- 29 Broström EB, Akre O, Katz-Salamon M, Jaraj D, Kaijser M. Obstructive pulmonary disease in old age among individuals born preterm. *Eur J Epidemiol* 2013;28:79–85.
- 30 Doyle LW, Andersson S, Bush A ym. Expiratory airflow in late adolescence and early adulthood in individuals born very preterm or with very low birthweight compared with controls born at term or with normal birthweight: a meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med* 2019;7:677–86.
- 31 Näsänen-Gilmore P, Sipola-Leppänen M, Tikanki M ym. Lung function in adults born preterm. *PLoS One* 2018;13:e0205979.
- 32 Lindström K, Lindblad F, Hjern A. Psychiatric morbidity in adolescents and young adults born preterm: a Swedish national cohort study. *Pediatrics* 2009;123:e47–53.
- 33 Moster D, Lie RT, Markestad T. Long-term medical and social consequences of preterm birth. *N Engl J Med* 2008;359:262–73.
- 34 Mathiasen R, Hansen BM, Forman JL, Kessing LV, Greisen G. The risk of psychiatric disorders in individuals born prematurely in Denmark from 1974 to 1996. *Acta Paediatr* 2011;100:691–9.
- 35 Heinonen K, Kajantie E, Pesonen AK ym. Common mental disorders in young adults born late-preterm. *Psychol Med* 2016;46:2227–38.
- 36 Heinonen K, Lahti J, Samallahti S ym. Neurocognitive outcome in young adults born late-preterm. *Dev Med Child Neurol* 2018;60:267–74.
- 37 Ekeus C, Lindström K, Lindblad F, Rasmussen F, Hjern A. Preterm birth, social disadvantage, and cognitive competence in Swedish 18- to 19-year-old men. *Pediatrics* 2010;125:e67–73.
- 38 Bilsteen JF, Taylor-Robinson D, Børch K, Strandberg-Larsen K, Nybo Andersen AM. Gestational age and socioeconomic achievements in young adulthood: a Danish population-based study. *JAMA Netw Open* 2018;1:e186085.
- 39 Bilgin A, Mendonça M, Wolke D. Preterm birth/low birth weight and markers reflective of wealth in adulthood: a meta-analysis. *Pediatrics* 2018;142:e20173625.
- 40 Heinonen K, Eriksson JG, Kajantie E ym. Late-preterm birth and lifetime socioeconomic attainments: the Helsinki birth cohort study. *Pediatrics* 2013;132:647–55.
- 41 Mendonça M, Bilgin A, Wolke D. Association of preterm birth and low birth weight with romantic partnership, sexual intercourse, and parenthood in adulthood: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2019;2:e196961.

Tanskalaisessa rekisteritutkimuksessa korkeimpaan tulokolmannekseen kuuluvien tai keskiastetta korkeamman tutkinnon suorittaneiden osuus oli sitä pienempi, mitä varhaisemmalla raskausviikolla henkilö oli syntynyt (38). Samanlainen yhteys gestatioiän ja koulutussaavutuksen välillä havaittiin myös tuoreessa meta-analysissä, jossa huomioitiin sekä rekisteritutkimuksia että kliinisiä kohorttitutkimuksia (39).

Muutamassa muussakin pohjoismaisessa rekisteritutkimuksessa on tarkasteltu lievästi ennenaikaisina syntyneiden myöhempää koulutus- ja palkkatasoa hieman eri vastemuuttajilla ja samansuuntaisin tuloksin. Vertailtavien ryhmien väliset erot eivät ole suuria, ja yhteys usein heikkenee, muttei poistu kokonaan, kun analyyseissä huomioidaan lapsuusperheen sosioekonominen asema (38). Huomionarvoista ja mielenkiintoista on se, että yleensä työttömyydessä ei ole havaittu eroja (33,38).

Helsingin syntymäkohortissa tarkasteltiin sosioekonomisia saavutuksia 56–66 vuoden iässä. Hieman ennenaikaisina syntyneet olivat täysiaikaisina syntyneitä todennäköisemmin ruumiillista työtä tekeviä, perus- tai keskitasoisesti koulutettuja ja matalimmassa tuloluokassa (40).

Keskosuuden vaikutuksista aikuisiän sosiaaliin suhteisiin ja perheen perustamiseen on julkaistu tutkimuksia viimeisten kymmenen vuoden aikana. Aiheesta on tuore meta-analyysi, jonka mukaan kohtalaisesti ja lievästi ennenaikaisina syntyneet aikuiset ovat olleet parisuhteessa (vetosuhte 0,79; 95 %:n luottamusväli 0,65–0,96), yhdynnässä (0,55; 0,25–1,33) ja ovat saaneet lapsia (0,79; 0,65–0,96) pienemmällä todennäköisyydellä kuin täysiaikaiset verrokkit (41).

Syyt eroihin ovat epäselviä. On spekuloitu, että erot liittyisivät keskosilla havaittuihin persoonallisuuspiirteisiin, kuten varovaisuuteen sosiaalisissa suhteissa ja kenties laadullisiin eroihin sosiaalisessa vuorovaikutuksessa. Keskosina syntyneiden biologisista hedelmällisyysongelmista ei juuri ole tietoa.

Lopuksi

Suurin osa hieman ennenaikaisina syntyneistä on terveitä ja voi aikuisiässä hyvin. Ryhmätasolla heillä on kuitenkin hiukan heikompi kognitiivinen suorituskyky ja sosioekonominen saavutustaso kuin täysiaikaisina syntyneillä verrokeilla, ja he saattavat olla suuremmissa vaarassa sairastua kroonisiin tauteihin sekä mielen-terveyden häiriöihin.

Yksilötasolla erot ovat pieniä, mutta niillä voi olla merkitystä diagnostisen valppauden kannalta. Tieto lievästikin ennenaikaisesta syntymästä voi lisätä herkkyyttä havaita hieman ennenaikaisesti syntyneille tyypillisiä pulmia.

Niin lapsi- kuin aikuispotilaiden huolelliseen anamneesiin tulisi kuulua syntymäolosuhteet, kuten mahdollinen keskosuus ja syntymäpaino. Lieväkin ennenaikaisuus on hyvä ottaa huomioon samalla tavalla kuin muut elämäntapoihin, sosioekonomiseen asemaan tai sukuhistoriaan liittyvät riski- ja suojaavat tekijät.

Varhaisaikaisuudessa todetut hieman korkeammat riskitekijätasot saattavat tarkoittaa sitä, että sairastumiskynnys ylittyy herkemmin tai nopeammin elämän myöhemmissä vaiheissa. Lievän ennenaikaisuuden potentiaalisia terveysvaikutuksia myöhemmin aikuisuudessa, keski- iän ylittäneessä väestössä, ei ole vielä juuri tutkittu. ●

Kirjoittajien ilmoittama käsikirjoitukseen liittyvä rahoitus: Euroopan komissio, 733280, RECAP Research in Children and Adults Born Preterm; Lastentautien Tutkimussäätiö; Norface DIAL Programme; Signe ja Ane Gyllenbergin Säätiö; Suomen Akatemia; Wilhelm och Else Stockmanns Stiftelse.

SIDONNAISUDET

Sonja Strang-Karlsson: Apurahat: Wilhelm och Else Stockmanns stiftelse. Eero Kajantie: Apurahat: Euroopan komissio, Suomen Akatemia, Norface DIAL Programme, Lastentautien tutkimussäätiö, Signe ja Ane Gyllenbergin säätiö, Sydäntutkimussäätiö, Diabetestutkimussäätiö, Novo Nordisk Fonden, Juho Vainion säätiö. Luentopalkkiot: Oulun yliopisto, Helsingin yliopisto. Peija Haaramo: Ei sidonnaisuuksia.

ENGLISH SUMMARY | www.laakarilehti.fi | in english
Adult outcomes of infants born late preterm

SONJA STRANG-KARLSSON

Title of Docent, Paediatrician
undergoing specialist training in
clinical genetics
HUSLAB, clinical genetics unit
Finnish Institute for Health and
Welfare, Public Health Promotion
Unit

**PEIJA HAARAMO,
EERO KAJANTIE**

Adult outcomes of infants born late preterm

One in ten children globally is born preterm, before 37 completed weeks of gestation. The corresponding number in Finland is just above 5%. Prematurity research has traditionally focused mainly on infants born very preterm (< 32 gestational weeks), which is not surprising since the most vulnerable infants face the greatest health challenges. Of all preterm children, however, the majority (70%) are born late preterm, between 34+0 and 36+6 weeks of gestation. Given their numerical preponderance, research on long term outcomes of individuals born late preterm has gained interest in recent years. This review aims to provide an overview of what we know today about adult outcomes after late preterm birth. We conclude that, although most individuals born late preterm are healthy and do well, some differences in health parameters are discernible when compared to controls born after full term pregnancy. The differences are small at the individual level. However, considering the large number of individuals born late preterm, even small differences in health outcomes contribute to the total disease burden and may have a substantial societal impact.