Tampereen yliopisto

Ella Niiranen

VASTASYNTYNEEN HUUMEVIEROITUSOIREIDEN HOIDON KESTON PITUUTTA SELITTÄVÄT TEKIJÄT

Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Kesäkuu 2022

TIIVISTELMÄ

Niiranen, Ella: Vastasyntyneen huumevieroitusoireiden hoidon keston pituutta selittävät tekijät
Syventävien opintojen opinnäytetyö
Tampereen yliopisto
Lääketieteen lisensiaatin tutkinto-ohjelma
Kesäkuu 2022

Äidin huumausaineiden käytölle tai opioidikorvaushoidolle sikiöaikana altistuneista lapsista osa saa syntymän jälkeen vieroitusoireita, jotka vaativat sairaalahoitoa ja -seurantaa. Hoito toteutetaan vaikeissa tapauksissa suun kautta annosteltavalla morfiinimikstuuralääkityksellä. Hoito on välttämätöntä, mutta haittaa myös vastasyntyneen terveyttä. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, mitkä tekijät mahdollisesti vaikuttavat siihen, miksi osa vastasyntyneistä tarvitsee muita pidempää hoitoa.

Tutkimus toteutettiin retrospektiivisenä kohorttitutkimuksena potilasrekisteritietojen perusteella. Tutkimusaineisto koostui vuosien 2011–2019 aikana Tampereen yliopistollisessa sairaalassa huumevieroitusoireiden vuoksi seurannassa olleista vastasyntyneistä, joita oli yhteensä 92. Vastasyntyneistä ja äideistä kerättiin tietoja potilastietojärjestelmistä ja paperisista asiakirjoista. Tutkittavien muuttujien esiintyvyyttä aineistossa ja yhteyttä pitkään hoitoon (hoidon pituuden ylin neljännes) tarkasteltiin SPSS-tilasto-ohjelman avulla. Rinnakkaisaineistona tarkasteltiin päämuuttujien osalta muiden syiden vuoksi vieroitusoirepisteytyksessä olleita vastasyntyneitä.

Aineiston vastasyntyneistä suurin osa oli sikiöaikana altistunut äidin buprenorfiini-korvaushoidolle, ja suurin osa sai syntymän jälkeen vieroitusoireisiin morfiinimikstuuralääkitystä. Huumausaineita löytyi mekoniumista noin 10 prosentilta koko aineiston vastasyntyneistä, vaikka mekoniumnäyte oli otettu vain noin 60 prosentilta vastasyntyneistä. Syntymään liittyvän solisluun murtuman, synnynnäisten epämuodostumien, mekoniumin naloksonilöydöksen ja ensisynnyttäjyyden esiintyvyyksissä todettiin tilastollisesti merkitsevä ero hoidon pituuden yläkvartiilin ja muun aineiston välillä. Näistä solisluun murtuma, mekoniumin naloksonilöydös ja synnynnäiset epämuodostumat näyttivät olevan pitkää hoitoaikaa selittäviä tekijöitä. Äidin ensisynnyttäjyys assosioitui pienempään pitkän hoidon riskiin.

Tutkimukseen saatiin kerättyä laajasti tietoja mahdollisista pitkän hoidon tarpeeseen vaikuttavista tekijöistä. Aineistossa oli kuitenkin myös puutteita sellaisten muuttujien osalta, joiden olisi voinut olettaa mahdollisesti eroavan hoidon pituuden suhteen. Monet tarkastellut muuttujat olivat aineistossa niin harvinaisia, että sattuman merkitystä ryhmien välisten erojen tuloksiin ei voida sulkea pois. Tutkimus tuotti lisää tietoa huumausaineille tai opioidikorvaushoidolle sikiöaikana altistuneiden vastasyntyneiden terveydestä ja erityispiirteistä.

Avainsanat: Finneganin pisteytys, opioidikorvaushoito, vastasyntyneen huumevieroitusoireyhtymä

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck –ohjelmalla.

SISÄLLYS

1. JOHDANTO **1**

1.1 TUTKIMUKSEN TAUSTA 1
1.2 TUTKIMUKSEN TAVOITTEET 2

2. AINEISTO JA MENETELMÄT **3**

2.1 AINEISTO 3
2.2 TIEDONKERUU 4
2.3 MUUTTUJIEN KÄSITTELY 4
2.4 TILASTOLLISET MENETELMÄT 5
2.5 EETTISET NÄKÖKOHDAT 6

3. TULOKSET **7**

3.1 TUTKIMUSAINEISTO 7
3.2 ÄIDIN TAUSTATIEDOT, SAIRAUDET JA LÄÄKITYKSET 7
3.3 RASKAUDEN JA SYNNYTYKSEN TIEDOT 7
3.4 VASTASYNTYNEEN TIEDOT JA DIAGNOOSIT 8
3.5 REGRESSIOANALYYSIN TULOKSET 9

4. POHDINTA **9**

4.1 TÄRKEIMMÄT TULOKSET 9
4.1.1 Aineisto ja rinnakkaisaineisto *9*
4.1.2 Tärkeimmät löydökset *10*
4.1.3 Syntymään liittyvä solisluun murtuma *10*
4.1.4 Synnynnäiset epämuodostumat *10*
4.1.5 Mekoniumin naloksonilöydös *11*
4.1.6 Äidin pariteetti *11*
4.1.7 Morfiinihoito *12*
4.1.8 Aiempien tutkimusten löydökset *12*
4.2 TUTKIMUKSEN VIRHELÄHTEET JA VAHVUUDET 12
4.2.1 Aineiston keruu ja muuttujat *12*
4.2.2 Aineiston koko *13*
4.2.3 Aineiston erityispiirteet *13*
4.2.4 Tutkimusmenetelmät *14*
4.3 JOHTOPÄÄTÖKSET JA TUTKIMUKSEN MERKITYS 14

5. LÄHTEET **15**

6. LIITTEET **16**

1. JOHDANTO

1.1 Tutkimuksen tausta

Vuosittain Tampereen yliopistollisessa sairaalassa syntyy lapsia, joilla ilmenee huumevieroitusoireita äidin raskaudenaikaisen huumeidenkäytön tai huumekorvaushoidon vuoksi. Näitä lapsia on Taysin alueella ollut edellisten vuosien aikana keskimäärin 10–30 vuodessa. Vieroitusoireet johtuvat syntymän yhteydessä keskeytyneestä sikiöajan jatkuneesta altistuksesta huumausaineelle, ja tätä oireyhtymää kuvataan nimellä NAS (neonatal abstinence syndrome). [1] Osalla lapsista vieroitusoireet ovat niin vakavia, että he tarvitsevat lääkkeellistä korvaushoitoa vastasyntyneiden teho- ja tarkkailuosastolla. Vieroitusoireiden hoito on välttämätöntä, mutta sekä oireet että niiden hoito haittaavat vastasyntyneen terveyttä ja toisaalta kuormittavat terveydenhuollon resursseja.

Vastasyntyneitä, joilla ilmenee huumevieroitusoireita, seurataan Finneganin pisteytystä hyväksi käyttäen (taulukko 1). Mikäli pisteitä on kahden tunnin välein arvioituna kolme kertaa peräkkäin yli 8, aloitetaan vieroitusoireiden hoitoon opioideille altistuneelle lapselle morfiinimikstuuralääkitys suun kautta.[2] Pisteiden muutosta seurataan seuraavien päivien aikana, ja mikäli pistemäärä laskee jälleen hyväksytyn rajan alle, lääkeannosta vähennetään asteittain ja lääkehoito voidaan lopulta lopettaa. Osalla vastasyntyneistä lääkeannosta voidaan alkaa vähentää jo muutaman päivän hoidon jälkeen, kun taas osa tarvitsee pidemmän, useita viikkoja kestävän hoidon. Riskitekijöiksi vaikeammille vieroitusoireille on esitetty esimerkiksi äidin tupakointia ja ensimmäisten kolmen elinpäivän aikana annettujen Finneganin pisteiden korkeutta.[3] Osa lapsista, joilla vieroitusoireita ilmenee, ei tarvitse lainkaan lääkkeellistä hoitoa oireisiin.

Taulukko 1. Finneganin lomakkeen pistetaulukko.

Oire	Pisteet	Oire	Pisteet
Syömisongelmat	2	Kimeä itku - Jaksottainen - Jatkuva	 2 3
Oksententelu - Pulauttelu - Kaarimaiset oksennukset	 2 3	Syötön jälkeinen uni - < 3 tuntia - < 2 tuntia	 1 2

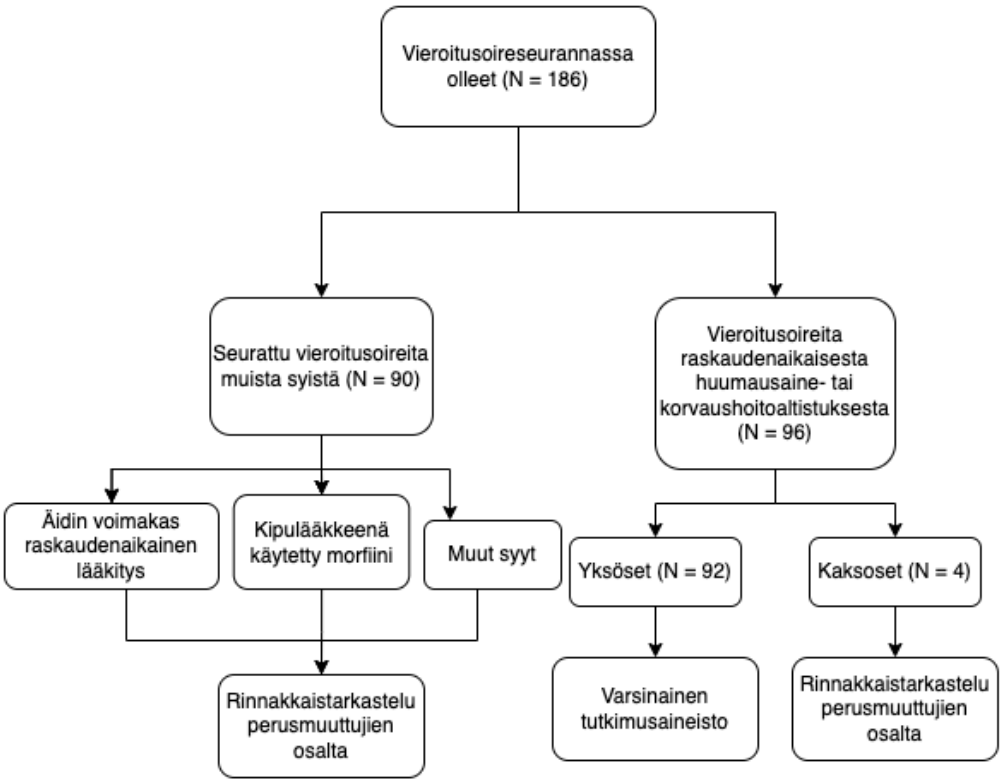
		- < 1 tuntia	3
Ulosteet - Löysät - Vetiset	 2 3	Moro-refleksi - Yliaktiivinen - Merkittävästi yliaktiivinen	 2 3
Kuivuminen	2	Tärinät, vapinat - Vähän häirittäessä - Paljon häirittäessä - Vähän rauhassa ollessa - Paljon rauhassa ollessa	 1 2 3 4
Haukottelu (> 3 kertaa)	1	Jäntevyys - Lisääntynyt - Lihasnykäykset - Yleistynyt kouristus	 2 3 5
Aivastelu (> 3 kertaa)	1	Kiihkeä imeminen	1
Nenän tukkoisuus	1	Nenänsiipihengitys	2
Hikoilu	1	Hengitystiheys - > 60 / min - > 60 / min ja retraktio	 1 2
Marmoroituminen	1	Hankaumat - Nenä / polvet / varpaat	 1/1/1
Kuume - 38–38,5 °C - > 38,5 °C	 1 2		

1.2 Tutkimuksen tavoitteet

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, millä äitiin, raskauteen, synnytykseen tai lapseen liittyvillä tekijöillä mahdollisesti on yhteyttä vastasyntyneen huumevieroitusoireiden lääkehoidon pituuteen. Tutkimuksen tarkoituksena oli tuottaa tietoa erityisesti hoidon pitkittymisen syistä, jotta vieroitusoireisten vastasyntyneiden hoitoa voitaisiin kehittää.

2. AINEISTO JA MENETELMÄT

2.1 Aineisto



Kuvio 1. Aineiston muodostuminen.

Tutkimus toteutettiin kohorttitutkimuksena potilasrekisteritietojen perusteella. Tutkimukseen valittiin aikavälillä 1.1.2011–31.12.2019 Tampereen yliopistollisessa sairaalassa huumevieroitusoireiden vuoksi seurannassa olleet vastasyntyneet. Tutkimusaineisto kerättiin iPana-, Clinisoft- ja Miranda-aineistoista sekä paperisista asiakirjoista.

Alkuperäisen aineiston muodostivat lapset, joille oli valitun ajanjakson sisällä tehty Finnegan-vieroitusoirepisteytys vastasyntyneiden teho- ja tarkkailuosastolla (n = 186). Tämä otos sisälsi myös lapsia, joiden vieroitusoireet johtuivat muusta kuin raskaudenaikaisesta huume- tai korvaushoitoaltistuksesta. Näitä syitä olivat esimerkiksi äidin mieliala- tai kipulääkitys sekä lapsen syntymän jälkeisen tilan tai kivun vuoksi saama morfiini. Nämä lapset (n = 90) rajattiin aineistosta pois sairauskertomustekstien perusteella. Lisäksi aineistosta rajattiin pois kaksoset (n = 4), sillä kaksosuus voi vaikuttaa vastasyntyneen hoidon tarpeeseen erityisesti yleisemmän ennenaikaisen synnytyksen

aiheuttaman epäkypsyyden ja pienen syntymäpainon vuoksi [4], ja siten muiden tekijöiden vaikutusta hoidon kestoon on tässä tapauksessa vaikea arvioida. Kaksoset sekä muista kuin huumevieroitusoiresyistä aineistoon päätyneet lapset -ryhmiä tarkasteltiin päämuuttujien osalta rinnakkaisaineistoina. Lopullisen tutkimusaineiston koko oli 92 vastasyntynyttä.

Osa aineiston lapsista oli siirretty Tampereen yliopistolliseen sairaalaan hoitoon muista sairaaloista, eikä heidän osaltaan äidin tai synnytyksen tietoja ollut saatavilla. Lopullisessa aineistossa näitä lapsia oli kolme. Heidät pidettiin mukana tarkasteluissa muiden muuttujien osalta. Tämän lisäksi useiden muuttujien osalta oli satunnaisia puuttuvia tietoja. Otoskoko siis vaihteli hieman muuttujan mukaan.

2.2 Tiedonkeruu

Äiti-lapsipareista kerättiin laajasti näiden terveyteen ja hoitoon liittyvää tietoa, jotta saatiin kartoitettua erilaisia hoidon pituuteen mahdollisesti vaikuttaneita tekijöitä.

Tarkasteltavana vastemuuttujana pidettiin vastasyntyneen hoidon pituutta vastasyntyneiden teho- ja tarkkailuosastolla. Muut muuttujat (taulukko 2) liittyivät erityisesti lapsen syntymätietoihin ja hoitojaksolla saamiin diagnooseihin sekä äidin raskaudenaikaisiin tietoihin kuten sairauksiin, lääkityksiin ja päihteidenkäyttöön. Lääkeaineista tarkasteltiin erityisesti kipulääkkeitä ja rauhoittavia lääkkeitä.

Äidin tiedot saatiin pääasiassa iPana-järjestelmästä, lapsen tietoja saatiin myös Clinisoft- ja Miranda-aineistoista. Paperisista asiakirjoista kerättiin vastasyntyneen mekoniumin lääke- ja huumausainetutkimusten tulokset niiltä lapsilta, joilta mekoniumnäyte oli tutkittu (n = 57). Muuttujia oli kokonaisuudessaan lähes 200, eikä kaikkia käytetty lopullisissa tilastollisissa tarkasteluissa esimerkiksi pienen otoskoon vuoksi.

2.3 Muuttujien käsittely

Vastemuuttujana toiminut hoidon pituus jaettiin kolmeen luokkaan: alakvartiili, yläkvartiili ja niiden välinen kvartiiliväli. Tämä tehtiin, jotta voitiin verrata erityisesti pitkää hoitoa (yläkvartiili, korkein 25 %) tarvinneita lapsia muihin.

Myös osa muista alun perin jatkuvista numeerisista muuttujista muutettiin luokitelluiksi. Äidin ikä luokiteltiin, koska korkeammalla iällä on osoitettu olevan haitallisia vaikutuksia raskauteen ja vastasyntyneen terveyteen [5]. Ikä jaettiin kolmeen ryhmään: alle 20-vuotiaat, 20–34-vuotiaat ja 35-vuotiaat ja vanhemmat. Raskauden keston suhteen luokittelu tehtiin jakamalla ennenaikaisina (ennen raskausviikkoa 37) syntyneet omaksi luokakseen. Apgarin pisteet luokiteltiin kahteen luokkaan niin, että toisessa olivat alle 7 pistettä saaneet lapset. Vastasyntyneen huonokuntoisuuden rajana on pidetty kuutta pistettä [6]. Syntymäpaino jaettiin niin, että omana luokkanaan olivat pienipainoisina (alle 2500 g) syntyneet lapset.

Uudelleenluokitteluita tehtiin myös kategoristen muuttujien osalta. Äidin lääkityksistä yksittäisten lääkeaineiden lisäksi tarkasteltiin yhdistettyinä muuttujina SSRI-lääkityksiä sekä sitä, kuinka monta mieliala- tai pkv-lääkettä (pääasiassa keskushermostoon vaikuttava) äidillä oli samanaikaisesti käytössä. Äidin perussairauksista tehtiin myös yhteismuuttuja masennuksen, ahdistuneisuuden ja paniikkihäiriön suhteen. Lapsen diagnooseista yhteismuuttujia tehtiin ICD-10 Q-koodien (synnynnäiset epämuodostumat ja kromosomipoikkeavuudet) sekä P20–29-koodien (hengitys- ja verenkiertoelinten sairaudet) osalta. Mekoniumtutkimusten tuloksista tehtiin yhteismuuttuja amfetamiinin, metamfetamiinin ja THC:n (tetrahydrokannabinoli) osalta.

2.4 Tilastolliset menetelmät

Aineisto tarkasteltiin aluksi jokaisen muuttujan osalta esiintyvyyden suhteen, jotta nähtiin, mitkä muuttujat olisivat otoskooltaan riittäviä tilastollisiin analyyseihin. Nämä tarkastelut tehtiin myös kaksosten sekä muiden aineistosta karsittujen osalta aineistojen vertaamiseksi.

Vastasyntyneen hoidon pituus oli jaettu kvartiiliryhmiin. Muita muuttujia verrattiin siihen käyttäen tilastollisia testejä sekä regressioanalyysiä SPSS –tilasto-ohjelmalla. Muuttujista tehtiin erikseen tarkastelut kolmen eri ryhmän välillä (alakvartiili, kvartiiliväli ja yläkvartiili) sekä kahden ryhmän välillä erityisesti pitkää hoitoa selittävien tekijöiden selvittämiseksi (yläkvartiiliin kuuluvien vertaaminen muihin). Jatkuvien muuttujien osalta käytettiin kolmen ryhmän välisissä testauksissa yksisuuntaista varianssianalyysiä (ANOVA) ja kahden ryhmän välisissä tarkasteluissa T-testiä. Luokiteltujen muuttujien kohdalla käytettiin Khiin

neliö- tai Fisherin tarkkaa testiä tilanteeseen soveltuvasti. Tämän lisäksi muuttujista tehtiin regressioanalyysit vastemuuttujana pitkä hoito (yläkvartiili). Yksittäiset regressioanalyysit tehtiin kaikista muuttujista. Yhteiseen regressiomalliin valittiin selittäviksi muuttujiksi muuttujat, joiden osalta oli yksittäisen muuttujien regressioanalyyseissä löytynyt tilastollisesti merkitseviä eroja. Tilastollisesti merkitsevänä pidettiin p-arvoa $p < 0,05$.

2.5 Eettiset näkökohdat

Tutkimus suoritettiin rekisteritutkimuksena, eikä potilaisiin tutkimuksen vuoksi siten kajottu eikä heihin otettu yhteyttä. Aineiston tallennus ja käsittely suoritettiin niin, että tutkittavien henkilöllisyys pysyi salassa. Tutkimuksessa analysoitiin jo olemassa olevaa aineistoa retrospektiivisesti. Näin ollen tutkimukseen ei liittynyt eettisiä ongelmia.

Taulukko 2. Tärkeimmät muuttujat.

Äidin taustatiedot	Äidin ikä lapsen syntymähetkellä Pariteetti Tupakointi, alkoholin ja huumeiden käyttö raskausaikana Riskitiedot Tartuntataudit (hepatiitti C)
Äidin perussairaudet	Mielialahäiriöt Skitsofreniat Persoonallisuushäiriöt Ahdistuneisuushäiriö, paniikkihäiriö, psykoosi Epilepsia Hypotyreoosi Seksitaudit Diabetes ja raskausajan diabetes
Äidin lääkitykset	Raskaudenaikainen opioidikorvaushoito Raskauden aikaiset mieliala- ja pkv-lääkkeet
Raskauden tiedot	Raskauden kesto
Synnytyksen tiedot	Synnytystapa Lapsiveden laatu Synnytyksen aikainen lääkitys
Vastasyntyneen tiedot	Syntymäpaino, -pituus ja päänympärys Apgarin pisteet Sukupuoli Napavaltimo- ja laskimoarvot (pH, BE) Morfiinin tarve Mekoniumtutkimusten tulokset Vastasyntyneisyyskauden diagnoosit

3. TULOKSET

3.1 Tutkimusaineisto

Tutkimusaineiston ja vertailuaineistojen päämuuttujat on esitetty taulukossa 3. Äideistä noin kolme neljäsosaa oli raskaudenaikana buprenorfiini-korvaushoidossa ja neljä äitiä (4,3 %) metadoni-korvaushoidossa. Varsinaisen tutkimusaineiston (n = 92) vastasyntyneistä noin kolme neljäsosaa ja aineistosta karsittujen (n = 90) ryhmästä hieman alle puolet sai morfiinia, tutkimusryhmässä vieroitusoireisiin ja aineistosta karsittujen ryhmässä joko vieroitusoireisiin tai kipulääkityksenä. Hoidon pituus vaihteli noin yhden ja 76 vuorokauden välillä. Hoidon pituuden alimpaan kvartiiliin kuuluvien hoidon pituus oli alle 13 vuorokautta, ja ylimpään neljännekseen kuuluvien hoidon pituus yli 36,5 vuorokautta.

Lapsen gestaatioikä syntyessä oli tutkittavassa aineistossa keskimäärin 39,5 viikkoa. Ennenaikaisena (ennen rv 37+0) syntyneitä oli aineistossa merkitsevästi vähemmän kuin aineistosta karsittujen ryhmässä. Läpi raskauden tupakoineita, raskausaikana alkoholia käyttäneitä sekä C-hepatiittipositiivisia äitejä oli tutkimusaineistossa merkitsevästi enemmän kuin vertailuaineistossa. Alatiesynnytykset olivat tutkimusaineistossa vertailuaineistoa merkitsevästi yleisempiä, ja matalia (< 7) Apgarin pisteitä yhden ja viiden minuutin iässä saaneita lapsia oli vertailuaineistossa merkitsevästi enemmän kuin tutkimusaineistossa.

3.2 Äidin taustatiedot, sairaudet ja lääkitykset

Tärkeimmät tulokset koskien äidin taustatietoja, sairauksia ja lääkityksiä on esitetty taulukossa 4. Hoidon pituuden yläkvartiiliin kuuluvien lasten äideistä ensisynnyttäjiä oli hieman yli kolmasosa, muusta aineistosta lähes kaksi kolmasosaa. Ero oli tilastollisesti merkitsevä. C-hepatiitti oli positiivinen yli 70 %:lla äideistä kaikissa alaryhmissä. Raskauden aikainen tupakointi, alkoholin tai huumeiden käyttö ei eronnut tilastollisesti merkitsevästi alaryhmien välillä.

3.3 Raskauden ja synnytyksen tiedot

Raskauteen ja synnytykseen liittyviä muuttujia on esitetty taulukossa 5. Tarkasteltaessa gestaatioikää syntyessä jatkuvana muuttujana, alakvartiilin vastasyntyneillä gestaatioikä syntyessä oli pienempi kuin kvartiilivälin vastasyntyneillä. Verrattaessa yläkvartiiliin kuuluvia muuhun aineistoon tilastollisesti merkitsevää eroa ei ollut havaittavissa.

3.4 Vastasyntyneen tiedot ja diagnoosit

Vastasyntyneen tietoja eri alaryhmissä on esitetty taulukossa 6. Yläkvartiiliin kuuluneista lapsista kaikki saivat morfiinia, muusta aineistosta 65,2 %. Ero oli tilastollisesti merkitsevä kolmen ryhmän välillä tarkasteltaessa sekä verrattaessa yläkvartiilin lapsia muuhun aineistoon.

Vastasyntyneille annetuista diagnooseista muodostettiin useita yhteismuuttujia, koska otoskoot yksittäisillä diagnoosikoodeilla olivat pieniä. Yksittäisistä ICD-10-koodeista hoidon pituuden suhteen erosi P13.4, syntymään liittyvä solisluun murtuma. Solisluun murtumia esiintyi eniten yläkvartiilissa. Ero oli tilastollisesti merkitsevä kolmen ryhmän vertailussa sekä yläkvartiilin ja muiden alaryhmien välillä.

Yhdistelmämuuttujista eroa löytyi synnynnäisten epämuodostumien ja kromosomipoikkeavuuksien osalta (ICD-10 Q-koodit). Yleisimpiä epämuodostumia aineistossa olivat synnynnäiset sydämen väliseinien epämuodostumat (Q21, n = 7), joista yleisin oli eteisväliseinän avoin soikea aukko (Q21.11, n = 5). Muita todettuja epämuodostumia ja kromosomipoikkeavuuksia olivat avoin valtimotiehyt, suulakihalkio, Klinefelterin oireyhtymä, trisomia 21, hypertrofinen mahanportin ahtauma sekä selän tai rintakehän luiden malformaatiot.

Vastasyntyneen mekoniumtutkimusten tärkeimmät tulokset on esitetty taulukossa 7. Mekoniumnäytteestä oli tehty laaja lääkeaine- ja huumeseulonta 62,0 %:lta vastasyntyneistä (n = 57). Yleisimmät seulonnassa löytyneet aineet olivat buprenofiini (n = 47) ja nikotiini (n = 37). Huumeita löytyi yhteensä yhdeksän vastasyntyneen mekoniumnäytteistä.

Tilastollisesti merkitsevää eroa löytyi naloksonin kohdalta verrattaessa yläkvartiilin lasten tuloksia muuhun aineistoon (taulukko 7). Yläkvartiiliin kuuluneista lapsista naloksonia löytyi

21,1 %:lta niistä, joilta mekoniumnäyte oli tutkittu. Muussa aineistossa osuus oli 2,6 %. Mekoniumin naloksonilöydös assosioitui tässä aineistossa siten suurempaan pitkän hoidon tarpeeseen.

3.5 Regressioanalyysin tulokset

Yksittäisten muuttujien regressioanalyysien tulokset (OR, 95 %:n luottamusväli, p-arvo) on esitetty taulukossa 8 niiden muuttujien osalta, jotka erosivat tilastollisesti merkitsevästi verrattaessa yläkvartiili-ryhmää muuhun aineistoon. Näissä regressioanalyyseissä syntymään liittyvä solisluun murtuma, synnynnäiset epämuodostumat tai kromosomipoikkeavuudet (ICD-10 Q-koodit) ja mekoniumin naloksonilöydös näyttivät assosioituvan pitkän hoitoajan (yläkvartiili) riskiin, kun taas ensisynnyttäjyys näytti assosioituvan pienempään pitkän hoidon riskiin.

Regressiomallissa, johon yhdistettiin kaikki yläkvartiilin ja muun aineiston välillä tilastollisesti merkitsevästi eronneet muuttujat (solisluun murtuma, Q-koodit, mekoniumin naloksoni ja ensisynnyttäjyys) muista tekijöistä riippumattomasti ryhmien välillä erosi muuttuja synnynnäiset epämuodostumat ja kromosomipoikkeavuudet (OR = 8,298, 95 %:n lv. 1,216–56,624, p = 0,031). Muiden muuttujien p-arvot eivät osoittaneet tilastollisesti merkitseviä eroja ryhmien välillä, kun muut merkitsevät tekijät otettiin huomioon.

4. POHDINTA

4.1 Tärkeimmät tulokset

4.1.1 Aineisto ja rinnakkaisaineisto

Rinnakkaistarkasteltavana aineistona tutkimuksessa tarkasteltiin alkuperäisestä aineistosta karsittujen ryhmää. Se koostui lapsista, joita oli seurattu Finnegan-pisteytyksen avulla muusta syystä kuin huumevieroitusoireista. Nämä lapset olivat siis myös olleet hoidossa vastasyntyneiden teho- ja tarkkailuosastolla, eikä heitä siten voida pitää satunnaisotoksena yleisväestöstä. Tutkimus- ja rinnakkaisaineistojen eroista (taulukko 3) esimerkiksi ero tupakoinnissa, alkoholin käytössä ja hepatiitti C:n esiintyvyydessä selittyvät tutkimusaineiston äitien päihdetaustalla. Lisäksi vertailuaineiston lapset olivat sairaita ja

osittain huumevieroitusoireita saaneita lapsia huonokuntoisempia, mikä selittää erot ennenaikaisuudessa, Apgarin pisteissä ja sektioiden yleisyydessä. Toisaalta huumevieroitusoireiden vuoksi hoidossa olleet lapset olivat keskimäärin pidempiä aikoja hoidossa.

4.1.2 Tärkeimmät löydökset

Pitkää hoitoaikaa selittäviksi tekijöiksi tässä tutkimuksessa nousivat vastasyntyneen solisluun murtuma, mekoniumin naloksonilöydös sekä vastasyntyneillä todetut synnynnäiset epämuodostumat. Äidin ensisynnyttäjyys assosioitui pienempään pitkän hoidon riskiin. Tärkeänä löydöksenä voidaan pitää myös sitä, että huumeita löytyi noin 10 %:lta aineiston vastasyntyneiden mekoniumista, vaikka mekoniumnäyte oli otettu vain n. 60 %:lta vastasyntyneistä. Niistä, joilta mekoniumnäyte oli otettu, huumausaineita löytyi noin 16 %:lta. Lisäksi pitkällä sairaalahoidolla ja vastasyntyneen morfiinilääkityksellä todettiin tilastollisesti merkitsevä yhteys.

4.1.3 Syntymään liittyvä solisluun murtuma

Syntymään liittyvät solisluun murtumat olivat tilastollisen testauksen mukaan tilastollisesti merkitsevästi yleisempiä pitkän hoidon ryhmässä, mutta koska tapausten kokonaismäärä oli vain viisi, löydös voi olla sattumaa. Solisluun murtuma on yleisin syntymään liittyvä murtuma, ja sille altistavat esimerkiksi suuri syntymäpaino, äidin korkea ikä sekä imukuppisynnytys.[7] Murtuma paranee tavallisesti nopeasti ilman hoitoa, eikä sen siten voi olettaa assosioituvan vieroitusoireiden hoidon pituuteen, joskin se voi olla kivulias ensimmäisinä päivinä syntymän jälkeen.

4.1.4 Synnynnäiset epämuodostumat

Synnynnäiset epämuodostumat (ICD-10 Q-koodit) oli luokiteltu yhteismuuttujaksi, koska yksittäisten ICD-10 -koodien määrät aineistossa olivat pieniä. Yksittäisistä epämuodostumista yleisin, eteisväliseinän soikea aukko, on vastasyntyneillä yleinen löydös, ja sulkeutuu suurimmalla osalla ensimmäisten elinvuosien aikana.[8] Näin ollen avointa soikeaa aukkoa ei vastasyntyneellä voida pitää epämuodostumana. Tätä ei huomioitu tutkimuksessa, joten synnynnäisten epämuodostumien ja pitkän hoidon välistä yhteyttä ei voida pitää tämän tutkimuksen perusteella osoitettuna. Aiemmissa

tutkimuksissa on osoitettu raskaudenaikaisen opioidialtistuksen lisäävän jossakin määrin synnynnäisten epämuodostumien riskiä, erityisesti jalan epämuodostumien (kampurajalka), suulakihalkioiden sekä kammioväliseinien ja eteisväliseinien epämuodostumien osalta.[9]

Ilman eteisväliseinän avoimia soikeita aukkoja synnynnäisiä epämuodostumia oli koko aineistossa 7 kappaletta, eli esiintyvyys oli noin 7,6 %. THL:n raporttien mukaan vuosittain elävänä syntyneistä lapsista keskimäärin hieman yli 5 %:lla on synnynnäinen epämuodostuma.[10] Tässä tutkimuksessa epämuodostumiin oli luettu kaikki ICD-10 -Q-koodit, joka on eri luokitteluperuste kuin kansalliseen epämuodostumarekisteriin kerätyt tapaukset, eikä lukua siten voida suoraan verrata näiden rekisterien lukuihin.

4.1.5 Mekoniumin naloksonilöydös

Naloksonia löytyi yhteensä viiden vastasyntyneen mekoniumnäytteestä, joista neljä kuului pitkän hoidon ryhmään. Suurin osa tutkimusaineiston äideistä oli raskauden aikana opioidikorvaushoidossa, ja yleisin lääkkeellinen korvaushoitovalmiste oli Suboxone, joka sisältää naloksonia. Aiemmissa tutkimuksissa on osoitettu, että buprenorfiinia ja naloksonia sisältävä yhdistelmävalmiste voisi laskea vastasyntyneen vieroitusoireiden hoidon tarvetta ja hoidon keston pituutta verrattuna muihin korvaushoitovalmisteisiin[11]. Löydös tässä tutkimuksessa voi selittyä pienen otoskoon vuoksi sattumalla, ja toisaalta koska mekonium oli tutkittu suhteellisesti suuremmalta osalta pitkää hoitoa tarvinneilta vastasyntyneiltä kuin muilta (taulukko 7), voi siinä ryhmässä suurempi naloksonin esiintyvyys johtua myös siitä.

4.1.6 Äidin pariteetti

Äidin ensisynnyttäjyys vaikutti tässä aineistossa assosioituvan pienempään pitkän hoidon riskiin. Ensisynnyttäjyys on aiemmissa tutkimuksissa yhdistetty yleisemmin esimerkiksi matalaan syntymäpainoon ja ennenaikaiseen synnytykseen.[12] Toisaalta yli 35-vuotiaiden ensisynnyttäjien riskit äidin ja lapsen komplikaatioihin ovat suuremmat kuin nuoremmilla synnyttäjillä.[13] Tässä aineistossa äidin ikä ei jatkuvana muuttujana eikä luokiteltuna eronnut tilastollisesti hoidon pituuden alaryhmien välillä, joten ei voida olettaa, että ensisynnyttäjien lasten keskimääräistä lyhyemmän hoidon tarve selittyisi suoraan äidin iällä. Jää epäselväksi, mistä yhteys johtui.

4.1.7 Morfiinihoito

Suun kautta annettu morfiinimikstuura on opioideille altistuneen vastasyntyneen vaikeiden vieroitusoireiden hoidossa yleisesti käytetty lääkitys. Näin on loogista, että pitkää hoitoa tarvinneet lapset, joiden voi olettaa olleen vaikeasti vieroitusoireisia, ovat saaneet morfiinia useammin kuin lyhyemmällä hoidolla kotiutuneet vastasyntyneet. Toisaalta aiemmissa tutkimuksissa on osoitettu, että vieroitusoireiden hoito morfiinilla voisi pidentää hoidon kestoa, ja esitetty paremmaksi lääkeaineeksi tähän kielen alle annettua buprenorfiinia.[14] [15] Tämän tutkimuksen otoksen perusteella ei voida arvioida morfiinin ja pitkän hoidon syy-yhteyttä, koska muita lääkityksiä ei käytetty, ja morfiinimikstuuralääkitys aloitettiin Finneganin pisteytyksen perusteella kaikille vaikeita vieroitusoireita saaneille vastasyntyneille. [2]

4.1.8 Aiempien tutkimusten löydökset

Aiemmissa tutkimuksissa on todettu pitkän sairaalahoidon olevan yhteydessä muun muassa metadonin käyttöön korvaushoitolääkkeenä buprenorfiinin sijaan[16] sekä lapsen komorbiditeetti kuten kohtaukset ja infektiot[17]. Tässä aineistossa metadonin osuus korvaushoitolääkkeistä oli hyvin pieni verrattuna buprenorfiiniin, eikä metadonin ja pitkän hoidon yhteyttä siten voitu tutkia. Myös vastasyntyneen infektiot olivat tässä aineistossa harvinaisia, eikä niitä pienen otoskoon vuoksi otettu mukaan tarkasteluihin. Komorbiditeetiksi voidaan kuitenkin luokitella synnynnäiset edellä mainitut epämuodostumat.

4.2 Tutkimuksen virhelähteet ja vahvuudet

4.2.1 Aineiston keruu ja muuttujat

Aineiston keruu suoritettiin systemaattisesti ja samoilla kriteereillä yksi muuttuja kerrallaan, jotta kirjausvirheiden määrä saataisiin minimoitua.

Osa tiedoista kerättiin manuaalisesti potilaskertomusteksteistä. Sattuman tai tekstin kirjaajasta riippuvan variaation vuoksi osalta potilaista ei löytynyt teksteistä tietoja, joita muilta löytyi. Tämä aiheutti aineistoon puutteita. Osa tiedoista tuli iPana-järjestelmästä, ja

koska käytössä olivat vain lasten tiedot, osalta tutkimusaineiston vanhimmista lapsista iPanan kautta ei enää ollut saatavissa äidin tietoja. Näin osa äitien tiedoista jäi saamatta.

Osa tiedoista tuli tietopalvelun suorittamista poiminnoista taulukkomuodossa. Haastavuutta tietojen analysointiin aiheutti esimerkiksi se, että kirjausperusteet olivat tutkimusajanjaksona (2011–2019) muuttuneet, eivätkä olleet suoraan yhdistettävissä. Näin oli esimerkiksi tupakoinnin osalta.

Heikkoutena voidaan pitää sitä, että äidin käyttämän buprenorfiinilääkityksen annostus tai äidin imetystiedot eivät olleet käytettävissä. On todennäköistä, että suurempi buprenorfiinialtistus sikiöaikana voisi aiheuttaa vaikeammat ja pitkäkestoisemmat vastasyntyneen huumevieroitusoireet. Lisäksi rintamaidon kautta saatu lääkealtistus voisi myös vaikuttaa vieroitusoireiden kestoon.

4.2.2 Aineiston koko

Suurimman rajoituksen tutkimustulosten tulkintaan toi aineiston koko, joka aiheutti sen, että useiden muuttujien kohdalla tilastollinen voima ei ollut riittävä osoittamaan yhteyksiä, ja sattuman merkitys saattoi olla suuri. Tätä ongelmaa ei ollut sellaisten muuttujien kohdalla, joista oli saatavilla esimerkiksi numeerinen arvo jokaisen aineiston potilaan osalta, mutta ongelma kohdattiin erityisesti sellaisten sairauksien ja lääkitysten kohdalla, joita vain pienellä osalla aineiston lapsista tai äideistä oli.

Aineiston vahvuutena voidaan pitää muuttujien laajaa kirjoa: tietoa kerättiin laajasti sekä äitiin että lapseen liittyen.

4.2.3 Aineiston erityispiirteet

Osa muuttujista, kuten raskaudenaikainen tupakointi, alkoholin käyttö tai huumeiden käyttö, oli alun perin aineiston äitien itsensä ilmoittamia. Tämän kaltaisiin muuttujiin liittyy aina epävarmuutta siitä, ovatko tiedot todenmukaisia, ja tässä aineistossa tähän liittyvää virheen määrää voidaan pitää mahdollisesti korostuneena. Voidaan olettaa, että raskaana oleva päihderiippuvainen voisi salata päihteidenkäyttöään, joko tahallisesti tai tahattomasti. Motiivina tässä voi olla esimerkiksi pelko lapsen huostaanotosta, mikäli

kertoo käyttäneensä korvaushoidon lisäksi huumeita raskausaikana. Siten on oletettavaa, että päihteiden raskaudenaikainen käyttö oli yleisempää kuin tässä tutkimuksessa tuli ilmi.

Huumeidenkäyttäjien osalta epäluotettavuutta aineistoon voi tuoda myös hoitoon sitoutuminen, kuten määrättyjen psyykenlääkkeiden käyttö oikealla tavalla tai perussairauksien lääkehoitoon sitoutuminen. Tämäkin virhelähde on aina olemassa, mutta voidaan olettaa, että koska tutkittavien ryhmässä esiintyi jo lähtökohtaisesti lääkkeiden väärinkäyttöä, epävarmuus liittyen lääkkeiden oikeanlaiseen käyttöön on suurentunut. Toisaalta mikään yksittäinen lääkeaine tai perussairaus ei noussut pitkää hoitoa merkitsevästi selittäväksi tekijäksi, joten merkittävää virhettä pääasiallisiin tuloksiin tuskin tätä kautta tuli.

4.2.4 Tutkimusmenetelmät

Vahvuutena aineiston analysoinnissa voidaan tässäkin pitää systemaattisuutta: kaikki muuttujat käytiin läpi samoilla tilanteeseen sopivilla tilastollisilla testeillä, eikä suunnitelmasta poikkeavia tarkasteluja tehty.

Tutkimusasetelma oli muodostettu tavoitteena hakea yksittäisiä pitkää hoitoa selittäviä tekijöitä. Tämä jättää tietoaukon esimerkiksi muuttujien yhteisvaikutusten osalta. Samoin, koska yksittäisten muuttujien osalta oli tarkoitus löytää alaryhmien väliltä eroavia tuloksia, pienen otoskoon muuttujat karsiutuivat herkästi pois. Tätä pyrittiin vähentämään luomalla yhteismuuttujia.

4.3 Johtopäätökset ja tutkimuksen merkitys

Äidin raskaudenaikaisen huumeidenkäytön tai opioidikorvaushoidon vuoksi huumausaineille altistuneita lapsia syntyy Tampereen alueella vuosittain useita, ja on tärkeää, että vieroitusoireita saavat vastasyntyneet voidaan hoitaa mahdollisimman tehokkaasti.

Tämän tutkimuksen kautta saatiin tietoa osittain jo tiedossa olleista vieroitusoireita saavien vastasyntyneiden erityispiirteistä; yleistä on sikiöaikainen altistuminen äidin opioidikorvaushoidolle, muulle päihteidenkäytölle ja äidin C-hepatiittipositiivisuus. Lisäksi näytti siltä, että ensisynnyttäjien lapset tarvitsivat vähemmän pitkää hoitoa kuin

uudelleensynnyttäjien lapset. Kaikki pitkää hoitoa tarvinneet lapset saivat morfiinia vieroitusoireiden hoitoon. Synnynnäiset epämuodostumat tai kromosomipoikkeavuudet olivat näillä lapsilla suhteellisen yleisiä, joskin yleisin niistä oli sydämen eteisväliseinän avoin soikea aukko, jota voidaan vastasyntyneellä pitää vielä normaalilöydöksenä.

5. LÄHTEET

1. Kocherlakota P. Neonatal abstinence syndrome. *Pediatrics*. 2014;134(2). doi:10.1542/peds.2013-3524
2. Käypä hoito -työryhmä Huumeongelmaisen hoito. Finneganin lomake. Käypä hoito -suositus. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim. www.käypähoito.fi. Published 2018. Accessed December 13, 2021. www.käypähoito.fi
3. Hytinantti T, Kahila H, Renlund M, Anna-Liisa J, Halmesmäki E, Kivitie-Kallio S. Neonatal outcome of 58 infants exposed to maternal buprenorphine in utero. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. 2008;97(8):1040-1044. doi:10.1111/j.1651-2227.2008.00838.x
4. Cheong-See F, Schuit E, Arroyo-Manzano D, et al. Prospective risk of stillbirth and neonatal complications in twin pregnancies: Systematic review and meta-analysis. *BMJ (Online)*. 2016;354. doi:10.1136/bmj.i4353
5. Klemetti R, Gissler M, Sainio S, Hemminki E. At what age does the risk for adverse maternal and infant outcomes increase? Nationwide register-based study on first births in Finland in 2005–2014. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*. 2016;95(12):1368-1375. doi:10.1111/aogs.13020
6. Watterberg KL, Aucott S, Benitz WE, et al. The apgar score. *Pediatrics*. 2015;136(4):819-822. doi:10.1542/peds.2015-2651
7. Ahn ES, Jung MS, Lee YK, Ko SY, Shin SM, Hahn MH. Neonatal clavicular fracture: Recent 10 year study. *Pediatrics International*. 2015;57(1):60-63. doi:10.1111/ped.12497
8. Alakbarzade V, Keteepe-Arachi T, Karsan N, Ray R, Pereira AC. Patent foramen ovale. *Practical Neurology*. 2020;20(3):225-233. doi:10.1136/practneurol-2019-002450
9. Lind JN, Interrante JD, Ailes EC, et al. *Maternal Use of Opioids During Pregnancy and Congenital Malformations: A Systematic Review*. Vol 139.; 2017. http://publications.aap.org/pediatrics/article-pdf/139/6/e20164131/1064360/peds_20164131.pdf
10. THL/SVT Tilastoraportti 36/2021. *Synnynnäiset Epämuodostumat 2018*. Accessed April 20, 2022. https://urn.fi/URN:NBN:fi-fe2021102652255
11. Link HM, Jones H, Miller L, Kaltenbach K, Seligman N. Buprenorphine-naloxone use in pregnancy: a systematic review and metaanalysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology MFM*. 2020;2(3). doi:10.1016/j.ajogmf.2020.100179
12. Lin L, Lu C, Chen W, Li C, Guo VY. Parity and the risks of adverse birth outcomes: a retrospective study among Chinese. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2021;21(1). doi:10.1186/s12884-021-03718-4
13. Schimmel MS, Bromiker R, Hammerman C, et al. The effects of maternal age and parity on maternal and neonatal outcome. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2015;291(4):793-798. doi:10.1007/s00404-014-3469-0

14. Kraft WK, Adeniyi-Jones SC, Chervoneva I, et al. Buprenorphine for the Treatment of the Neonatal Abstinence Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(24):2341-2348. doi:10.1056/nejmoa1614835
15. Disher T, Gullickson C, Singh B, et al. Pharmacological Treatments for Neonatal Abstinence Syndrome: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Pediatrics*. 2019;173(3):234-243. doi:10.1001/jamapediatrics.2018.5044
16. Jones HE, Kaltenbach K, Heil SH, et al. *Neonatal Abstinence Syndrome after Methadone or Buprenorphine Exposure*. Vol 363.; 2010.
17. Bhatt P, Umscheid J, Parmar N, et al. Predictors of Length of Stay and Cost of Hospitalization of Neonatal Abstinence Syndrome in the United States. *Cureus*. Published online July 8, 2021. doi:10.7759/cureus.16248

6. LIITTEET

Taulukko 3. Tutkimusaineiston ja vertailuaineistojen päämuuttujat.

	N	Tutkimusaineisto	Karsitut (n = 90)	p-arvo	Kaksoset (n = 4)
Hoitopäivät (vrk)	92	25,6 (1,1–76,2)	17,6 (1,0–92,0)	**0,002**	27,0
Sukupuoli (nainen / mies)	92	45 (48,9 %) / 47 (51,1 %)	31 (36,5 %) / 54 (63,5 %) (n = 85)	0,082	0 (0 %) / 4 (100 %)
Äidin ikä (v)	92	28,5 (19–39)	28,5 (17–41)	0,951	34,0
Äidin ikä ≥ 35	92	10 (10,9 %)	14 (16,7 %)	0,277	2 (50 %)
Tupakointi läpi raskauden	88	76 (86,4 %)	43 (50,6 %)	**< 0,001**	2 (50 %)
Alkoholinkäyttö raskausaikana	84	19 (22,6 %)	4 (4,9 %)	**< 0,001**	2 (50 %)
Gestaatioikä syntyessä (vkoa)	92	39,5 (34,6–42,3)	38,1 (23,9–42,0) (n = 85)	**< 0,001**	34,8
Ennenaikaisina (ennen rv 37) syntyneet	92	7 (7,9 %)	20 (23,5 %)	**0,003**	2 (50 %)
Syntymäpaino (g)	91	3209 (1465–4420)	3115 (680–4770) (n = 85)	0,362	2298
Syntymäpituus (cm)	91	49,0 (41,0–54,5)	48,2 (28,7–56,0) (n = 85)	0,108	44,0
Päänympärys (cm)	91	34,2 (30,0–38,0)	33,8 (21,6–39,5) (n = 83)	0,288	31,8
Hepatiitti c	92	64 (69,6 %)	7 (8,2 %)	**< 0,001**	2 (50 %)
Morfiini	92	68 (73,9 %)	38 (42,2 %)	**< 0,001**	3 (75 %)

Alatiesynnytys	91	74 (81,3 %)	57 (67,1 %) (n = 85)	**0,030**	2 (50 %)
Apgar 1 min < 7 p.	92	4 (4,3 %)	15 (17,9 %) (n = 83)	**0,004**	0 (0 %)
Apgar 5 min < 7 p.	92	2 (2,2 %)	18 (21,4 %) (n = 83)	**< 0,001**	0 (0 %)

Jatkuvien muuttujien osalta on ilmoitettu keskiarvo sekä vaihteluväli. Kategoristen muuttujien osalta ilmoitettu n (%). Kaksosten ilmoitettu otoskoko on lasten lukumäärä, joten yksi äiti on edustettuna kahdesti. P-arvo on tilastollisen testin tulos tutkimusaineiston ja aineistosta karsittujen (pl. kaksoset) väliltä.

Taulukko 4. Äidin taustatiedot, perussairaudet ja lääkitykset

	Alakvartiili (n = 23)	**Kvartiiliväli (n = 46)**	**Yläkvartiili (n = 23)**	**p-arvo (1)**	**p-arvo (2)**
Äidin ikä (keskiarvo)	26,9	28,5	30,3	0,064	0,053
- < 20, n (%)	0 (0)	3 (6,5)	0 (0)	-	-
≥ 35, n (%)	2 (8,7)	6 (13,0)	2 (8,7)	0,668	0,873
Ensisynnyttäjiä, n (%)	14 (60,9)	28 (60,9)	8 (34,8)	0,094	**0,030**
Tupakointi läpi raskauden, n (%)	17 (81,0)	40 (90,9)	19 (82,6)	0,102	0,113
Alkoholinkäyttö raskauden aikana, n (%)	6 (31,6)	7 (16,3)	6 (27,3)	0,334	0,562
Huumeidenkäyttö läpi raskauden, n (%)	11 (57,9)	22 (50,0)	13 (65,0)	0,865	0,573
Str. Agalactiae -näyte postiivinen, n (%)	4 (26,7)	2 (5,1)	1 (6,3)	0,067	1,000
C-hepatiitti, n (%)	15 (71,4)	32 (71,1)	17 (73,9)	0,969	1,000
Buprenorfiini-korvaushoito, n (%)	15 (65,2)	35 (76,1)	20 (87,0)	0,225	0,158
Oksatsepaami, n (%)	11 (47,8)	13 (28,3)	9 (39,1)	0,285	0,707
Jokin ssri-lääke, n (%)	1 (4,3)	7 (15,2)	2 (8,7)	0,468	1,000
Yli 1 mieliala- tai pkv-lääke, n (%)	6 (26,1)	9 (19,6)	7 (30,4)	0,661	0,397
Ei yhtään mieliala- tai pkv-lääkettä, n (%)	8 (34,8)	22 (47,8)	9 (39,1)	0,548	0,715
Masennus, ahdistuneisuushäiriö tai paniikkihäiriö, n (%)	10 (43,5)	18 (39,1)	10 (43,5)	0,925	0,807
Raskausajan diabetes, n (%)	1 (5,0)	7 (15,6)	3 (13,0)	0,632	1,000

p-arvo (1) on kaikkien ryhmien (alakvartiili, kvartiiliväli ja yläkvartiili) välisen tarkastelun tulos
p-arvo (2) on yläkvartiilin ja muun aineiston välisen tarkastelun tulos

Kaikkien muuttujien osalta otoskoko ei ollut 92 (taulukko 2), jolloin ilmoitetut prosenttiosuudet on laskettu niistä ryhmään kuuluvista, joilta tieto kyseisen muuttujan osalta oli saatavilla.

Taulukko 5. Raskauden ja synnytyksen tiedot

	Alakvartiili (n = 23)	**Kvartiiliväli (n = 46)**	**Yläkvartiili (n = 23)**	**p-arvo (1)**	**p-arvo (2)**
Gestaatioikä syntyessä (ka, vkoa)	38,82	39,96	39,40	**0,031**	0,667
- Ennenaikaisina (ennen rv 37) syntyneet, n (%)	2 (8,7)	4 (8,7)	2 (8,7)	1,000	1,000
Alatiesynnytys, n (%)	17 (73,9)	38 (84,4)	19 (82,6)	0,604	1,000
Synnytyksen aikainen lääkitys					
- Oksikodoni, n (%)	2 (13,3)	6 (14,3)	4 (21,1)	0,837	0,481
- Buprenorfiini, n (%)	2 (13,3)	2 (4,8)	2 (10,5)	0,453	0,636
- Oksatsepaami, n (%)	1 (6,7)	3 (7,1)	1 (5,3)	1,000	1,000

Taulukko 6. Vastasyntyneen tiedot ja diagnoosit.

	Alakvartiili (n = 23)	**Kvartiiliväli (n = 46)**	**Yläkvartiili (n = 23)**	**p-arvo (1)**	**p-arvo (2)**
Syntymäpaino (ka, g)	3106	3274	3178	0,437	0,743
- Paino < 2500 g, n (%)	2 (9,1)	5 (10,9)	2 (8,7)	1,000	1,000
Syntymäpituus (ka, cm)	48,8	49,4	48,4	0,234	0,149
Päänympärys (ka, cm)	34,0	34,2	34,3	0,810	0,638
Sukupuoli (tytöt / pojat), n (%)	11 (47,8) / 12 (52,2)	21 (45,7) / 25 (54,3)	13 (56,5) / 10 (43,5)	0,735	0,474
Apgarin pisteet < 7					
- 1 min, n (%)	1 (4,3)	2 (4,3)	1 (4,3)	1,000	1,000
- 5 min, n (%)	1 (4,3)	1 (2,2)	0 (0)	1,000	1,000
Lapsi saanut morfiinia, n (%)	3 (13,0)	42 (91,3)	23 (100,0)	**< 0,001**	**0,001**
P05: hidas kasvu (n = 7), n (%)	2 (8,7)	2 (4,3)	3 (13,0)	0,448	0,375
P13.4: solisluun murtuma (n = 5), n (%)	0 (0)	1 (2,2)	4 (17,4)	**0,026**	**0,013**
P22: hengitysvaikeus (n = 7), n (%)	1 (4,3)	3 (6,5)	3 (13,0)	0,590	0,361
P25.1: ilmarinta (n = 4), n (%)	1 (4,3)	1 (2,2)	2 (8,7)	0,554	0,259
P59: keltaisuus (n = 10), n (%)	3 (13,0)	5 (10,9)	2 (8,7)	1,000	1,000
Q-koodit: synn. Epäm. (n = 12)	1 (4,3)	4 (8,7)	7 (30,4)	**0,015**	**0,009**

Taulukko 7. Mekoniumtutkimuksen tulokset.

Lääkeaine	**Alakvartiili (n = 10)**	**Kvartiiliväli (n = 28)**	**Yläkvartiili (n = 19)**	**P-arvo (1)**	**P-arvo (2)**
Buprenorfiini, n (%)	6 (60,0)	24 (85,7)	17 (89,5)	0,149	0,469
Oksikodoni, n (%)	2 (20,0)	4 (14,3)	6 (31,6)	0,387	0,187
Diatsepaami, n (%)	1 (10,0)	6 (21,4)	5 (26,3)	0,632	0,509
Oksatsepaami, n (%)	2 (20,0)	5 (17,9)	3 (15,8)	1,000	1,000
Nikotiini, n (%)	5 (50,0)	22 (78,6)	10 (52,6)	0,100	0,240
Naloksoni, n (%)	0 (0)	1 (3,6)	4 (21,1)	0,105	**0,038**
Morfiini, n (%)	1 (10,0)	2 (7,1)	3 (15,8)	0,738	0,389
Thc, amfetamiini tai metamfetamiini, n (%)	2 (20,0)	3 (10,7)	4 (21,1)	0,551	0,463

Taulukko 8. Pitkää hoitoaikaa selittävät tilastollisesti merkitsevät muuttujat logistisessa regressioanalyysissä.

Muuttuja	**OR**	**p-arvo**	**95 %:n lv**
Syntymään liittyvä solisluun murtuma (P13.4)	14,316	0,020	1,510–135,764
Synnynnäinen epämuodostuma tai kromosomipoikkeavuus (Q00–Q99)	5,600	0,008	1,570–19,974
Mekoniumin naloksonilöydös	9,867	0,048	1,017–95,690
Ensisynnyttäjyys	0,343	0,033	0,128–0,918