

Äidin synnytyksenaikaisen antibioottihoidon, raskausdiabeteksen, sektion  
ja äidin lihavuuden yhteys lapsen astmaan 5-vuotiaana

Kusti Palokangas, LT4

Opinnäytetyö

Lääketieteen koulutusohjelma

Itä-Suomen yliopisto

Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos / Lastentaudit

17.8.2020

Ohjaajat: Katri Backman, Marjo Renko

# ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO

Terveystieteiden tiedekunta  
Lääketieteen koulutusohjelma  
Kusti Palokangas

Opinnäytetutkielma: Äidin synnytyksen aikaisen antibiootihoidon, raskausdiabeteksen, sektion ja äidin lihavuuden yhteys lapsen astmaan 5-vuotiaana

Opinnäytetyö, 25 sivua

Tutkielman ohjaajat: LT, lastentautien erikoislääkäri Katri Backman, professori Marjo Renko  
8/2021

Avainsanat: antibiootit, raskaus, astma, lihavuus, keisarileikkaus, lapset

## TIIVISTELMÄ

**Tausta:** Astma on yleinen sairaus suomalaisessa väestössä, ja sen yhteydestä äidin raskaudenaikaiseen antibioottien käyttöön on tehty kansainvälisesti viime vuosina useita laajoja tutkimuksia. Monien tutkimusten yhteinen havainto on, että raskaudenaikainen antibioottihoito assosioituu lapsen astman kehittymiseen. Sen sijaan kausaaliteetista ei ole saatu varmuutta. Näkökulmaa on kuitenkin hyvin vähän kohdennettu synnytyksenaikaiseen antibioottihoitoon. Raskausdiabetes, sektio synnytystapana ja äidin lihavuus ovat myös tekijöitä, joiden on havaittu nostavan riskiä lapsen astman kehittymiselle.

**Tavoitteet:** Tutkimuksen tavoitteena on selvittää suomalaisesta aineistosta, onko astmalla ja synnytyksenaikaisella antibiootihoidolla yhteys niin kuin aikaisemmat kansainväliset tutkimukset ovat todenneet. Tutkimuksen ohessa on myös pyritty analysoimaan kolmen muun riskitekijän - keisarileikkauksen, raskausdiabeteksen ja äidin lihavuuden - merkitystä lapsen astman kehittymiselle.

**Menetelmät:** Tutkimuksen aineisto koostui KuBiCo-hankkeessa synnytyksen yhteydessä kerätyistä äitien ja lasten tiedoista sekä lasten 5-vuotislomakekyselystä (N=520). Äitien synnytyksenaikainen antibioottialtistus, mahdollinen raskausdiabetes, synnytystapa ja BMI olivat keskeisiä kerättyjä tietoja. Lasten 5-vuotiskyselyn pohjalta laadittiin kolme astmaa kuvaavaa muuttujaa. Loppuaineisto koostui äitien ja lasten yhdistetyistä tiedoista. Aineisto käsiteltiin ja analysoitiin SPSS-ohjelmalla.

**Tulokset:** Riskitekijöiden ja lapsen astman välistä tilastollista merkitsevyyttä tutkittiin laskemalla p-arvot kunkin riskitekijän suhteen. Synnytyksenaikainen antibioottihoito ei ollut merkitsevästi yhteydessä lapsen astmaan. Myöskään raskausdiabeteksen tai sektion synnytystapana osalta merkitsevää yhteyttä ei havaittu. Äidin lihavuus oli tilastollisesti merkitsevästi yhteydessä lapsen astmaan.

**Pohdinta ja johtopäätökset:** Synnytyksenaikainen antibioottihoito, raskausdiabetes tai sektio synnytystapana eivät olleet tilastollisesti merkitsevästi yhteydessä lapsen astman kehittymiseen 5-vuotiaana. Tutkimuksen aineiston laajuus saattoi olla riittämätön tätä näyttämään. Tutkimuksessa ei myöskään tehty monimuuttujamallia tai huomioitu sekoittavia tekijöitä. Lisäksi antibiootihoidon osalta tutkimuksemme näkökulma kavennettiin vain synnytyksenaikaista hoitoa koskevaksi, kun vastaavissa tutkimuksissa se on yleensä käsittänyt koko raskausajan. Sen sijaan äidin lihavuus oli merkitsevästi yhteydessä lapsen astmaan tässä tutkimusasetelmassa. Lisää tutkimusta aiheesta tarvitaan.

UNIVERSITY OF EASTERN FINLAND

Faculty of Health Sciences

School of medicine

Kusti Palokangas

Thesis: Connections between childhood asthma at the age of five and the mother's antibiotic treatment during labour, gestational diabetes, Caesarian section and maternal obesity

Thesis: 25 pages

Supervisors: M.D., PED Katri Backman, professor Marjo Renko

8/2021

Key words: antibiotics, pregnancy, asthma, obesity, Cesarean Section, children

## ABSTRACT

**Background:** Asthma is a common disease among the Finnish population. In recent years maternal use of antibiotics during pregnancy has been widely studied in association with childhood asthma in the offspring. However, the studies have rarely focused on antibiotic treatment during labour. Based on research data, gestational diabetes, Caesarean section and maternal obesity are also risk factors for childhood asthma.

**Purpose:** Our main interest was to study the association between asthma and antibiotic therapy during labour in Finnish population. In addition, we studied the association between three known childhood asthma risk factors – Caesarean section, gestational diabetes and maternal obesity and the development of asthma in the offspring at the age of 5 years.

**Methods:** This study is a part of KuBiCo (Kuopio birth cohort). Maternal data was collected during pregnancy and during the labour in birth registries. At the age of 5 520 children attended the follow-up. The information about childhood asthma and wheezing was collected with a structured questionnaire. The information about the medical condition of mothers and children was collected during labour and also about the children at the age of five. Based on this information, three outcome variables were formed to describe childhood asthma. Then their association with risk factors were examined. The material was processed and analyzed with SPSS program.

**Results:** Statistical significance between risk factors and childhood asthma was examined by counting the p-value for each risk factor. Gestational diabetes, Caesarean section or antibiotic treatment during labour were not associated with childhood asthma. However maternal obesity increased the risk for asthma at the age of 5 years.

**Discussion and conclusion:** There were no significant associations between childhood asthma at the age of five and the mother's antibiotic treatment during labour, gestational diabetes or Caesarian section. However, the number of participants may have been too small to show the differences between study groups. In addition, only non-adjusted models were performed, and confounding factors were not taken into consideration. In comparable research data, antenatal antibiotic treatment has mainly been studied. There was a significant association between childhood asthma and maternal obesity. However, in our research we concentrated on maternal antibiotic treatment during labour. Thus, our research results are not totally comparable research data. More research of the subject is needed.

# SISÄLLYS

<b>1 JOHDANTO</b> .....	1
<b>2 KIRJALLISUUDESTA</b> .....	2
2.1.1 Lapsuusajan astma .....	2
2.1.2 Raskauden aikainen antibioottihoito .....	3
2.1.3 Raskauden aikaisen antibioottihoidon yhteys lapsen astmaan .....	5
2.2 Raskausdiabetes .....	9
2.3 Äidin obesiteetti .....	11
2.4 Sektio .....	12
<b>3 KOKEELLINEN OSA</b> .....	13
<b>4 TULOKSET</b> .....	14
<b>5 POHDINTA JA JOHTOPÄÄTÖKSET</b> .....	22
<b>6 YHTEENVETO</b> .....	25
<b>7 LÄHDELUETTELO</b> .....	26

## 1 JOHDANTO

Tämä tutkielma koostuu kirjallisuuskatsauksesta ja kokeellisesta osasta. Kirjallisuuskatsaus käsittelee lapsuusajan astmaa sekä raskaudenaikaista antibioottihoitoa ja sen yhteyttä lapsen astmaan. Aikaisemmissa tutkimuksissa varhaisvaiheiden tekijöistä äidin raskausdiabetes, äidin obesiteetti ja sektio synnytystapana ovat olleet myös yhteydessä syntyvän lapsen astmaan. Tutkimukseen otettiin mukaan myös nämä tunnetut riskitekijät. Kokeellinen osa käsittelee MicKuBiCo-hankkeen lomakekyselyn tuloksia ja pyrkii vastaamaan tutkimuskysymykseen, *onko synnytyksenaikaisella antibioottihoidolla yhteys lapsen astmaan 5-vuotiaana*. Astman yhteyttä selvitetään myös raskausdiabeteksen, äidin obesiteetin ja sektion osalta.

Astma on Suomessa merkittävä kansansairaus ja suomalaislapsista sitä sairastaa 4-7%.<sup>1</sup> Sekä genetiikan että ympäristötekijöiden tiedetään olevan astman kehittymisen taustalla ja yhtenä altistajana pidetään antibioottien käyttöä.<sup>2</sup>

Maailmanlaajuisesti antibioottien käyttö on lisääntynyt runsaasti viime vuosikymmeninä.<sup>3</sup> Niinpä myös raskaudenaikainen antibioottihoito on yleistä ja sitä käytetään muun muassa estämään streptokokki B -infektion tarttuminen synnytyksessä äidistä lapseen.<sup>4</sup> Äideistä noin neljäsosa käyttää antibioottia jossakin raskauden vaiheessa.<sup>5</sup> Toisaalta on arvioitu, että jopa 29-31% raskaana olevista saisi synnytyksenaikaista mikrobilääkehoitoa.<sup>23</sup>

Astman yleistyessä viime vuosikymmeninä on pohdittu, onko sen taustalla niin ikään yleistynyt antibioottihoito vai muut tekijät. Useat tutkimukset ovat osoittaneet astman ja antibioottihoidon yhteyden, mutta varmuutta kausaliteetista ei ole onnistuttu todentamaan.<sup>28,29,30,32</sup> Yhteyden selvittämiseksi tuo haastetta se, että astman kehittyminen on seurausta lukuisasta määrästä ympäristötekijöitä sekä geneettisestä alttiudesta.<sup>12</sup>

---

<sup>1</sup> Ahmed – Turner. 2019.

<sup>2</sup> Pekkanen – Hyvärinen ym. 2007.

<sup>3</sup> Malm – Martikainen ym. 2003.

<sup>4</sup> Hakala 2018.

<sup>5</sup> Eili – Klein ym. 2018.

## 2 KIRJALLISUUDESTA

### 2.1.1 Lapsuusajan astma

Astma on tulehduksellinen keuhkosairaus, jonka oireita ovat muun muassa yskä, lisääntynyt limaneritys hengitysteissä ja hengenahdistus. Oirekuva kuitenkin vaihtelee taudin vaiheen mukaan. Useimmiten astma on hyvin kontrollissa, jolloin potilaat pystyvät normaaliin elämään kohtuullisella lääkityksellä tai jopa ilman sitä. Erilaiset tekijät, kuten infektiot, allergiat, ja tupakan savulle altistuminen, voivat pahentaa oireilua.<sup>6</sup> Astma on Suomessa merkittävä kansansairaus ja sen on todettu lisäävän myös kuolleisuutta.<sup>7</sup>

Suomessa lapsuusastman diagnoosi perustuu oireiden ja muiden löydösten lisäksi toimintakokeisiin, joita voidaan käyttää 2 - 3 vuoden iästä alkaen. Tätä nuoremmilla astma todetaan kliinisesti, sovittujen kriteerien perusteella. Keuhkojen toimintakokeilla pyritään selvittämään mahdollista keuhkojen ilmäteiden ahtautumista ja poikkeavaa supistumisherkkyyttä. Oskillometria on leikki-ikäisten lasten astman diagnosoinnissa tärkein funktiotutkimus ja sen tarkkuutta voidaan parantaa yhdistämällä se bronkodilataatio- tai juoksurasituskokeeseen. Kouluikäisten lasten kohdalla voidaan käyttää jo spirometriaa ja PEF-seurantaa, aikuisten potilaiden tapaan.<sup>8,9</sup>

Lasten astman hoidossa tavoitellaan normaalia, oireetonta elämää. Tämä koostuu pahentavien tekijöiden välttämisestä, lääkkeellisestä hoidosta ja hoidon seurannasta. Lääkehoito aloitetaan tarvittaessa otettavalla lyhytvaikutteisella beeta2-agonistilla jatkaen säännölliseen kortisonihoitoon, jos oireilu sitä vaatii. Myös allergioiden hoito jo varhain on astmapotilailla tärkeää. Osa lapsista tarvitsee hoitoa ympäri vuoden, mutta osa taas vain jaksoittain esimerkiksi siitepölykauden aikaan.<sup>4,5</sup> Usein varhaiset astmaoireet helpottavat lapsella iän myötä, johtuen muun muassa keuhkoputkien läpimitan kasvamisesta.<sup>10</sup>

Lääkärin diagnosoimia lapsipotilaita on suomalaislapsista 4-7 %, mutta astmaoireista kärsii 10-12 % riippuen asuinalueesta.<sup>11</sup> Arvioidaan, että lapsuusajan astmapotilaista jopa 5 %:lla on vaikea tautimuoto.<sup>1</sup> Näiden perusteella voidaan todeta, että lapsuusajan astma on Suomessa hyvin yleinen sairaus. Suurimmalla osalla astmaa sairastavista lapsista on myös allergioita, muun muassa eläin- ja

---

<sup>6</sup> Global Initiative for Asthma. 2020

<sup>7</sup> Lemmetyinen – Karjalainen ym. 2018.

<sup>8</sup> Käypä hoito: astma

<sup>9</sup> Duodecim, lastentaudit: astma

<sup>10</sup> Martinez 2005.

<sup>11</sup> Pekkanen – Remes ym. 1997.

siitepölyallergiaa. Astman arvioidaankin vaikuttavan elämänlaatuun ja aiheuttavan taloudellisia kustannuksia potilaalle koko eliniän ajan.<sup>12</sup>

Astman kehittyminen on seurausta sekä geneettisistä tekijöistä että ympäristön altisteista, joita ovat muun muassa allergeenit, infektiot, ilman epäpuhtaudet ja ruokavalio.<sup>11</sup> Astman riskiä lisääviä ympäristötekijöitä ovat myös kosteusvauriot<sup>2</sup>, antibioottien käyttö ja tupakan savulle altistuminen<sup>13</sup>. Geneettinen alttius yhdessä ympäristön altisteiden kanssa johtaa tyypillisesti ensin lievään tai jaksottaiseen tautimuotoon ja tämän jälkeen astma etenee krooniseksi, jolle on tyypillistä jatkuva tulehdus, limanerityksen lisääntyminen ja ilmäteiden rakenteelliset muutokset.<sup>14</sup>

Astman taustalla olevien tekijöiden merkitystä on pyritty eri tutkimuksin osoittamaan. Merkittävin riskitekijä on astman esiintyminen vanhemmilla ja sisaruksilla.<sup>15,16</sup> Allerginen nuha voi lisätä astmariskiä jopa nelinkertaisesti<sup>17</sup> ja äidin tupakointi noin puolitoistakertaisesti.<sup>18</sup> On arvioitu, että raskauden aikaina tai varhaisessa elämässä tapahtunut altistuminen antibiooteille lisää astman riskiä noin 1.5 –kertaiseksi.<sup>19</sup>

### 2.1.2 Raskauden aikainen antibioottihoito

Vuodesta 2000 vuoteen 2015 antibioottien käyttö on lisääntynyt maailmanlaajuisesti noin 65 %<sup>5</sup>.

Jopa puolet odottavista äideistä tarvitsee ainakin yhtä lääkettä jossakin raskauden vaiheessa ja antibiootteja käytetään laajasti raskaudenkin aikana, sillä ne muodostavat raskaana olevien lääkkeiden käytöstä noin puolet. Kaikista odottavista äideistä neljäsosa käyttää antibioottia jossakin raskauden vaiheessa.<sup>3</sup> Synnytyksen aikana antibioottihoitoa saa arviolta 20-30 % äideistä<sup>20</sup>. Kaikki lääkehoito, niin myös antibiootit, vaatii huolellisuutta raskauden aikana. Muiden haittavaikutusten ohella ainakin makrolidien, kinolonien, tetrasykliinien, sulfonamidien ja metronidatsolin käytön on todettu kasvattavan spontaanin abortin riskiä<sup>21</sup>.

B-ryhmän streptokokit ovat yksi tekijä, jonka vuoksi odottavalle äidille annetaan antibioottihoitoa synnytyksen yhteydessä. Hoito kohdennetaan loppuraskauden GBS-seulonnan positiivisille äideille.

<sup>12</sup> European Respiratory Society.

<sup>13</sup> Noutsios – Floros. 2014.

<sup>14</sup> Meyers - Bleecker ym. 2014.

<sup>15</sup> Räsänen 2000.

<sup>16</sup> Skadhauge - Christensen ym. 1999.

<sup>17</sup> Shaaban – Zureik ym. 2008.

<sup>18</sup> Castro-Rodriguez – Forno ym. 2016.

<sup>19</sup> Murk – Risnes ym. 2011.

<sup>20</sup> Tapiainen - Koivusaari ym. 2019.

<sup>21</sup> Muanda - Sheehy – Bérard. 2017.

Äidin kantama bakteeri voi tarttua lapseen synnytyksen yhteydessä aiheuttaen pahimmillaan hengenvaarallisen tilan: kuolleisuus näihin streptokokki-infektioihin vastasyntyneiden keskuudessa on jopa 4 %. Varhaisista vastasyntyneiden infektioista B-ryhmän streptokokit aiheuttavat suurimman osan, noin 90%.<sup>4</sup> Muun muassa tämä selittää sitä, minkä vuoksi antibioottihoitoa kohdistetaan myös raskaana oleviin, vaikka sillä tiedetäänkin olevan haittavaikutuksia.

Vuonna 2018 Suomessa sektiolla syntyi 16,7 % lapsista.<sup>22</sup> Toinen merkittävä raskauden aikaisen antibiootihoidon aihe onkin profylaksiana annettava antibiootti ennen keisarileikkausta. Vuonna 2018 tehdyssä systemaattisessa katsauksessa paneuduttiin siihen, mitä vaikutuksia on antibiootin antamisella jo ennen leikkausta eikä vasta napanuoran katkaisun jälkeen. Tulokset osoittivat, että kuolleisuus ja riskit endomyometriittiin tai leikkaushaavan tulehdukseen olivat merkittävästi pienempiä niillä äideillä, jotka saivat antibioottia preoperatiivisesti. Kuitenkaan syntyvän lapsen kannalta ei tämän asetelman mukaan ollut juuri merkitystä annetaanko antibioottihoitoa äidille ennen leikkausta vai napanuoran katkaisemisen jälkeen, sillä infektioiden aiheuttama kuolleisuus, sepsiksen mahdollisuus ja tehohoitojaksojen määrät näyttivät olevan molemmissa tilanteissa samankaltaisia.<sup>23</sup>

Profylaksiana annettava mikrobilääkehoito aloitetaan heti, kun vain mahdollista synnytyksen alettua ja sitä jatketaan niin kauan, että lapsi on syntynyt. Hoito annetaan laskimoinfuusiona. Suomessa hoitosuosituksena on penisilliini sen kapeakirjoisuuden vuoksi. Hoitoaiheina ovat muun muassa äidin aiemmalla lapsella ollut invasiivinen GBS-infektio, B-ryhmän streptokokin löytyminen virtsasta raskauden aikana, positiivinen GBS viljely loppuraskauden seulonnassa, äidin kuume synnytyksen aikana tai jos raskaus on kestänyt alle 37 viikkoa.<sup>24</sup>

Raskaudenaikainen antibioottihoito vaikuttaa sekä äitiin että lapseen. Vaikutukset ovat sekä suotuisia että haitallisia. Suurimpiin etuihin lukeutuu äidin infektioiden hoito sekä pienempi kuolleisuus sektioihin ja lapsen osalta äidiltä tarttuvan streptokokki-infektion välttäminen. Haitat vaihtelevat spontaanista abortista suoliston mikrobiomin köyhtymiseen ja tämän aiheuttamiin sairauksiin. Jokaisessa tapauksessa tulisikin punnita antibioottien edut ja haitat sekä odottavan äidin että kehittyvän lapsen kannalta, ennen kuin hoito toteutetaan. Tässä tarkkuus diagnosoimisessa ja epidemiologian tunteminen alueellisesti parantavat lopputulosta.<sup>25</sup>

---

<sup>22</sup> Gissler – Kiuru. 2019.

<sup>23</sup> Bollig - Nothacker ym. 2018.

<sup>24</sup> Käypä Hoito. 2006.

<sup>25</sup> Martinez 2014.



### 2.1.3 Raskauden aikaisen antibiootihoidon yhteys lapsen astmaan

Suotuisten vaikutusten lisäksi antibiooteilla on kuitenkin haittavaikutuksia. Astman kannalta tarkasteltuna yksi olennainen näkökohta on se, että altistuminen antibiooteille vaikuttaa suoliston mikrobiomin kehitykseen ja koostumukseen<sup>26,27</sup>. On huomattu, että antibioottihoito vaikuttaa koko mikrobiomiin, mutta myös sen tuottamiin metaboliitteihin ja vaikutus voi jatkua varsinaisen lääkitsemisen jälkeen pitkänkin aikaa – viikkoja tai jopa kuukausia.<sup>28</sup> Suomalaisesta aineistosta tehty tutkimus havaitsi, että äidille annettu synnytyksenaikainen antibioottihoito vaikutti myös lapsen mikrobiomiin samaan tapaan kuin antibiootti olisi annettu suoraan lapselle. Tässä tutkimuksessa suoliston mikrobiinäytteitä analysoitiin kuuden kuukauden ajan ja antibioottien vaikutukset säilyivät seurannan loppuun asti.<sup>19</sup>

#### *Yhteys on osoitettu*

Eri tutkimuksissa on todettu, että raskauden aikaisella antibiootihoidolla on yhteys lapsen astmaan.<sup>28,29,30,32</sup> Kanadassa tehdyn laajan väestöpohjaisen tutkimuksen mukaan synnytystä edeltävä antibioottien käyttö lisäsi astmaan sairastumisen riskiä 23 %. Tutkittavista 36.8 % altistui antibiooteille raskauden aikana ja 10.1 %:lle kehittyi astma. Samankaltainen yhteys nähdään myös raskautta edeltävään ja sen jälkeiseen antibioottihoitoon. Lisäksi on ilmeistä, että käytetty annos ja antibiootihoidon toistuvuus vaikuttavat olennaisesti astman riskin kasvamiseen.<sup>29</sup>

Tanskalainen yli 900 000:n lapsen muodostamaan aineistoon pohjautuva tutkimus osoitti samaan tapaan, että raskaudenaikaisilla antibiootihoidoilla on annoksesta riippuvainen suhde lapsen astman kehittymiseen. Tutkimus selvitti antibioottien käytön vaikutusta ajanjaksolla alkaen 80 viikkoa ennen raskautta loppuen 80 viikkoa raskauden jälkeen. Havaintona oli, että raskauden aikana tapahtuvan antibioottien käytön lisäksi raskautta edeltävällä ja sen jälkeisellä käytöllä on samanlainen yhteys astmaan. Koko ajanjakso huomioituna antibioottien käytön aiheuttama sovitettu riskikerroin *adjusted incidence risk ratio* (aiRR) oli sairaalahoitoa vaativan astman suhteen 1.24 (95% CI 1.18-1.30), avohoitoa vaativan 1.22 (1.18-1.26) ja inhaloitavien kortikosteroidien käytön mukaan arvioituna 1.18 (1.15-1.20). Tutkimuksen tulosten luotettavuutta lisää se, että analyysit on sovitettu sekoittavien tekijöiden suhteen; tärkeimpinä äidin astma, synnytyksen raskausviikko, sukupuoli, äidin ikä ja tupakka-altistus.<sup>30</sup>

<sup>26</sup> Huupponen – Vaara ym. 2018.

<sup>27</sup> Zou – Liu ym. 2018.

<sup>28</sup> Willing – Russell – Finlay. 2011.

<sup>29</sup> Loewen – Monchka ym. 2018.

<sup>30</sup> Stokholm – Sevelsted ym. 2014.

Toisen tanskalaisen väestöpohjaisen tutkimuksen (N=3000) yhtenä tavoitteena oli selvittää äidin vaginaalisen mikrobiflooran yhteyttä hengityksen vinkumisen (wheezing) ja astman aiheuttamiin sairaalahoidon ja lääkehoidon tarpeeseen. Tuloksena oli, että kun vaginaalisessa mikrobifloorassa oli ureaplasma- ja stafylokokkibakteerikantoja niin hengityksen vinkumisen aiheuttamia hoitoja tehtiin enemmän. Astman kohdalla suurempi hoitojen ja lääkityksen määrän kasvu assosioitui vain stafylokokkibakteereihin. Tutkimuksessa havaittiin astman assosiaatio myös maternaalisiin antibioottihoitoihin. (*odds ratio* OR 1.7, 95%, CI 1.1-2.6)<sup>31</sup> Nämä havainnot tukevat teoriaa, jonka mukaan astman riskin kasvaminen voisi olla seurausta antibioottien aiheuttamasta mikrobiomin köyhtymisestä.

Vuonna 2019 julkaistu tutkimus käsitteli antibioottihoitojen vaikutuksia kehittyvän lapsen suoliston mikrobiomiin ja atopian, astman, allergioiden ja lihavuuden kehittymistä myöhemmässä lapsuudessa. Tutkimus toteaa muun tutkimustiedon kanssa yhtenevästi, että raskaudenaikaisella antibioottihoitolla ja lapsen astmalla on yhteys. Tutkimuksessa myös pohditaan suojaavia tekijöitä, jotka linkittyvät mikrobiomin muutoksiin. Näistä mainitaan muun muassa riittävä D-vitamiinin saanti, alateitse tapahtuva synnytys ja rintaruokinta.<sup>32</sup>

### ***Kausaliteetista ei varmuutta***

Vaikka laajat kanadalaisen ja tanskalaisen tutkimuksen tulokset osoittivat selvän yhteyden maternaalisen antibioottihoitola ja lapsen astman välillä, ne eivät kuitenkaan varmasti todista tai kumoa sitä, että lisääntynyt astman ilmaantuvuus johtuisi nimenomaan antibioottien käytöstä.

Tanskalainen tutkimus ehdottaa yhtenä vaihtoehtona, että raskaudenaikainen antibioottihoito olisi surrogaatti äidin yleiselle alttiudelle sairastua infektioihin ja toimisi ikään kuin linkkinä raskauden aikaisen ja astmaan sairastumisen riskin välillä.<sup>28</sup> Kanadalainen tutkimus esittää samaan tapaan, että antibioottien käyttö voisi olla ”markkeri” geneettiselle herkkyydelle sairastua infektioihin ja tämän herkkyyden periytyessä jälkeläisiin myös heidän sairastumisalttiutensa astmaan olisi suurempi.<sup>27</sup>

Kanadalaisen julkaisun loppuosassa on pohdittu muitakin potentiaalisia vaihtoehtoja sille, että antibioottihoitoilla ja astmalla olisi syy-seuraus -suhde: ensinnäkin tässäkin tutkimusasetelmassa on ollut mukana monia sekoittavia tekijöitä, muun muassa tupakointi ja muut ympäristön altisteet. Toisaalta äidillä ja lapsella voisi olla puutostiloja, esimerkiksi D-vitamiinin suhteen, jolloin sekä äidillä että lapsella voisi olla infektioalttiutta ja tämä altistaisi lasta astmalle. Yhtenä teoriana on se, että maternaalinen ja lapsen varhaisessa elämässä tapahtuva antibioottihoito assosioituu toisiinsa,

<sup>31</sup> Benn - Thorsen ym. 2002.

<sup>32</sup> Milliken - Allen - Lamont. 2019.

jolloin tämä varhainen antibioottihoito voisikin olla merkityksellisempi altistaja astmalle kuin maternaaliset antibiootit.<sup>28</sup>

Tätä varhaislapsuuden antibioottihoidon merkityksellisyyttä tukevat tutkimukset, joissa on selvitetty varhaisten elinvuosien aikaisen antibioottien käytön yhteyttä astman puhkeamisen riskiin. Vuonna 2017 julkaistu tutkimus osoitti, että lapset, jotka saivat antibiootteja kolmen ensimmäisen elinvuoden aikana, sairastuivat muita todennäköisemmin astmaan.<sup>33</sup> Kahdeksan tutkimuksen laaja meta-analyysi vuodelta 2006 toistaa saman havainnon, mutta toisaalta muistuttaa, että tämäkin asetelma vaatii lisää tutkimuksia varsinaisen kausaliteetin osoittamiseksi.<sup>34</sup> On kuitenkin olennaista ottaa tämäkin näkökulma huomioon, kun tarkastellaan maternaalisen antibioottihoidon ja lasten astman yhteyttä.

### ***Antibioottien keskinäiset erot***

Useimmilla antibiooteilla, muun muassa penisilliineillä, makrolideilla, sulfonamideilla ja trimetopriimilla, on samanlainen yhteys astman kehittymiseen. Kuitenkaan tetrasykliineillä, aminoglykosideilla, kinoloneilla, ja muilla B-laktaamiryhmän antibiooteilla kuin penisilliineillä, ei ole nähty merkittävää assosiaatiota kehittyvään astmaan.<sup>28</sup>

Tanskalainen tutkimus tarkasteli antibioottien eroja ryhmitellen ne käyttökohteen mukaan hengitystieinfektioita, virtsatieinfektioita ja muita infektioita varten otettaviin.

Hengitystieinfektioihin kohdennetulla antibioottihoidolla oli korkeampi riskikerroin (iaRR:1.30-1.37) kuin virtsateihin tai muihin infektioihin suunnatulla. (1.11-1.21 ja 1.20-1.22)<sup>29</sup>

Kanadalaisten hoitosuosituksen mukaan esimerkiksi keuhkokuumetta hoidetaan paljolti makrolideilla<sup>35</sup> ja virtsatieinfektioita trimetopriimilla yksinään tai sulfametoksatsolin kanssa yhdistelmänä<sup>36</sup>. Näin ollen näiden tutkimustulosten voidaan nähdä olevan hieman ristiriidassa keskenään, sillä kanadalainen tutkimus ei nähnyt eroa makrolidien ja trimetopriimin välillä astman riskin suhteen, mutta tanskalainen taas totesi hengitystieinfektioihin suunnatun antibioottihoidon sisältävän suurimman riskin.

### ***Onko merkitystä, missä vaiheessa raskautta antibioottihoitoa annetaan?***

Kanadalaisen tutkimuksen havaintona on, että se, millä raskauskolmanneksella altistuminen antibiootille tapahtuu, ei ole merkityksellistä.<sup>28</sup> Tästä poiketen kymmenen tutkimuksen meta-analyysin tuloksissa assosiaatio antibioottien käytöllä ja astman kehittymisellä oli voimakkaampaa

<sup>33</sup> Ahmadizar - Vijverberg ym. 2017.

<sup>34</sup> Marra - Lynd ym. 2006.

<sup>35</sup> Mandell – Marrie ym. 2000.

<sup>36</sup> Dason - Dason – Kapoor. 2011.

viimeisellä raskauskolmanneksella kuin ensimmäisellä tai toisella. (OR raskauskolmanneksittain: 1,09; 1,14; 1,33)<sup>37</sup> Kuitenkaan toisessa kahdeksan tutkimuksen meta-analyysissä raskauskolmannesten välillä ei nähty merkittävää eroa. (RRs raskauskolmanneksittain: 1,28; 1,25; 1,25)<sup>38</sup>

Näiden valossa voidaankin todeta, että varsinaisia eroja raskauskolmannesten välillä ei liene, etenkin kun sekoittavia tekijöitä on lähes mahdoton kitkeä täysin pois. Tutkimuskysymyksen suhteen nämä kolme tutkimusasetelmaa olivat yhtä mieltä siitä, että niille lapsille, joiden äidit olivat saaneet antibioottihoitoa raskauden aikana, kehittyi useammin astma.

### ***Synnytyksenaikaisella antibiootihoidolla samankaltainen yhteys kuin raskaudenaikaisella***

Raskaudenaikaista antibioottihoitoa arvioitaessa on kuitenkin huomioitava se, että tutkimustiedon mukaan raskautta ennen ja sen jälkeen tapahtuva antibioottihoito on yhtä lailla kytköksissä lapselle kehittyvään astmaan kuin raskaudenaikainenkin. Tanskalaisen laajan tutkimuksen tuloksissa riskikertoimet (aiRR) oli esitetty raskaudenaikaisen lisäksi ennen sitä ja sen jälkeen ajoittuneeseen: esimerkiksi inhaloitavien kortikosteroidien käytön mukaan luokiteltuna riskikerroin oli jopa hieman matalampi raskaudenaikaisessa (aiRR=1.18) kuin 80-40 viikkoa ennen(aiRR=1.21) ja saman verran jälkeen raskautta ajoittuneessa hoidossa(aiRR=1.23).<sup>29</sup> Kanadalainen tutkimus muistuttaa samaan tapaan omassa pohdinnassaan, että assosiaatio on ilmeinen myös muussa kuin raskauden aikana tapahtuvassa antibiootihoidossa.<sup>28</sup>

Alan tutkimustietoa analysoiden voidaan huomata, että nimenomaan synnytyksenaikaisen antibiootihoidon ja astman yhteyttä selvittäviä tutkimuksia on suhteellisen vähän. Kuitenkin yllä kuvatut laajat tutkimukset ovat pääosin selvittäneet niin synnytystä edeltävää kuin sen jälkeen tapahtuvaa antibioottihoitoa käsittäen synnytyksenaikaisenkin hoidon. Näiden tutkimusten tuloksia mukailten voidaankin arvioida, että synnytyksenaikaisella antibiootihoidolla on samankaltainen, astman riskiä kasvattava vaikutus. Synnytyksenaikaiset hoidot ovat kuitenkin verrattain lyhyen ajanjakson aikana tapahtuvia, joten niiden assosiaatio ei liene niin vahva eikä ilmeinen.

### ***Tutkimusasetelmissa eroja***

Kahdella suurimmalla, yhteensä yli miljoona lasta käsittävällä, tanskalaisella ja kanadalaisella tutkimuksella päälöydökset olivat samat: kanadalainen tutkimus esitti, että riskikerroin raskaudenaikaiselle antibiootihoidolle on 1.23(aHR) ja tanskalainen omiksi kertoimikseen astman diagnoosikriteereistä riippuen 1.18-1.24(aiRR). Tutkimusten tuloksia verratessa ja analysoitaessa on

<sup>37</sup> Zhao - Su ym. 2015.

<sup>38</sup> Bai – Zhao ym. 2018.

hyvä huomioida tutkimusasetelmissa olevat erot, jotka varmasti vaikuttavat saatuihin tuloksiin ja ohjaavat niitä tiettyyn suuntaan.

Yksi olennainen huomion kohde on kriteeristö, jolla tutkittavien lasten astma on määritelty. Pääosin kriteeristö on näissä kahdessa tutkimuksessa samankaltaista, mutta esimerkiksi kanadalaisessa tutkimuksessa yksi kriteeri oli, että astmalääkkeelle tuli olla kirjattu resepti kahdesti tai useammin vuoden aikana. Vastaava kohta tanskalaisessa tutkimuksessa taas määritteli astman niin, että inhaloitavia kortikosteroideja tuli ottaa 200 määriteltyä vuorokausiannosta (DDD, defined daily dose) vuodessa. Kun astmakriteerit eivät noudata samoja standardeja, on selvää, että tuloksiin tulee vaihtelua jo tästä syystä.

Toinen mahdollinen kohta, jossa tutkimusten välisiä eroja syntyy, on riskikertoimessa huomioitavat sekoittavat tekijät. Kanadalainen tutkimus kuvaa huomioineensa riskikertoimissa joukon astman riskitekijöitä, sosioekonomista statusta ja syntyneen lapsen raskausviikkoja. Tanskalainen taas kertoo ottaneensa näiden lisäksi lukuun muun muassa tupakka-altistuksen ja äidin työllisyystilanteen. On selvää, että tässäkään kohdassa kriteerit eivät ole standardisoituja vaan tutkijoiden omat näkökulmat ja painotukset vaikuttavat tuloksiin.

Kolmas olennainen näkökohta tutkimusten eroihin on erilaiset populaatiot, joista tutkimusaineistot on kerätty. Vuosina 2001-2004 tanskalaisista 20-35 -vuotiaista naisista astmaa sairasti 7,7 %:<sup>39</sup>, ja kun tutkimus ajoittui vuosille 1997-2010 voidaan astman esiintyvyyden tutkittavissa äideissä arvioida olleen samankaltaista. Kanadalaisen tutkimuksen äideistä astmaa sairastavien osuus oli 6,0 % eli tutkimuspopulaatioiden sairastuvuuden voidaan arvella eronneen lähes kaksi prosenttiyksikköä. Kun astman kehittymisen tiedetään olevan seurausta myös geneettisistä tekijöistä<sup>11</sup>, on äidin oma astmadiagnoosi tärkeä huomioitava seikka ja jo tällainen ero prosentuaalisesti voi vaikuttaa tuloksiin.

Toisaalta, kun tarkastellaan näitä kahta eri tutkimusasetelmaa, voidaan todeta, että tulosten osalta erot voisivat olla huomattavasti suuremmatkin. Tärkeimpänä tanskalaisen ja kanadalaisen tutkimuksen tarkastelu osoittaa, että assosiaatio raskaudenaikaisen antibioottihoidon ja lapsen astman välillä on ilmeinen.

## 2.2 Raskausdiabetes

Raskausdiabetes määritellään tilana, jossa glukoosin aineenvaihdunta on häiriintynyt ja se huomataan ensimmäisen kerran raskauden aikana. Raskausdiabetes johtaa usein hyperglykemiaan,

---

<sup>39</sup> Browatzki - Ulrik – Lange. 2009.

mutta oireiden vakavuus vaihtelee.<sup>40</sup> Suomessa diagnoosien määrä on kasvanut viime vuosina ja vuonna 2018 raskausdiabetes diagnosoitiin jo 19,2 %:lla synnyttäjistä.<sup>41</sup>

Diagnoosi tehdään glukoosirasituskokeella. Suomalaisen suosituksen mukaan diagnoosin raja-arvoina ovat  $\geq 5,3$  mmol/l paastoarvona,  $\geq 10,0$  mmol/l tunnin kohdalla ja  $\geq 8,6$  mmol/l kahden tunnin kohdalla mitattuna. Diagnoosi asetetaan, jos yksikin arvoista on poikkeava ja se säilyy, vaikka glukoosiarvot palautuisivatkin normaaliksi myöhemmässä vaiheessa raskautta. Hoito aloitetaan ravitsemushoidolla, jossa olennaista on liiallisen energiansaannin ehkäisy. Jos tämä ei riitä, ensisijaisena lääkehoitona käytetään insuliinia ja vaikeammissa tautitiloissa insuliinin ja metformiinin yhdistelmää.<sup>42</sup>

Raskausdiabeteksen toteaminen ja hoito on tärkeää, koska se sisältää riskitekijöitä niin syntyvän lapsen kuin äidinkin kannalta. Lapsilla, joiden äidillä on raskausdiabetes, on havaittu olevan muun muassa kohonnut riski perinataalikomplikaatioille<sup>43</sup>, vastasyntyneen hypoglykemialle<sup>44</sup> ja myöhemmässä elämässä ylipainon ja metabolisten häiriöiden kehittymiselle<sup>45</sup>. Äidin kannalta raskauden aikaisen pre-eklampsian ja hypertension riski kasvanee<sup>46</sup>, mutta myös myöhemmän elämän suhteen diabeteksen riski on suurempi: tutkimusten mukaan raskausdiabetes kasvattaa riskiä muutamasta prosentista jopa 70:een prosenttiin riippuen, mihin elämänvaiheeseen sitä verrataan<sup>47</sup>.

Astman yhteyttä raskausdiabetekseen ei ole tutkittu aivan niin paljoa kuin esimerkiksi yhteyttä antibioottihoitoihin. Tutkimustulosten mukaan jonkinlainen yhteys on olemassa. Vuonna 2020 julkaistu tutkimus selvitti äidin diabeteksen riskiä lapsen astmalle jakaen äidin diabeteksen kolmeen ryhmään: tyypin 2 diabetes, lääkehoitoa vaativa raskausdiabetes ja sellainen raskausdiabetes, johon ei tarvita lääkehoitoa. Aineistossa ei ollut astmaa sairastavia äitejä. Sovitetut riskikertoimet (adjusted hazard ratio) olivat tyypin 2 diabeteksella 1.21 (95% CI 1.08-1.36), lääkehoitoa vaativalla raskausdiabeteksella 1.12 (1.01-1.25) ja raskausdiabeteksella, johon ei tarvita lääkehoitoa 1.01 (0.93-1.10). Tutkimus havaitsi, että lääkehoitoa vaativa raskausdiabetes kasvatti lapsen astman riskiä hieman. Ilman lääkehoitoa pärjäävien raskausdiabeetikoiden lapsilla astman riski ei näyttänyt kasvavan.<sup>48</sup>

---

<sup>40</sup> World Health Organisation. 1999.

<sup>41</sup> THL. Perinataalitalasto – synnyttäjät, synnytykset ja vastasyntyneet 2018.

<sup>42</sup> Raskausdiabetes. Käypä hoito -suositus. 2013.

<sup>43</sup> Nold – Georgieff. 2004.

<sup>44</sup> Langer - Yogev ym. 2005.

<sup>45</sup> Clausen - Mathiesen ym. 2009.

<sup>46</sup> Suhonen – Teramo. 1993.

<sup>47</sup> Kim - Newton – Knopp. 2002.

<sup>48</sup> Martinez - Lin ym. 2020.

Toinen tutkimus selvitti raskausdiabeteksen yhteyttä pitkäaikaisiin hengitysteiden sairauksiin. Tämä asetelma ei kuitenkaan näyttänyt yhteyttä astmaan mutta kylläkin obstruktiivisiin hengitysteiden ongelmiin.<sup>49</sup>

### 2.3 Äidin obesiteetti

Lihavuus on merkittävä uhka suomalaiselle kansanterveydelle ja -taloudelle. Vuonna 2005 laadittu konsensuslausuma suosittaa terveydenhuollon vaikutuskeinojen lisäksi laajaa yhteiskunnallista vaikuttamista, jotta lisääntyvä trendi lihavuuden suhteen saataisiin pysäytettyä. Lausuma toteaa, että *tarvitaan valtiovallan, kuntien, terveydenhuollon, elintarviketeollisuuden, kaupan ja järjestöjen toimenpiteitä, joiden avulla ihmisten mahdollisuudet terveelliseen ravintoon ja riittävään liikkumiseen helpottuvat.*<sup>50</sup>

Suomalaiset lihovat yhä enemmän ja enemmän.<sup>51</sup> Tilastojen mukaan suomalaisista synnyttäjistä lihavia (BMI>30) on 16,3% vuonna 2018. Määrä on kasvanut tasaisesti: esimerkiksi yhdeksän vuotta aikaisemmin lihavien osuus on ollut yli 4 prosenttia pienempi. Vuonna 1990 lihavien osuus oli vain 7,5%.<sup>41</sup> Näiden valossa voidaan arvioida, että suomalainen yhteiskunta ei ole saanut tehtyä riittäviä toimia lihavuuden lisääntymisen pysäyttämiseksi. Tilastotietojen valossa voidaan olettaa, että myös suomalaisissa äideissä on lihavuuden kriteerit täyttäviä enemmän kuin koskaan.

Äidin lihavuus kasvattaa riskiä monille eri tekijöille niin äidin kuin sikiön suhteen. Laajaan lontoolaiseen aineistoon (N=287 000) pohjautuva tutkimus vertasi obeesien äitien raskauksia normaalipainoisten (BMI<25) raskauksiin. Tuloksena oli, että muun muassa raskausdiabetes, pre-eklampsia, infektiot niin synnytyskanavassa, virtsateissä kuin haavoissa ja kohdunsisäiset kuolemat näyttivät olevan huomattavasti yleisempiä obeesien kuin normaalipainoisten äitien keskuudessa. Kun syntymäpaino kasvaa näissä tilanteissa usein normaalia suuremmaksi, myös keisarileikkauksia tehdään enemmän.<sup>52</sup>

Äidin lihavuudella ja lapsen astman puhkeamisella on niin ikään yhteys. Eräessä tutkimuksessa havaittiin, että verrattuna normaalipainoisten äitien lapsiin obeesien äitien lapsilla riskikerroin astmaan nelivuotiaana oli 1,63.<sup>53</sup> Neljätoista tutkimusta sisältävä meta-analyysi selvitti sekä äidin

<sup>49</sup> Zamstein O - Sheiner E ym. 2018.

<sup>50</sup> Konsensuslausuma 2005.

<sup>51</sup> FinTerveys 2017.

<sup>52</sup> Sebire – Jolly ym. 2001.

<sup>53</sup> Polinski - Liu ym. 2017.

ylipainon että suuren raskaudenaikaisen painonnousun yhteyttä lapsen astmaan: myös tämä asetelma totesi, että merkittävä yhteys äidin lihavuuteen on olemassa.<sup>54</sup>

## 2.4 Sektio

Sektioilla eli keisarileikkauksella tarkoitetaan tilannetta, jossa alatiesynnytyksen sijaan sikiö syntyy vatsanpeitteisiin tehtyjen viiltojen avulla. Sektioon synnytystapana voidaan päätyä päivystyksellisesti tai suunnitellusti (elektiivinen sektio). Päivystyksellisiä tilanteita ovat esimerkiksi pysähtynyt synnytys ja synnytyksenaikaiset hätätilanteet kuten kohdun repeämä tai istukan ennenaikainen irtoaminen. Elektiivisiä taas ovat muun muassa sikiön poikkeava tarjonta, etinen istukka ja äidin synnytyspelko.<sup>55</sup> Vuonna 2018 Suomessa sektioiden osuus synnytyksistä oli 16,7 %.<sup>41</sup>

Alatiesynnytykseen verrattuna sektio sisältää monia komplikaatoriskejä. Suomalaisen prospektiivisen tutkimuksen mukaan noin 27 % keisarileikkauksella synnyttäneistä saa jonkin komplikaation ja 10 %:lla komplikaatio luokitellaan vakavaksi. Komplikaatiot ovat yleisempiä hätäsektiossa kuin elektiivisessä, ja niiden riski kasvaa esimerkiksi äidin lihavuuden, pre-eklampsian ja äidin korkeamman iän myötä.<sup>56</sup> Muita komplikaatioita, joiden riski kasvaa sektioilla synnyttäessä ovat muun muassa verenvuodot, infektiot, äitiyskuolleisuus ja erilaiset tromboemboliset häiriöt.<sup>57</sup>

Sektio on yhdistetty myös lapsen astman kehittymisen riskiin, mutta assosiaation ja kausaliiteetin mahdollisuudesta keskustellaan. Eräs tapaus-verrokkitutkimus näki yhteyden merkityksettömänä, vaikka riskikerroin astman suhteen näyttikin kasvaneen sektion myötä. Tutkimuksessa myös arveltiin, etteivät viime vuosikymmeninä yleistyneet sektiot olisi lapsuusastman yleistymisen taustalla.<sup>58</sup> Toisaalta kaksi laajempaa tutkimusta havaitsivat omissa asetelmissaan, että keisarileikkauksella syntyneillä lapsilla olisi merkittävästi suurempi riski sairastua astmaan myöhemmässä elämässään.<sup>59,60</sup>

---

<sup>54</sup> Forno - Young ym. 2014.

<sup>55</sup> Uotila – Tihtonen. 2019.

<sup>56</sup> Pallasmaa - Ekblad ym. 2010.

<sup>57</sup> Pallasmaa - Rautava – Timonen. 2016.0

<sup>58</sup> Boker - Alzahrani ym. 2019.

<sup>59</sup> Sevelsted - Stokholm ym. 2015.

<sup>60</sup> Chu - Chen ym. 2017.



### 3 KOKEELLINEN OSA

#### Tutkimuksen tarkoitus ja tutkimusongelma

Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää KuBiCo -tausta-aineiston (N=520) perusteella synnytyksenaikaisen antibioottihoidon yhteyttä lapsen astmaan 5-vuotiaana.

#### Käynnissä oleva tutkimus

Kuopio Birth Cohort (KuBiCo) on kuopiolainen syntymäkohorttitutkimus, johon on osallistunut noin 5600 raskaana olevaa tai jo synnyttäneitä äitiä lapsineen. Tämän tutkimuksen tavoitteina on ollut selvittää muun muassa äidin raskauden aikaisen lääkkeiden käytön ja erilaisten elämäntapa- ja ympäristötekijöiden vaikutuksia syntyvän lapsen ja äidin raskaudenaikaiseen ja myöhäisempään terveydentilaan. Tavoitteena on ollut myös selvittää näiden vaikutuksia lapsen ja nuoren kehitykseen. KuBiCo – tutkimuksen 5-vuotisseurantaan kutsuttiin 1500 5-vuotiasta lasta osallistumaan kliiniseen tutkimukseen ja laboratorioseurantaan tutkimushoitajan vastaanotolla Itä-Suomen yliopistossa. Samaan aikaan on lähetetty kutsuille perheille lapsen hyvinvointia ja käyttäytymistä koskevat kyselyt. Näitä kyselylomakkeita on jo vuosittain lähetetty tutkimukseen osallistuville äideille ja niillä on kartoitettu lapsen kasvua ja kehitystä, terveydentilaa, hengitystieinfektioita, ravintoa, elinympäristöä ja lapsen luonnetta. Tutkimuksen odotetaan antavan lisätietoa monien ympäristötekijöiden, muun muassa synnytystavan, antibiooteille altistumisen ja ympäristön mikrobiomin rikkauden vaikutuksesta lapsen kehittyvälle astmalle ja allergioille.<sup>61</sup>

#### Tutkimusaineisto ja tutkimusmenetelmät

Tutkimusaineisto valikoitui ensin ikäperustein ja sitten suostumuksen mukaan. Viiden vuoden seurantavaiheessa toteutettiin KuBiCo-tutkimuksen 5-vuotisseurantahankkeen lomakekysely (N=520). Lomakekyselyn kautta on kerätty tietoa sekä äidin että lapsen terveydentilasta. Näin on saatu vastauksia muun muassa siihen, onko lapsen äiti altistunut raskauden aikana antibioottihoidolle, ja lapsen terveydentilasta arvioiden muun muassa astman esiintyvyyttä tutkittavissa 5-vuotiaissa lapsissa.

Tutkimusaineiston käsittely koostui äitien, lasten ja kyselytulosten tietojen yhdistämisestä SPSS-ohjelmalla, jolloin saatiin koostettua lopullinen analysoitava aineisto. Mukaan valittiin olennaisimpia muuttujia, joilla arveltiin olevan merkitystä tutkimusongelman suhteen. Aikaisempi

---

<sup>61</sup> Backman 2019.

tieteelliseen kirjallisuuteen perehtyminen on helpottanut ja antanut viitteitä siihen, mitkä tekijät olisivat tässä tutkimusasetelmassa tärkeimpiä ottaa mukaan.

Tutkimuksen tulosten arvioinnissa hyödynnettiin samalla toteutettua kirjallisuuskatsausta. Kirjallisuuskatsausosio toteutettiin perehtyen tieteelliseen kirjallisuuteen sekä koostamalla sen tärkeimpiä havaintoja osaksi opinnäytettä. Tämä on antanut tärkeitä näkökulmia analysointia ja pohdintaa varten.

Tutkimuksessa tarkasteltiin ristiintaulukoimalla, onko synnytyksen aikaisella antibiootihoidolla, raskausdiabeteksella, sektiolla synnytystapana tai äidin lihavuudella merkitsevää tilastollista yhteyttä lapsen astmaan 5-vuotiaana. *Äidin lihavuus* -muuttujan suhteen raja-arvona pidettiin BMI > 25.

Lapsen astma määriteltiin kolmella muuttujalla, joita olivat *astma*, *laajennettu astma* ja *hengityksen vinkuminen*. Ensimmäinen muuttuja - *astma* - täyttyi, jos lääkäri oli diagnosoinut lapsella astman jossakin elämänvaiheessa. *Laajennettu astma* käsitti tilanteen, jossa lapsella oli joko lääkärin diagnosoima astma tai viimeisen 12 kuukauden ajalta lääkärin diagnosoima akuutti obstruktiivinen bronkiitti tai hengitystietulehdukseen liittyvä astman pahenemisvaihe. *Hengityksen vinkuminen* täyttyi, jos lapsen hengityksestä oli koskaan kuulunut vinkuvaa tai pihisevää ääntä.

Jokainen altistava tekijä taulukoitiin erikseen astmamuuttujien suhteen. Ristiintaulukoinnissa tilastollisena testinä käytettiin  $\chi^2$ - testiä ja testille laskettiin p-arvot, jonka tuli olla alle 0.05, jotta yhteys olisi tilastollisesti merkitsevä.

Tutkimukseen osallistuneiden äitien ja lasten tietoja sekä synnytyksen aikana käytettyjä antibiootteja kuvataan seuraavissa taulukoissa:

## ÄIDIT

**Taulukko 1.** Kuvaileva taulukko tutkimukseen osallistuneista äideistä.

Äidin perustiedot	N (%)
	N = 517
Äidin ikä (keskiarvo, 95% luottamusväli)	31 (95% CI: 31-32)
Isän ikä (N=457)	32 (95% CI: 32-33)
Äidin BMI (N=497)	24,7 (95% CI: 24,1-25,0)
Synnyttäneisyys (mediaani, 25-75% kvartaalit) (N=507)	1 (Q25-75%: 0-1)
Kaksosraskaus	3
Sektio synnytystapana	47 (9)
Astma	4 (1)
Lihavuus, lääkärin diagnosoima	51 (10)
BMI > 25(N=497)	170 (34)
Synnytyspelko	20 (4)
DM1	8 (2)
Raskausdiabetes	84 (16)
Hypotyreoosi	30 (6)
Antibiootit	211 (41)
Antibioottiannokset (N=211)	1 (Q25-75%: 1-2)
Tupakointi raskauden aikana (N=503)	57 (12)
Aktiiviset tupakoijat (N=57)	9 (16)
Tupakka-altistus (N=503)	87 (17)

95% CI = 95%:n luottamusväli

Q25-75% = 25-75%:n kvartaaliväli

BMI = *body mass index*, painoindeksi

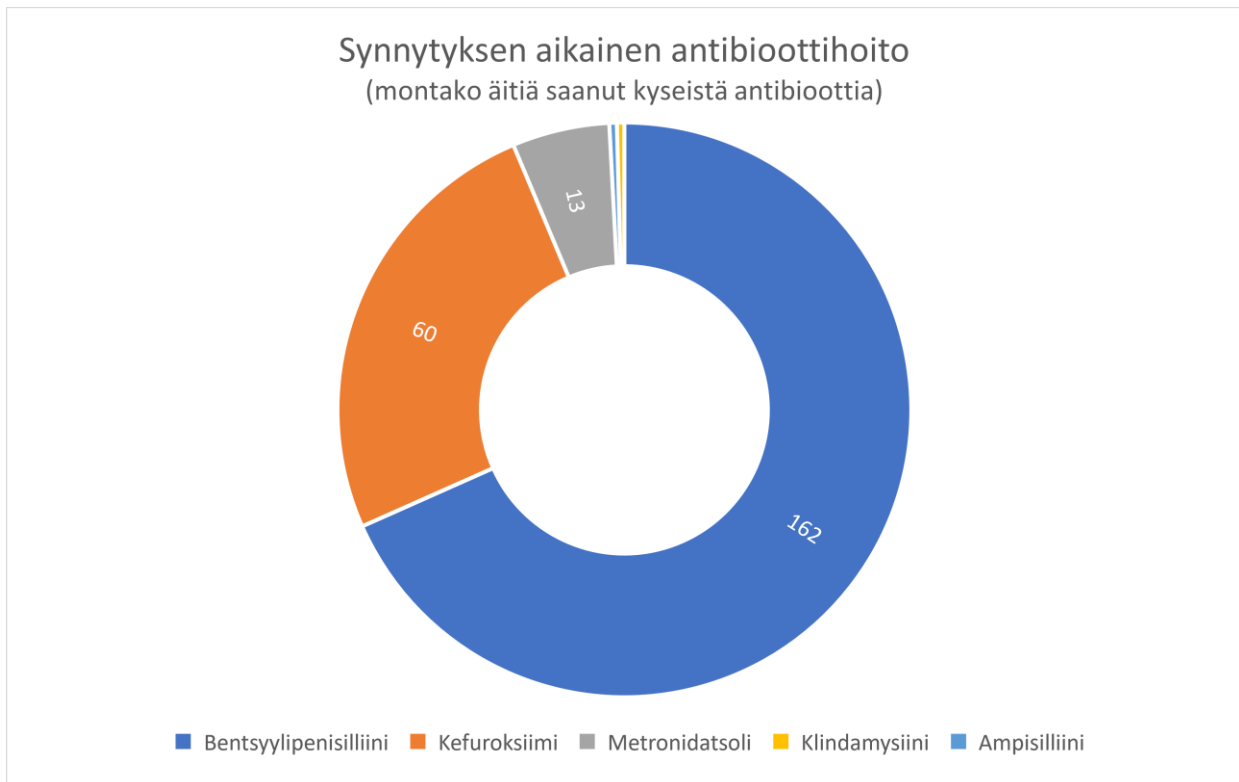
DM1 = tyypin 1 diabetes

Äitejä oli aineistossa 517, joista kaksosraskaus oli kolmella. Näin ollen lasten aineiston laajuus oli 520. Aineiston edustama äiti oli tyypillisimmällään 31-vuotias ja synnyttänyt yhden lapsen aikaisemmin. Synnytystapana oli sektio 47:n (9%) äidin kohdalla.

Äideistä astmaa sairasti aineiston mukaan vain 4 (1%). Raskausdiabetes oli tutkituista sairauksista yleisin 84:n (16%) tapauksen osuudella ja lääkärin tai sairaanhoitajan asettama lihavuusdiagnoosi oli 51 (10%) äidillä. Ylipainoisia äitejä (BMI>25) oli 170 (34%).

*Tupakointi* käsitti tapaukset, joissa äiti tupakoi tai oli tupakoinut jossain vaiheessa raskautta. Kuitenkin 57:stä tapauksesta vain 9 oli sellaista, joissa äidin tupakointi oli aktiivista ja säännöllisesti jatkuvaa. Lopuissa 48:ssa tilanteessa äiti oli lopettanut tupakoinnin ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana tai sen jälkeen.

Laajempi *tupakka-altistus* otti äidin raskaudenaikaisen tupakoinnin lisäksi huomioon äidin ennen raskautta tapahtuneen, mutta sitten päättyneen tupakoinnin ja passiivisen tupakoinnin. Näitä äitejä oli kaikkiaan 87 (17%).



### Kaavio 1. Äitien synnytyksen aikainen antibioottihoito.

Antibioottihoitoa synnytyksen aikana sai 211 (41%) äitiä, mutta yleisimmin hoitokertoja oli vain yksi (med: 1, Q25-75%: 1-2). Bentsyylipenisilliini oli yleisin annettu antibiootti ja sitä sai 162 (31%) äitiä synnytyksen aikana. Muiden antibioottien osalta määrät olivat kefuroksiimilla 60 (12%), metronidatsolilla 13 (3%), klindamysiinilla 1 (0,2%) ja ampisilliinilla 1 (0,2%).

## LAPSET SYNTYMÄN HETKELLÄ

**Taulukko 2.** Kuvaileva taulukko tutkimukseen osallistuneista lapsista syntymän hetkellä.

Lasten perustiedot	N (%)
	N=520
<b>Sukupuoli (Poika)</b>	254 (49%)
<b>Paino</b> (keskiarvo, 95% luottamusväli)	3480,90 (95% CI: 3438,20 – 3523,60)
<b>Pituus</b> (keskiarvo, 95% luottamusväli)	50,0 (95% CI: 49,8-50,2)
<b>Ihokontaktiaika (min)</b> (mediaani, 25-75% kvartaali) (N=269)	80 (Q25-75%: 60-100)
<b>Raskauden kesto (vk)</b> (mediaani, 25-75% kvartaali) (N=507)	39 (Q25-75%: 39-40)

95% CI = 95%:n luottamusväli

Q25-75% = 25-75%:n kvartaaliväli

Aineisto koostui 520:sta lapsesta, joista oli poikia 254 (48,9 %) ja tyttöjä 265 (51,1 %). Yhden lapsen sukupuoli oli jäänyt kirjaamatta. Keskimääräiset mitat syntymän hetkellä olivat 3480,90 g ja 50,0 cm. Muita syntymän hetkellä huomioituja suureita olivat ihokontaktiaika (mediaani: 80 minuuttia) ja raskauden kesto täysien viikkojen mukaan (mediaani: 39 raskausviikkoa).

## LAPSET 5-VUOTISKYSELYSSÄ

**Taulukko 3.** Kuvaileva taulukko tutkimukseen osallistuneista lapsista 5-vuotiaana.

Lapset 5-vuotiaana	N (%)
	N=507
<b>Lääkärin toteama astma</b>	37 (7)
Käyttänyt koskaan astmalääkkeitä (jos astmaatikko N=37)	37 (100)
Käyttänyt 12 kk:n aikana astmalääkkeitä (jos astmaatikko N=37)	34 (92)
<b>Lääkärin toteama obstruktiivinen bronkiitti<sup>1</sup> 12kk:n aikana</b>	26 (5)
<b>Laajennettu astmadiagnoosi<sup>2</sup></b>	47 (9)
<b>Käyttänyt koskaan astmalääkkeitä (N=500)</b>	106 (21)
<b>Hengityksen vinkuminen koskaan</b>	102 (20)
<b>Hengityksen vinkuminen 12 kk:n aikana</b>	59 (12)
<b>Tupakka-altistusta joskus myös sisätiloissa (N=412)</b>	17 (4)

<sup>1</sup>Akuutti obstruktiivinen bronkiitti tai hengitystietulehdukseen liittyvä astman pahenemisvaihe

<sup>2</sup>Laajennettu astmadiagnoosi: jos lapsella oli lääkärin toteama astma, bronkiitti 12 kk:n aikana tai hengitystietulehdukseen liittyvä astman pahenemisvaihe

95% CI = 95%:n luottamusväli

Q25-75% = 25-75%:n kvartaaliväli

5-vuotiskyselyssä lasten terveydentilaa selvitettiin astmaan, astmaoireiluun ja bronkiittiin painottuen. Astmaa tiedusteltiin kysymyksellä, *onko lapsellanne koskaan ollut astma*, ja tämä kohta täyttyi 37:llä (7,3 %) lapsella. Jatkokysymyksessä tarkennettiin, onko astman todennut lääkäri. Kaikki vanhempien ilmoittamat astmatapaukset olivat myös lääkärin toteamia. Näin ollen aineistossa ei ollut astmaatikkoja, joiden määrittäminen olisi perustunut vain vanhempien omaan kokemukseen. Kaikki astmaa sairastaneet lapset tarvitsivat kyselyn mukaan astmalääkitystä. Sekä

nieltäviä että inhalaatio- ja sumutelälääkkeitä käsittävään kysymykseen, *onko koskaan saanut lääkärin määräämiä lääkkeitä hengityksestä kuuluvan vinkuvan tai pihisevän äänen vuoksi tai astman hoitoon*, vastattiin myöntävästi 106:n (21,2 %) lapsen osalta.

Astmaan viittavaa oireilua selvitettiin kysymällä, *onko lapsenne hengityksestä koskaan kuulunut vinkunvaa tai pihisevää ääntä*. Tähän vastattiin myöntävästi 102:n (20,1 %) lapsen osalta. Tarkentaen kysymystä viimeistä 12 kuukautta koskevaksi lukema laski 59:ään (11,6 %).

Kysymykseen, *onko lääkäri todennut lapsellanne viimeisten 12 kuukauden aikana akuutin obstruktiivisen bronkiitin (ahtauttava keuhkoputkentulehdus) tai hengitystietulehdukseen liittyvän astman pahenemisvaiheen*, vastattiin myöntävästi 26 (5,1 %) lapsen osalta. Jatkokysymyksessä selvitettiin vielä, kuinka monesti lääkäri on tällaisen tilan todennut vuoden aikana: mediaani oli yksi kerta (Q25-75%: 1-2).

Tupakka-altistusta selvitettiin kysymällä, *missä paikassa kotonanne tupakoidaan, jos tupakoidaan*, ja 17:n lapsen kohdalla vastattiin, että tupakointi tapahtuu yleensä ulkotiloissa (esim. parvekkeella), mutta joskus myös muulla. Näistä lapsista vain yhdelle oli kehittynyt astma. Muut, 395:n lapsen vanhemmat vastasivat, että heidän kotonaan ei tupakoida tai tupakoidaan aina vain ulkotiloissa.

## 4 TULOKSET

### Synnytyksenaikainen antibioottien käyttö ja astma

**Taulukko 4:** Synnytyksen aikana äitiin kohdennettujen antibioottihoitojen yhteys lapsen astmaan

	<b>Antibioottien käyttö N=211</b>	<b>Ei antibioottialtistusta N=309</b>	<b>p-arvo</b>
<b>Astma N = 494</b>	17 (8,1%)	20 (6,5%)	0,465
<b>Laajennettu astma N = 494</b>	22 (10,4%)	25 (8,1%)	0,338
<b>Hengityksen vinkuminen N=499</b>	38 (18,0%)	64 (20,7%)	0,457

Viiden vuoden ikään mennessä antibiooteille synnytyksen aikana altistuneista astma oli kehittynyt 8,1 %:lle ja antibiootille altistumattomista 6,5 %:lle ( $p=0,465$ , Taulukko 4). Assosiaatiota synnytyksen aikaisen antibiootin käytön ja astmaoireiden välille ei saatu myöskään muilla astman määritelmillä (Taulukko 4)

### Raskausdiabetes ja astma

**Taulukko 5:** Äidin raskausdiabeteksen ja lapsen astman yhteys

	<b>Raskausdiabetes N=84</b>	<b>Ei raskausdiabetesta N=436</b>	<b>p-arvo</b>
<b>Astma N=494</b>	10 (11,9%)	27 (6,2%)	0,057
<b>Laajennettu astma N=494</b>	10 (11,9%)	37 (8,5%)	0,299
<b>Hengityksen vinkuminen N=499</b>	18 (21,4%)	84 (19,3%)	0,664

Viiden vuoden ikään mennessä raskausdiabeetikon lapsista astma oli kehittynyt 11,9 %:lle ja äitien, joilla ei ole raskausdiabetesta, lapsista 6,2 %:lle ( $p=0,057$ , Taulukko 5). Assosiaatiota synnytyksen aikaisen antibiootin käytön ja astmaoireiden välille ei saatu myöskään muilla astman määritelmillä (Taulukko 5).



## Sektio synnytystapana ja astma

**Taulukko 6:** Sektion eli keisarileikkauksen yhteys lapsen astmaan

	Sektio synnytystapana N=47	Alatiesynnytys N=473	p-arvo
<b>Astma N=494</b>	6 (12,8%)	31 (6,6%)	0,105
<b>Laajennettu astma N=494</b>	6 (12,8%)	41 (8,7%)	0,329
<b>Hengityksen vinkuminen N=499</b>	13 (27,7%)	89 (18,8%)	0,117

Viiden vuoden ikään mennessä sektioilla syntyneistä astma oli kehittynyt 12,8 %:lle ja alatiesynnytyksellä syntyneistä 6,6 %:lle ( $p=0,105$ , Taulukko 6). Assosiaatiota sektiosynnytyksen ja astmaoireiden välille ei saatu myöskään muilla astman määritelmillä (Taulukko 6).

## Äidin lihavuus ja astma

**Taulukko 7:** Äidin lihavuuden (BMI>25) yhteys lapsen astmaan

	Äidin BMI > 25 N =170	Äidin BMI < 25 N =350	p-arvo
<b>Astma N=494</b>	20 (11,8%)	17 (4,9%)	0,006
<b>Laajennettu astma N=494</b>	25 (14,7%)	22 (6,3%)	0,003
<b>Hengityksen vinkuminen N=499</b>	40 (23,5%)	62 (17,7%)	0,118

Viiden vuoden ikään mennessä lihavuuskriteerin (BMI>25) täyttävien äitien lapsista astma oli kehittynyt 11,8 %:lle ja normaalipainoisten äitien lapsista 4,9 %:lle ( $p=0,006$ , Taulukko 7). Äidin lihavuus assosioitui muista astmamuuttujista myös *laajennettuun astmaan* (Taulukko 7).

## 5 POHDINTA JA JOHTOPÄÄTÖKSET

Hypotesimme oli, että tutkimuksen tuloksissa nähtäisiin yhteys synnytyksenaikaisen antibiootihoidon ja lasten astman välillä. Muissa raskaudenaikaista antibiootihoidoa, sisältäen synnytyksenaikaisen, käsittelevissä tutkimuksissa näiden välinen yhteys on ollut ilmeinen. Kuitenkaan tutkimuksessamme ei tätä yhteyttä havaittu. Kaikkien kolmen astmakriteerin suhteen p-arvot olivat yli 0,05. Syitä tähän voi olla useita.

Olellainen näkökohta pohdittaessa, miksei yhteyttä synnytyksenaikaisen antibiootihoidon ja lapsen astman välillä nähty, on tutkimusaineiston laajuuden tarkastelu. Aineiston laajuuden (N=520) voidaan arvioida olleen pienekkö, etenkin kun sitä verrataan vastaavien tutkimusten aineistoihin, jotka suurimmillaan lähestyvät miljoonaa. On hyvin mahdollista, että tutkimuksemme aineiston laajuus oli riittämätön näyttämään assosiaatiota ja jos aineisto olisi ollut vain isompi, niin yhteys olisi nähty jo merkitsevästi.

Toiseksi tutkimuksen analysointivaiheessa ei käytetty monimuuttujamallia, jossa olisi huomioitu vielä tarkemmin erilaiset sekoittavat tekijät, kuten lapsen syntymäpaino, sukupuoli, tupakka-altistus, äidin ikä tai asuinolosuhteet. Näin toimien erilaisten sekoittavien tekijöiden suorat ja keskinäiset vaikutukset olisi saatu huomioitua tarkemmin ja itse tutkimuskysymyksenkin olisi saatu luotettavampi vastaus. On esimerkiksi mahdollista, että tutkimusasetelmassa tupakka-altistusta oli merkittävästi enemmän niiden äitien lapsilla, jotka eivät altistuneet antibiooteille synnytyksen aikana ja tämä tupakka-altistus lisäsi astmaa antibiooteille altistumattomien keskuudessa.

Kolmanneksi tutkimuksessa tarkasteltiin vain synnytyksenaikaista antibiootihoidoa. Vastaavissa kansainvälisissä tutkimuksissa on pääosin tarkasteltu laajasti raskautta edeltävää, sen aikaista ja raskauden jälkeen tapahtuvaa antibiootialtistusta ja sen vaikutusta lapsen astman kehittymiselle.

Tutkimusaineisto muodostui ikäperusteisen ja suostumuksen mukaan. Näin ollen voidaankin pohtia, vaikuttiko suostumusperusteinen aineiston valikointi tuloksiin. Voiko olla, että niissä perheissä, joissa lapsen kehittyvä astma oli jo ensimmäisten elinvuosien aikana vaatinut selvittelyä, niin myös astmaan liittyvään tutkimukseen osallistuttiin mieluummin? Toisaalta on mahdollista, että astma oli jo kuluttanut sitä sairastavan lapsen perheissä resursseja niin, ettei vapaaehtoiseen tutkimukseen osallistumista koettu enää mielekkäänä. Tämä seikka on voinut vaikuttaa tulosten suuntaan tai toiseen.

Tutkimustiedon valossa on havaittu, että altistumisen ajankohdalla ei juurikaan ole merkitystä<sup>28</sup>, mutta toisaalta tiedetään, että antibioottihoitojen haittavaikutukset korreloivat hoitojen määrään<sup>29</sup>. Kun tutkimusasetelma käsittää koko raskauden ajan, on todennäköistä, että mahdollisuus useammalle hoitokerralle on suurempi kuin tilanteessa, jossa tarkastellaan vain synnytyksenaikaista hoitoa. Tämän vuoksi tutkimuksemme tuloksia ei voi suoraan peilata tutkimuksiin, jotka ovat selvittäneet koko raskauden aikana tapahtuneiden antibioottihoitojen vaikutuksia.

Aineiston äitien keskuudessa astmaatikkoja oli vain 4 (0,8%). Kirjallisuuden mukaan suomalaisista naisista astmaa sairastavien osuus on 6 - 9 %<sup>62,63</sup>. Ero on hyvin suuri. Kun astman tiedetään olevan seurausta myös perinnöllistä tekijöistä, on tällä oltava vaikutus myös siihen, kuinka moni syntyvistä lapsista sairastuu astmaan. Se, miksi aineiston äitien keskuudessa astman esiintyvyys on hyvin pientä, voi johtua aineiston käsittelyssä jossakin vaiheessa tapahtuneesta virheestä, jolloin astmaäitien tiedot eivät ole siirtyneet oikealla tavalla, tai epätarkkuudesta aineiston keräysvaiheessa. Toisaalta on mahdollista, että sattuman kautta aineistoon on valikoitunut astman suhteen hyvin terveitä äitejä, mutta näin isoa eroa se ei todennäköisesti selitä. Syy on mitä todennäköisimmin se, että koska tiedot on kerätty synnytystietojärjestelmästä niin astmadiagnoosia ei vain ole kirjattu. Jos äitien pieni astmasairastavuus on todellista, niin saatu tulos assosiaation puuttumisesta synnytyksenaikaisen antibiootihoidon ja lapsen astman välillä koskisi vain astmaa sairastamattomia äitejä lapsineen.

Yksi mahdollinen syy sille, ettei raskaudenaikainen antibioottihoito näytä tässä aineistossa lisänneen lapsen astmaa, on maltilliset antibioottien käyttömäärät. Äitien aineiston mukaan antibioottiannoksien mediaani oli 1 ja 25 – 75 %:n kvartaalivälillä 1-2. Näin ollen suurin osa antibioottia saaneista äideistä sai hoitoa vain kerran tai kaksi (166/211, 78,7%). On luultavaa, että antibioottien haittavaikutukset lisääntyvät käyttömäärien kasvaessa, jolloin voi olla, että tämän aineiston äitien saama antibioottihoito on ollut sen verran kapeakirjoista ja lyhytkestoista, että haitalliset vaikutukset esimerkiksi mikrobiomin köyhdyttämisessä ovat vähäisempiä. Näin ollen voisi olla, että selvä tilastollinen yhteyskään lapsen astman suhteen tulisi näkyviin. Tilanne olisi voinut olla toinen, jos tutkimusasetelmassa olisi tarkemmin huomioitu antibioottien käyttömäärät tai tehty vastaava analyysi niille äideille, jotka saivat antibioottihoitoa enemmän kuin vain kerran.

Astma ja äidin lihavuus olivat tilastollisesti merkitsevästi yhteydessä toisiinsa. On hyvä kuitenkin huomioida, että tutkimusasetelma toteaa vain yhteyden, mutta kausaaliiteetista ei ole varmuutta.

---

<sup>62</sup> Kotaniemi - Lundbäck ym. 2001.

<sup>63</sup> Pallasaho - Juusela ym. 2011.

Voihan olla, että lihavuus on vain yhdistävä ”markkeri” tiettyjen äitien kesken ja syy astman suuremmalle ilmaantuvuudelle lasten keskuudessa löytyykin esimerkiksi elintavoista. Tällöin todelliset syyt astman suuremmassa esiintyvyydessä voisivat liittyä tupakointiin, ruokavalioon tai johonkin muuhun elintavalliseen tekijään. Tutkimuksemme tulos on kuitenkin samansuuntainen muun tutkimustiedon kanssa. Tutkimuksissa on havaittu, että äidin lihavuus kasvattaa lapsen astman riskiä merkittävästi<sup>53,54</sup>.

Aineiston äitien BMI:n keskiarvo oli 24,7 ja 34 %:lla äideistä BMI oli ylipainon puolella (BMI>25). Suomalaisten tilastojen mukaan 30-39 -vuotiailla naisilla vastaavat lukemat ovat 25,8 ja 44,2%.<sup>51</sup> Aineiston äitien iän keskiarvon ollessa 31 (95% CI: 31-32) voidaan todeta, että aineiston äidit olivat hyvin tyypillinen otanta suomalaisista äideistä. Lihavuuden mittayksiköitä verraten voidaan arvioida siis arvioida, ettei merkittävää valikoitumista aineiston valinnassa tapahtunut lihavuus -muuttujan suhteen.

Raskausdiabeteksen ja astmamuuttujien välillä ei ollut tilastollista yhteyttä. Kuitenkin raskausdiabeteksen ja astman yhteyden p-arvo 0,057 oli melko lähellä tilastollisesti merkitsevän rajaa (p<0,05), ja erityisesti tämän muuttujan suhteen isompi aineisto olisi voinut tuoda merkitsevän tuloksen. Muuttujan *astma* mukaan verraten raskausdiabetesta sairastavien äitien lapsista astma oli 10:llä (11,9%) ja astmaa ei ollut 27:llä (6,2%) lapsista. Prosenttiluvuissa on suhteellisesti iso ero ja on mahdollista, että raskausdiabeteksella on jonkinlainen yhteys *astma* -muuttujaan.

Raskausdiabeteksen kohdalla herää kysymys, onko mahdollinen yhteys sokeriaineenvaihduntaan liittyvä vai johtuuko se esimerkiksi ylipainosta, joka on tärkeä raskausdiabeteksen riskitekijä.<sup>64</sup>

Sektiolla eli keisarileikkauksella ja astmamuuttujilla ei näyttänyt myöskään olevan merkitsevää yhteyttä (p>0,05). *Astma* -muuttujan mukaan verraten sektioilla syntyneistä 6:lla (12,8%) oli kehittynyt astma ja alatiesynnytyksellä syntyneistä astma kehittyi 31:lle (6,6%). Samaan tapaan kuin raskausdiabeteksen kohdalla prosenttilukujen kautta arvioituna voidaan arvella, että on hyvin mahdollista, että sektioilla ja astman kehittymisellä on yhteys, mutta aineistomme oli liian pieni osoittamaan sitä. Etenkin, kun keisarileikkauksen tiedetään olevan yhteydessä kohonneeseen astman puhkeamisen riskiin<sup>65</sup>.

Kuten antibiootihoidonkin kohdalla, samat tutkimusasetelman luomat rajoitteet olivat olemassa myös äidin lihavuuden, raskausdiabeteksen ja sektion analysoinnin suhteen. Aineisto oli pienehkö, monimuuttujamallia ei laadittu ja sekoittavia tekijöitä ei huomioitu.

<sup>64</sup> Tiitinen. 2019.

<sup>65</sup> Chu - Chen ym. 2017.

## 6 YHTEENVETO

Synnytyksenaikaisen antibioottihoidon ja lapsen astman välillä ei nähty merkitsevää yhteyttä. Äidin lihavuus sisälsi merkitsevän yhteyden. Myöskään raskausdiabetes tai sektio eivät sisältäneet merkitsevää yhteyttä lapsen astman suhteen. Tutkimusasetelmamme aineisto oli kuitenkin pienehkö, monimuuttujamallia ei tehty, eikä sekoittavia tekijöitä juuri huomioitu. Näin ollen tuloksemme ei siis liioin ole ristiriidassa aikaisemman tutkimustiedon suhteen. Lienee olennaista, että antibioottihoitoa annetaan edelleenkin vain välttämättömissä tilanteissa. Tutkimustuloksemme nostaa yhtenä näkökulmana esiin myös sen, että liikalihavuuden torjuminen voisi olla astman kehittymisen kannalta tärkeää. Lisää tutkimusta aiheesta tarvitaan.

## 7 LÄHDELUETTELO

1. Ahmed, H, Turner, S. Severe asthma in children—a review of definitions, epidemiology, and treatment options in 2019. *Pediatric Pulmonology*. 2019; 54: 778- 787.  
<https://doi.org/10.1002/ppul.24317>
2. Pekkanen J, Hyvarinen A, Haverinen-Shaughnessy U, Korppi M, Putus T, Nevalainen A. Moisture damage and childhood asthma: A population-based incident case-control study. *European Respiratory Journal*. 2007;29(3):509-515.  
<http://erj.ersjournals.com/cgi/content/abstract/29/3/509>. doi: 10.1183/09031936.00040806.
3. Malm, H., Martikainen, J., Klaukka, T. et al. Prescription drugs during pregnancy and lactation—a Finnish register-based study. *Eur J Clin Pharmacol* 59, 127–133 (2003).  
<https://doi.org/10.1007/s00228-003-0584-4>
4. Esa Hakala. Lääketiede. . 2018. <https://libguides.uta.fi/laaketiede>.
5. Eili Y. Klein, Thomas P. Van Boeckel, Elena M. Martinez, Suraj Pant, Sumanth Gandra, Simon A. Levin, Herman Goossens, Ramanan Laxminarayan. *Proceedings of the National Academy of Sciences* Apr 2018, 115 (15) E3463-E3470; DOI: 10.1073/pnas.1717295115
6. Global Initiative for Asthma. <https://www.ginasthma.org>
7. Lemmetyinen RE, Karjalainen JV, But A, et al. Higher mortality of adults with asthma: A 15-year follow-up of a population-based cohort. *Allergy*. 2018;73(7):1479-1488.  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/all.13431>. doi: 10.1111/all.13431.
8. Käypä hoito: astma
9. Duodecim: Lastentaudit, astma.
10. Martinez FD. Heterogeneity of the association between lower respiratory illness in infancy and subsequent asthma. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2(2):157-161. doi:10.1513/pats.200504-044AW
11. Pekkanen J, Remes ST, Husman T, et al. Prevalence of asthma symptoms in video and written questionnaires among children in four regions of finland. *European Respiratory Journal*. 1997;10(8):1787-1794. <http://erj.ersjournals.com/cgi/content/abstract/10/8/1787>. doi: 10.1183/09031936.97.10081787.
12. European Respiratory Society. White book. Chapter: Childhood asthma.  
<https://www.erswhitebook.org/chapters/childhood-asthma/>
13. Noutsios GT, Floros J. Childhood asthma: Causes, risks, and protective factors; a role of innate immunity. *Swiss medical weekly*. 2014;144:w14036. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25539126>. doi: 10.4414/smw.2014.14036.

14. Meyers DA, Bleecker ER, Holloway JW, Holgate ST. Asthma genetics and personalised medicine. *Lancet Respir Med*. 2014;2(5):405-415. doi:10.1016/S2213-2600(14)70012-8
15. Räsänen M. Familial aggregation and risk factors for asthma and hay fever among Finnish adolescent twins : A twin family study. . 2000. URN:ISBN:951-45-8998-X  
<http://hdl.handle.net/10138/20346>.
16. Skadhauge LR, Christensen K, Kyvik KO, Sigsgaard T. Genetic and environmental influence on asthma: a population-based study of 11,688 Danish twin pairs. *Eur Respir J*. 1999;13(1):8-14. doi:10.1183/09031936.99.13100899
17. Shaaban R, Zureik M, Soussan D, et al. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. *Lancet*. 2008;372(9643):1049-1057. doi:10.1016/S0140-6736(08)61446-4
18. Castro-Rodriguez JA, Forno E, Rodriguez-Martinez CE, Celedón JC. Risk and Protective Factors for Childhood Asthma: What Is the Evidence?. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(6):1111-1122. doi:10.1016/j.jaip.2016.05.003
19. Murk W, Risnes KR, Bracken MB. Prenatal or early-life exposure to antibiotics and risk of childhood asthma: A systematic review. *Pediatrics*. 2011;127(6):1125-1138.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21606151>. doi: 10.1542/peds.2010-2092.
20. Tapiainen T, Koivusaari P, Brinkac L, et al. Impact of intrapartum and postnatal antibiotics on the gut microbiome and emergence of antimicrobial resistance in infants. *Sci Rep*. 2019;9(1):10635. Published 2019 Jul 23. doi:10.1038/s41598-019-46964-5
21. Muanda FT, Sheehy O, Bérard A. Use of antibiotics during pregnancy and risk of spontaneous abortion. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2017;189(17):E625-E633. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28461374>. doi: 10.1503/cmaj.161020.
22. Gissler M, Gissler M, Kiuru S. Perinataaltilasto : Synnyttäjät, synnytykset ja vastasyntyneet 2018. Tilastoraportti - Statistik rapport - Statistical report. 2019(49/2019). <http://urn.fi/URN:NBN:fi-fe2019121948893>.
23. Bollig C, Nothacker M, Lehane C, et al. Prophylactic antibiotics before cord clamping in cesarean delivery: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018;97(5):521-535. doi:10.1111/aogs.13276
24. Suomen Lääkärilehti. Vastasyntyneiden GBS-taudin ehkäisy – asiantuntijaryhmän suositus. 2006.
25. Martinez de Tejada B. Antibiotic use and misuse during pregnancy and delivery: benefits and risks. *Int J Environ Res Public Health*. 2014;11(8):7993-8009. Published 2014 Aug 7. doi:10.3390/ijerph110807993
26. Huupponen, Vaara ym. *Duodecim: Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia*. 2018.

27. Zou, Z., Liu, D., Li, H. et al. Prenatal and postnatal antibiotic exposure influences the gut microbiota of preterm infants in neonatal intensive care units. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 17, 9 (2018). <https://doi.org/10.1186/s12941-018-0264-y>
28. Willing, B., Russell, S. & Finlay, B. Shifting the balance: antibiotic effects on host–microbiota mutualism. *Nat Rev Microbiol* 9, 233–243 (2011). <https://doi.org/10.1038/nrmicro2536>
29. Keely Loewen, Barret Monchka, Salaheddin M. Mahmud, Geert 't Jong, Meghan B. Azad *European Respiratory Journal* 2018 52: 1702070; 0
30. Stokholm, J., Sevelsted, A., Bønnelykke, K., & Bisgaard, H. (2014). Maternal propensity for infections and risk of childhood asthma: a registry-based cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2(8), 631-637. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70152-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70152-3)
31. Benn CS, Thorsen P, Jensen JS, et al. Maternal vaginal microflora during pregnancy and the risk of asthma hospitalization and use of antiasthma medication in early childhood. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;110(1):72-77. doi:10.1067/mai.2002.125833
32. Milliken S, Allen RM, Lamont RF. The role of antimicrobial treatment during pregnancy on the neonatal gut microbiome and the development of atopy, asthma, allergy and obesity in childhood. *Expert Opin Drug Saf.* 2019;18(3):173-185. doi:10.1080/14740338.2019.1579795
33. Ahmadizar F, Vijverberg SJH, Arets HGM, et al. Early life antibiotic use and the risk of asthma and asthma exacerbations in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28(5):430-437. doi:10.1111/pai.12725
34. Marra F, Lynd L, Coombes M, et al. Does antibiotic exposure during infancy lead to development of asthma?: a systematic review and metaanalysis. *Chest.* 2006;129(3):610-618. doi:10.1378/chest.129.3.610
35. Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF, Chow AW, Hyland RH. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. The Canadian Community-Acquired Pneumonia Working Group. *Clin Infect Dis.* 2000;31(2):383-421. doi:10.1086/313959
36. Dason S, Dason JT, Kapoor A. Guidelines for the diagnosis and management of recurrent urinary tract infection in women. *Can Urol Assoc J.* 2011;5(5):316-322. doi:10.5489/cuaj.11214
37. Zhao D, Su H, Cheng J, et al. Prenatal antibiotic use and risk of childhood wheeze/asthma: A meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26(8):756-764. doi:10.1111/pai.12436
38. Bai L, Zhao D, Cheng Q, et al. Trimester-specific association between antibiotics exposure during pregnancy and childhood asthma or wheeze: the role of confounding. *Ann Epidemiol.* 2019;30:1-8. doi:10.1016/j.annepidem.2018.10.003
39. Browatzki A, Ulrik CS, Lange P. Prevalence and severity of self-reported asthma in young adults, 1976-2004. *Eur Respir J.* 2009;34(5):1046-1051. doi:10.1183/09031936.00177908



40. World Health Organisation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. World Health Organization 1999. WHO/NCD/NCS/99.2
41. THL. Perinataaltilasto – synnyttäjät, synnytykset ja vastasyntyneet 2018.
42. Raskausdiabetes. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Diabetesliiton lääkäriineuvoston ja Suomen Gynekologiyhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2013. [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi)
43. Nold JL, Georgieff MK. Infants of diabetic mothers. *Pediatr Clin North Am.* 2004;51(3):619-viii. doi:10.1016/j.pcl.2004.01.003
44. Langer O, Yogev Y, Most O, Xenakis EM. Gestational diabetes: the consequences of not treating. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(4):989-997. doi:10.1016/j.ajog.2004.11.039
45. Clausen TD, Mathiesen ER, Hansen T, et al. Overweight and the metabolic syndrome in adult offspring of women with diet-treated gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(7):2464-2470.
46. Suhonen L, Teramo K. Hypertension and pre-eclampsia in women with gestational glucose intolerance. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1993;72(4):269-272. doi:10.3109/00016349309068036
47. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care.* 2002;25(10):1862-1868. doi:10.2337/diacare.25.10.1862
48. Martinez MP, Lin J, Chow T, Chung J, Wang X, Xiang AH. Maternal Gestational Diabetes and Type 2 Diabetes During Pregnancy and Risk of Childhood Asthma in Offspring. *J Pediatr.* 2020;219:173-179.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2019.12.053
49. Zamstein O, Sheiner E, Wainstock T, Landau D, Walfisch A. Maternal gestational diabetes and long-term respiratory related hospitalizations of the offspring. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;140:200-207. doi:10.1016/j.diabres.2018.03.050
50. Konsensuslausuma. Lihavuus - painavaa asiaa painosta. Suomalainen Lääkäriseura Duodecim ja Suomen Akatemia. Duodecim 2005; 112;2689-702.
51. FinTerveys-tutkimus. Terveys, toimintakyky ja hyvinvointi Suomessa. 2017. <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-343-105-8>
52. Sebire, N., Jolly, M., Harris, J. et al. Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287 213 pregnancies in London. *Int J Obes* 25, 1175–1182 (2001). <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801670>
53. Polinski KJ, Liu J, Boghossian NS, McLain AC. Maternal Obesity, Gestational Weight Gain, and Asthma in Offspring. *Prev Chronic Dis.* 2017;14:E109. Published 2017 Nov 9. doi:10.5888/pcd14.170196

54. Forno E, Young OM, Kumar R, Simhan H, Celedón JC. Maternal obesity in pregnancy, gestational weight gain, and risk of childhood asthma. *Pediatrics*. 2014;134(2):e535-e546.  
doi:10.1542/peds.2014-0439
55. Uotila Jukka, Tihtonen Kati. *Duodecim. Naistentaudit ja synnytykset. Synnytysoperaatiot: keisarileikkaus*. 2019.
56. Pallasmaa N, Ekblad U, Aitokallio-Tallberg A, et al. Cesarean delivery in Finland: maternal complications and obstetric risk factors. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2010;89(7):896-902.  
doi:10.3109/00016349.2010.487893
57. Pallasmaa N, Rautava S, Timonen S. *Suomen Lääkärilehti 25-32/2016 VSK 71. Synnytystavan vaikutus äidin ja lapsen terveyteen*.0
58. Boker F, Alzahrani A, Alsaed A, Alzhrani M, Albar R. Cesarean Section and Development of Childhood Bronchial Asthma: Is There A Risk?. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019;7(3):347-351. Published 2019 Feb 7. doi:10.3889/oamjms.2019.085
59. Sevelsted A, Stokholm J, Bønnelykke K, Bisgaard H. Cesarean section and chronic immune disorders. *Pediatrics*. 2015;135(1):e92-e98. doi:10.1542/peds.2014-0596
60. Chu S, Chen Q, Chen Y, Bao Y, Wu M, Zhang J. Cesarean section without medical indication and risk of childhood asthma, and attenuation by breastfeeding. *PLoS One*. 2017;12(9):e0184920. Published 2017 Sep 18. doi:10.1371/journal.pone.0184920
61. Backman Katri. *Varhaisen mikrobiomin vaikutus lapsen terveyteen KuBiCo-syntymäkohortissa. Tutkimussuunnitelma*. Itä-Suomen Yliopisto 2019.
62. Kotaniemi JT, Lundbäck B, Nieminen MM, Sovijärvi AR, Laitinen LA. Increase of asthma in adults in northern Finland?--a report from the FinEsS study. *Allergy*. 2001;56(2):169-174.  
doi:10.1034/j.1398-9995.2001.056002169.x
63. Pallasaho P, Juusela M, Lindqvist A, Sovijärvi A, Lundbäck B, Rönmark E. Allergic rhinoconjunctivitis doubles the risk for incident asthma--results from a population study in Helsinki, Finland. *Respir Med*. 2011;105(10):1449-1456. doi:10.1016/j.rmed.2011.04.013
64. Tiitinen Aila. *Lääkärikirja Duodecim. Raskausdiabetes*. 2019.