

ANTENATAALISTEROIDIEN JA ENNENAIKAISUUDEN  
VAIKUTUS LAPSEN SUKUPUOLEN MUKAISEEN KÄYT-  
TÄYTYMISEEN

Gender related Behavior in children: effect of antenatal steroids  
and prematurity

Tiia Ruuti  
Opinnäytetyö  
Lääketieteen koulutusohjelma  
Itä-Suomen yliopisto  
Kuopion yliopistollinen sairaala,  
lastenkliniikka  
Huhtikuu 2012

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO

Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen koulutusohjelma

Ruuti, Tiia: Antenataalisteroidien ja ennenaikaisuuden vaikutus lapsen sukupuolen mukaiseen käyttäytymiseen

Opinnäytetyö, 33 sivua ja 1 liite (2 sivua)

Ohjaajat: Ulla Sankilampi, neonatologian erikoislääkäri ja Annamarja Lamminmäki, syöpätauteihin erikoistuva lääkäri

Huhtikuu 2012

Avainsanat: antenataalinen glukokortikoidi, antenataalisteroidi, beetametasoni, ennenaikainen synnytys, keskonen, sukupuolen mukainen käyttäytyminen, sukupuolen mukainen kehitys

Suomessa syntyy vuosittain noin 3500 lasta keskosena eli ennen raskausviikkoa 37+0. Ennenaikaisen synnytyksen uhatessa alle 35. raskausviikolla pyritään odottavalle äidille antamaan antenataalinen glukokortikoidihoito, jonka on tutkimuksissa todettu parantavan keskosena syntyvän lapsen ennustetta. Hoitoon liittyvien haittavaikutusten on arvioitu olevan vähäisempiä kuin siitä saatavan hyödyn.

Tämän opinnäytetyön tarkoituksena oli selvittää, onko antenataalisesti annetulla glukokortikoidihoidolla vaikutusta lapsen sukupuolen mukaiseen käyttäytymiseen varhaislapsuudessa. Tutkimukseen pyydettiin mukaan kaikki Kuopion yliopistollisessa sairaalassa vuosina 2002–2010 syntyneet lapset, jotka ovat sikiöaikana altistuneet antenataalisteroidihoidolle. Heille pyrittiin löytämään iän, sukupuolen ja gestaatioiän suhteen kaltaistetut altistumattomat verrokkit. Tutkimukseen valikoitui kaikkiaan 1140 lasta, joista antenataalisteroidihoitoa oli saanut 624 lasta ja hoidolle altistumattomia verrokkilapsia oli 516. Sukupuolen mukaista käyttäytymistä mitattiin Pre-School Activities Inventory -kyselyn (PSAI) suomenkielisellä versiolla. Tutkimus suoritettiin kirjekyselytutkimuksena.

Analyseissä vertailtiin antenataalisen glukokortikoidihoidon saaneiden lasten PSAI-pisteitä verrokkilasten pisteisiin. Tutkimuksessa ei havaittu merkittävää tilastollista eroa tapausten ja verrokkien pisteiden välillä eri-ikäryhmissä. Ennen raskausviikkoa 32. syntyneitä poikia myöhemmillä raskausviikoilla syntyneisiin poikiin verrattaessa havaittiin, että näiden poikien PSAI-pisteet olivat matalammat kuin myöhemmin syntyneillä pojilla. Tämä osoittaa, että myöhemmillä raskausviikoilla syntyneiden poikien käytös on maskuliinisempaa kuin alle 32. raskausviikoilla syntyneiden poikien. Tyttöillä vastaavaa keskosuuden vaikutusta ei havaittu.

Analyseissä ei huomioitu kaikkia tutkimustulokseen vaikuttavia tekijöitä, kuten sisarusten ja päivähoitomuodon vaikutuksia lapsen sukupuolen mukaiseen käytökseen. Kuitenkaan tämän tutkimustuloksen mukaan antenataalista glukokortikoidihoitoa ei tule rajoittaa mahdollisten sukupuolen mukaiseen kehitykseen kohdistuvien haittavaikutusten pelossa.

## Sisällys

1 Johdanto.....	4
2 Antenataalinen glukokortikoidihoito.....	5
2.1 Hoitosuositus ja hoidon toteutus Suomessa.....	5
2.2 Glukokortikoidien vaikutukset sikiöön ja vastasyntyneeseen.....	6
2.3 Beetametasonin farmakokineettiset ja farmakodynaamiset ominaisuudet.....	8
2.4 Vaikutukset HPA-akselin toimintaan ja aromataasiin .....	9
3 Sukupuolen mukainen kehitys .....	13
4 Tutkimushypoteesi ja kysymyksenasettelu .....	16
5 Aineisto ja menetelmät.....	17
5.1 Aineiston keräys.....	17
5.2 PSAI.....	18
5.3 Tilastomenetelmät.....	18
6 Tulokset.....	19
6.1 Saadut vastaukset ja tutkimukseen mukaan valitut .....	19
6.2 Lääkkeen annon ja syntymän välinen aika .....	20
6.3 Sukupuolen ja antenataalisteroidin vaikutus PSAI-tulokseen .....	21
6.4 Vastausiän ja antenataalisteroidin vaikutus PSAI-tulokseen .....	22
6.5 Keskosuuden ja antenataalisteroidin vaikutus PSAI-tulokseen.....	25
7 Pohdinta .....	28
8 Johtopäätökset.....	31
Lähteet.....	32
Liitteet.....	34
Liite 1. PSAI-kysely.....	34

# 1 Johdanto

Suomessa syntyy vuosittain noin 60 000 lasta. Keskosiksi kutsutaan lapsia, jotka syntyvät ennen raskausviikkoa 37+0, kun normaalisti raskauden kesto on noin 40 viikkoa. Pikkukeskosilla tarkoitetaan lapsia, joiden syntymäpaino on alle 1501 g tai jotka syntyvät ennen 32+0 raskausviikkoa. Vuonna 2010 Suomessa 5,8 % (3568 lasta) lapsista syntyi alle 37+0 raskausviikolla ja 0,9 % (560 lasta) pikkukeskosena (Perinataalitulasto 2011).

Ennenaikainen synnytys voi johtua hyvin monenlaisista syistä. Esimerkiksi äidin hankalan raskausmyrkytyksen vuoksi raskaus joudutaan purkamaan suunnitellusti ennen laskettua aikaa, mikäli äidin terveys on uhattuna. Ennenaikaisen synnytyksen uhan ilmetessä pyritään synnytystä estämään, mikäli äidin ja sikiön vointi sen sallii. Syntyvän lapsen kannalta on monissa tilanteissa edullisinta kasvaa kohdun sisällä mahdollisimman lähelle täysiaikaista raskautta. Ennenaikaisen synnytyksen uhatessa on käytäntönä antaa äidille synteettistä glukokortikoidia. Glukokortikoidilla voidaan kypsyttää ennenaikaisena syntyvän lapsen keuhkoja ja muita elimiä ja helpottaa näin sopeutumista kohdun ulkopuoliseen elämään. Nykyisen keskosten tehohoidon avulla pystytään hoitamaan yhä pienempinä syntyneitä lapsia, ja hoidon tulokset ja lasten ennuste ovat merkittävästi parantuneet viime vuosikymmeninä.

Antenataalisteroidin hyödyt keskosten ennusteen parantumisessa ovat kiistattomat, mutta niiden pitkäaikaisvaikutuksista on varsin vähän ja vaihtelevaa tietoa. Nykytiedon mukaan on mahdollista, että antenataalisteroidi voi vaikuttaa myös esimerkiksi sukupuolen mukaiseen kehitykseen. Tämän opinnäytetyön tavoitteena oli selvittää, onko ennenaikaisuuden uhatessa annetulla antenataalisteroidilla vaikutusta syntyvän lapsen sukupuolen mukaiseen käyttäytymiseen varhaislapsuudessa.

## 2 Antenataalinen glukokortikoidihoito

### 2.1. Hoitosuositus ja hoidon toteutus Suomessa

Tutkimusten mukaan antenataalinen eli synnytystä edeltävä glukokortikoidihoito parantaa ennen 34. raskausviikkoa syntyvän lapsen ennustetta ja vähentää kuolleisuutta. Suomessa hoito on vakiinnut-tanut asemansa 1990-luvulla. Vuosina 2005–2006 keskimäärin 85 % ennen raskausviikkoa 32+0 synnyttäneistä äideistä sai glukokortikoidihoidon ennen lapsen syntymää. Joissakin sairaaloissa tämä luku on ollut jopa 90 % (Käypä hoito -suositus 2009). Suomessa siis vain harvat pienet kesko-set syntyvät ilman edeltävää antenataalista glukokortikoidihoitoa.

Suomalaisen lääkäriseura Duodecimin ja Suomalaisen Perinatologisen seuran laatiman Käypä hoito -suosituksen mukaan antenataalinen glukokortikoidihoito on suositeltavaa ennenaikaisen synnytyk-sen uhatessa raskauden kestänyä 24+0–34+6 viikkoa. Ennen raskausviikkoa 22+0 tapahtuva synny-tys luokitellaan keskenmenoksi. Tuoreen tutkimuksen mukaan myös alle 24. viikolla annettu an-tenataalisteroidi parantaa syntyneen keskosen ennustetta (Carlo ym. 2011). Paras hoitoajankohta on 1–7 vrk ennen synnytystä, jolloin hoidosta saadaan lapsen kannalta paras hyöty. Hoidon on kuiten-kin todettu vähentävän neonataalikuolleisuutta, vaikka ensimmäisen glukokortikoidiannoksen ja syntymän välillä olisi alle 24 tuntia (Roberts ja Dalziel 2010). Antenataalisteroidin kerta-annoksen suotuisa vaikutus ei ole merkittävä, mikäli ennenaikainen synnytys tapahtuu yli 7 vrk äidin lääkkeen annosta.

Antenataalista glukokortikoidihoitoa suositellaan myös ennenaikaisen lapsivedenmenon sekä pre-eklampsian eli raskausmyrkytyksen yhteydessä, monisikiöraskauksissa ja äidin sairastaessa diabe-testa. Erityistilanteissa on olemassa suosituksia antaa glukokortikoidihoitoa myös raskauden kestä-nyä yli 34+6 raskausviikkoa. Viikoittaista uusintahoittoa ei suositella, koska on todennäköistä, että haittavaikutukset lisääntyisivät. Hoito suositellaan toteutettavaksi antamalla ennenaikaisen synny-tyksen uhatessa odottavalle äidille beetametasonia 12 mg kahdesti 24 tunnin välein lihakseen pistet-tyinä (Käypä hoito -suositus 2009).

Osa antenataalisen glukokortikoidihoidon saaneista äideistä synnyttää lopulta vasta raskauden olles-sa täysiaikainen eli raskauden keston ollessa vähintään 37 raskausviikkoa. Näiden äitien vastasyn-tyneet ovat altistuneet antenataalisteroidin vaikutuksille, mutta eivät tarvitse hoidosta saatavia, kes-

kosena syntyville tärkeitä hyviä vaikutuksia. Nykykäsityksen mukaan hoidosta aiheutuvat haittavaikutukset ovat kuitenkin vähäisiä verrattuna hoidosta saatavaan hyötyyn, mikäli lapsi syntyisi keskosena.

## **2.2 Glukokortikoidien vaikutukset sikiöön ja vastasyntyneeseen**

Lisämunuaiskuori tuottaa kortisolia, joka on elimistön oma, luonnollinen glukokortikoidi. Synteettiset glukokortikoidit ovat elimistössä kortisolin kaltaisesti toimivia valmisteita. Glukokortikoidit säätelevät elimistössä monia fysiologisia prosesseja, kuten sydämen ja verenkierron toimintaa, sekä erilaisia neurobiologisia ja immunologisia toimintoja. Lisäksi glukokortikoidit vaikuttavat esimerkiksi rasva-, proteiini- ja hiilihydraattiainevaihduntaan. Sikiönkehityksessä glukokortikoideilla on tärkeitä tehtäviä mm. keuhkojen kehityksessä, jossa kortisoli stimuloi surfaktantin tuotantoa. Surfactantti puolestaan valmistaa sikiön keuhkot kohdun ulkopuolista elämää varten.

Glukokortikoidihoidon vaikutuksia sikiöön ja vastasyntyneeseen on tutkittu 1970-luvulta lähtien. Antenataalisen glukokortikoidihoidon on todettu vähentävän ennen raskausviikkoa 34+0 syntyneiden keskosten neonataalikuolleisuutta. Lisäksi hoito vähentää hengitysvaikeusoireytymän (RDS, respiratory distress syndrome) ilmaantuvuutta sekä neonataalivaiheen muuta sairastavuutta, kuten aivoverenvuotoja ja nekrotisoivaa enterokoliittia ennen 34+0 raskausviikkoa syntyvillä lapsilla. Keskosien kroonista keuhkosairautta antenataalinen glukokortikoidihoito ei todennäköisesti vähennä. Hoito ei myöskään lisää neonataalivaiheen infektioita (Käypä hoito -suositus 2009; Roberts ja Dalziel 2010).

Antenataalisesta glukokortikoidihoidosta aiheutuvia haittavaikutuksia pidetään selvästi pienempänä kuin hoidosta saatavaa hyötyä. Antenataalisteroidilla on myös keuhkojen ulkopuolisia vaikutuksia, joista osa on haitallisia äidille tai sikiölle. Yleisimpiä haittavaikutuksia ovat ohimenevästi heikentyvä glukoositasapaino aiemmin terveellä äidillä ja sekä sikiön lyhytaikainen liikkeiden vähentyminen (Käypä hoito -suositus 2009, Mulder ym. 2009). Diabeetikkoäidillä glukokortikoidihoito saattaa vaikuttaa glukoositasapainoon usean päivän ajan. Myös haittavaikutuksia sikiön kardiovaskulaarisysteemiin, hypotalamus–aivolisäke–lisämunuaiskuori-akseliin (HPA-akseli) ja aivoihin on tutkimuksissa tullut esille (Mulder ym. 2009). Muita todettuja mahdollisia haittavaikutuksia ovat istukan hidastunut kasvu, varsinkin jos glukokortikoidihoitoja on annettu toistuvasti. Toistuville glukokortikoidihoidoille altistuneilla sikiöillä on myös kohdunsisäisen kasvun todettu hidastuneen. Sikiön bioprofiilissa (sikiön voinnin tarkastelu ultraäänen ja virtausmittausten avulla) on havaittu tilapäistä

huonontumista, mm. hengitysliikkeiden ja sikiön vartalon liikkeiden vähentymistä. Muutoksia on havaittu lisäksi myös sikiön sydänäänikäyrässä eli ktg-käyrässä. Bioprofiilin huonontumisesta huolimatta napanuoran tai aivojen verenvirtauksessa ei vastaavaa huonontumista ole havaittu, kun virtauksia verrattiin ennen lääkkeen antoa otettuihin mittauksiin. Hoidon ei ole todettu lisäävän sikiön kuolemanvaaraa (Käypä hoito -suositus 2009).

Yhdysvaltalaisessa tutkimuksessa tarkasteltiin ennen syntymää annetun glukokortikoidihoidon vaikutusta syntymäpainoon. Tutkimuksessa oli mukana 105 täysiaikaisena syntynyttä lasta, joista 30 lasta oli saanut glukokortikoidihoidon ennen aikaisen synnytyksen uhatessa, sekä 60 verrokkia ja 15 lasta, joita oli uhannut ennen aikainen synnytys, mutta jotka eivät olleet saaneet glukokortikoidihoitoa. Glukokortikoidia saaneiden lasten koko arvioitiin ennen hoitoa 2D-ultraäänellä. Syntymän jälkeen lapset mitattiin. Tutkimuksessa todettiin pituuden, painon ja päänympäryksen olevan keskimäärin pienempi glukokortikoideja saaneilla lapsilla kuin verrokeilla (Davis ym. 2009).

Aiempien tutkimusten mukaan syntymää edeltävällä glukokortikoidihoidolla ei näyttäisi olevan merkittäviä lapsuuteen tai aikuisuuteen ulottuvia haittavaikutuksia kasvuun, kehitykseen tai koulu-menestykseen, vaikka hoitokeroja olisi ollut enemmän kuin yksi. Hyvin pienten keskosten osalta tiedot uusintahoidojen vaikutuksista ovat puutteellisia. Antenataalinen glukokortikoidihoito voi kuitenkin olla aikuisiän poikkeavan sokerinsiedon riskitekijä (Käypä hoito -suositus 2009).

Hollantilaisessa tutkimuksessa seurattiin kaksikymmentä vuotta antenataalisen glukokortikoidihoidon saaneita lapsia ja verrokkiryhmää (Dessens ym. 2000). Aineisto koostui 61 antenataalisteroidille altistuneesta lapsesta ja 58 lumelääkettä saaneesta verrokista. Tutkimuksessa ei havaittu eroa ryhmien välillä sukupuolen mukaisessa kehityksessä, seksuaalisessa orientaatioissa, sukupuolelle tyypillisessä kognitiivisessa toiminnassa tai yleisessä terveydessä. Eroja ryhmien välillä ei myöskään todettu murrosiän kehityksessä tai kasvussa. Ainoat tutkimusryhmän tässä tutkimuksessa havaitsemat ryhmien väliset erot liittyivät kilpirauhasen kokoon. Tarkempia tutkimuksia kilpirauhasen osalta ei tutkimuksen yhteydessä tehty. Lisäksi antenataalisteroideja saaneilla todettiin systolisen verenpaineen olevan verrokkiryhmää matalampi, diastolisessa verenpaineessa eroa ei havaittu. Tutkimushetkellä tutkittavien ikä oli 20–22 vuotta (Dessens ym. 2000).

### 2.3 Beetametasonin farmakokineettiset ja farmakodynaamiset ominaisuudet

Synteettisten glukokortikoidien, kuten beetametasonin, vaikutuksia naisilla on tutkittu pääosin ei-raskaana olevilla, joten aivan tarkkaan ei pystytä sanomaan, kuinka raskauden aikaiset fysiologiset muutokset naisen elimistössä vaikuttavat synteettisten glukokortikoidien metaboliaan. On kuitenkin todettu beetametasonin puoliintumisajan olevan pidempi sikiön kuin äidin elimistössä (Tegethoff ym. 2009).

Lääkkeen pääsy sikiön elimistöön on edellytys sille, että siitä saadaan tavoitellut positiiviset vaikutukset. Toisaalta samalla sikiö altistuu myös lääkkeen haitoille, kun lääkeaine pääsee vaikuttamaan sikiön elimistöön.

Sikiön elimistö ja elinsysteemit reagoivat hyvin herkästi kohdunsisäisen ympäristön muutoksiin. Glukokortikoidien, kuten muidenkin lääkkeiden, istukan läpäisevyyteen vaikuttavat monenlaiset tekijät, esimerkiksi lääkkeen ja istukan sekä äidin ja sikiön erilaiset ominaisuudet. Synteettinen proteiiniin sitoutumaton glukokortikoidi, esimerkiksi beetametasoni, läpäisee istukan ja altistaa sikiön sen vaikutuksille. Istukan entsyymi, 11-beeta- hydroksisteroididehydrogenaasi 2, säätelee glukokortikoidien metaboliaa istukassa. Glukokortikoidien istukan läpäisevyys suurenee raskauden edetessä. Toisaalta myös sikiön albumiinin pitoisuus nousee raskauden edetessä, joten glukokortikoidin biologinen aktiivisuus osittain laskee niiden sitoutuessa sikiön plasmassa proteiiniin. Beetametasoni läpäisee sikiön veriaivoesteen paremmin kuin syntymän jälkeen, mikä altistaa kehittyvät aivot sen mahdollisille vaikutuksille. Beetametasonin vaikutuskohtia ovat esimerkiksi hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaiskuori (HPA) -akseli ja sen hormonituotanto (Tegethoff ym. 2009).

Beetametasonin puoliintumisaika plasmassa on selvästi pidempi kuin useimpien muiden synteettisten glukokortikoidien, jopa 6,5–9 tuntia. Biologisen aktiivisuuden kesto on vielä huomattavasti pidempi, 36–54 tuntia. Näin ollen beetametasoni luokitellaan kuuluvaksi pitkävaikutteisiin synteettisiin glukokortikoideihin. Glukokortikoidin biologinen aktiivisuus määräytyy osittain sen kyvystä sitoutua proteiinin kanssa. Ainoastaan sitoutumaton synteettinen glukokortikoidi on biologisesti aktiivista. Plasmassa beetametasoni sitoutuu pääosin albumiiniin, jonka kapasiteetti sitoa beetametasonia on korkea, mutta affiniteetti matala. Beetametasoni sitoutuu vain marginaalisesti glukokortikoidia sitovaan globuliiniin, toisin kuin lisämunuaiskuoren tuottama kortisoli. Noin 60 % beetametasonista sitoutuu plasman proteiineihin (Tegethoff ym. 2009). Koska glukokortikoidit eivät



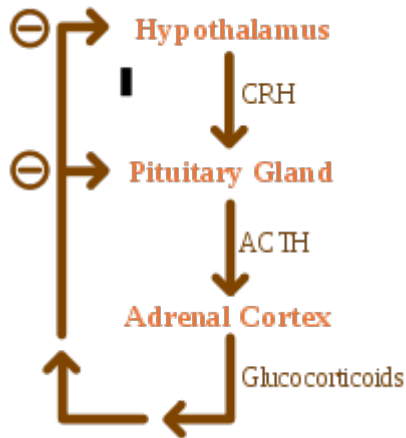
sitoudu plasmaan ja metaboloituvat istukassa vain marginaalisesti, on sikiöllä glukokortikoidin konsentraatio varsin korkea 2–3 tuntia lääkkeen annon jälkeen (Mulder ym. 2009).

#### **2.4. Vaikutukset HPA-akselin toimintaan ja aromataasiin**

HPA-akseli tuottaa lukuisia hormoneja ja vastaa osittain myös sukupuolihormonien tuotannosta. HPA-akselin rakenteiden kehitys alkaa alkionkehityksen varhaisvaiheessa. Hypotalamus, aivolisäke ja lisämunuaiset kasvavat ja kehittyvät nopeasti, jolloin steroidihormonien synteesi käynnistyy jo raskausviikoilla 8–10. Kortisolin tuotanto alkaa lisämunuaisista raskausviikkojen 10 ja 20 välillä. Muun muassa lisämunuaiset kykenevät muokkaamaan steroidihormonien synteessin lähtöaineena tarvittavaa kolesterolia asetaatista (Miller ja Auchus 2010). Kortisolin muokkaaminen kolesterolista alkaa kuitenkin vasta varsin myöhään, viimeisellä raskauskolmanneksella, jolloin kortisolin pitoisuus sikiöllä nousee nopeasti.

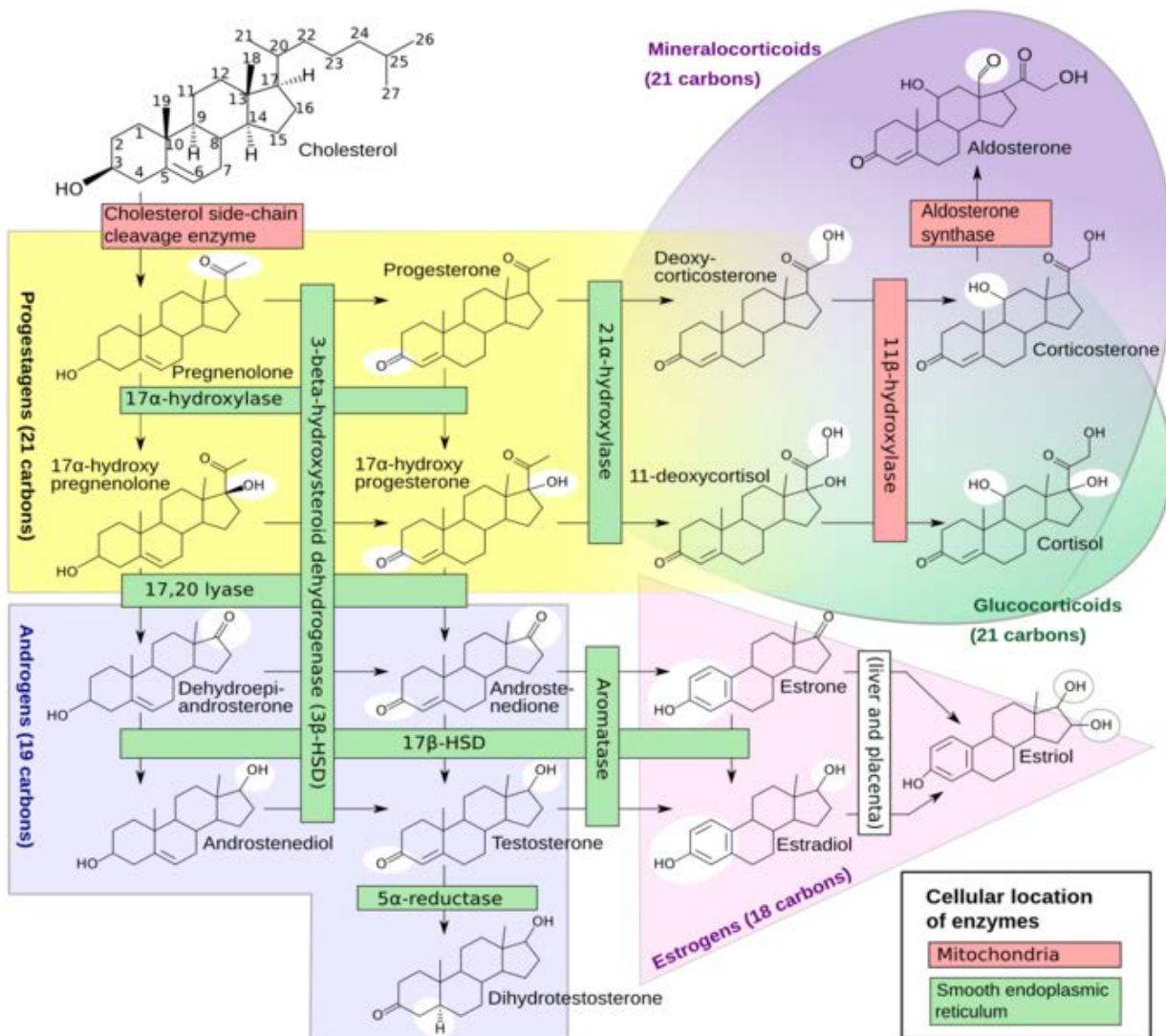
Ennenaikaisena syntyneillä lapsilla hormonaalinen säätely toimii syntymän jälkeen samalla tavalla kuin ennen syntymää kohdussa, kunnes lisämunuaiset ja säätelymekanismit kehittyvät. Raskauden aikana istukka on tärkein HPA-akselin toiminnan säätelijä. Täysiaikaisina syntyneillä lapsilla HPA-akselin toiminta on pian syntymän jälkeen samanlaista kuin aikuisellakin (Tegethoff ym. 2009).

Hypotalamus erittää kortikotropiinia vapauttavaa hormonia (CRH, corticotropin-releasing hormone), jonka vaikutuksesta aivolisäkkeen tuottamaa kortikotropiinia (ACTH) vapautuu verenkiertoon. Kortikotropiinin vaikutuksesta lisämunuaiskuorella muodostuvia hormoneita, glukokortikoideja, androgeeneja ja mineralokortikoideja, vapautuu verenkiertoon. HPA-akselin toimintaa ohjaa negatiivinen palautejärjestelmä (kuva 1), joka säätelee akselin hormonien tuotantoa. HPA-akselin tuottamat hormonit antavat hypotalamukseen ja aivolisäkkeeseen niiden toimintaa inhiboivia signaaleja, jolloin myös niiden tuottamien hormonien tuotanto vähenee.



KUVA 1. HPA-akselin negatiivinen palautejärjestelmä (Rosenbach 2008)

Glukokortikoidien ja mineralokortikoidien lisäksi lisämunuaiskuorelta vapautuu myös sukupuolihormonien esiasteita eli dehydroepiandrosteronia (DHEA) sekä dehydroepiandrosteronin sulfaattikonjugaattia (DHEAS). DHEA on steroidihormoni, joka toimii ikään kuin raaka-aineena muille hormoneille, kuten testosteronille ja estrogeenille. DHEA:a tuotetaan lisämunuaiskuoren lisäksi pieniä määriä myös munasarjoissa ja kiveksissä. Testosteronin ja luontaisten estrogeenien muodostukseen elimistö tarvitsee kolesterolia. Luonnollisia estrogeeneja ovat estradioli, estroni sekä estrioli. Estradiolin muodostuminen tapahtuu elimistössä testosteronin kautta. CYP19-entsyymin vaikutuksesta testosteroni aromatisoituu estradioliksi. Myös aivoissa tapahtuu estradiolin muodostumista testosteronista, mikä on tärkeä tekijä maskuliinistyyppistä käyttäytymistä säätelevien neuronijärjestelmien kehittämisessä ja aktivoitumisessa. (Kuva 2)



KUVA 2: Steroidihormonien synteesi (Richfield ja Häggström 2009)

Synteettiset glukokortikoidit lamaavat ohimenevästi sekä äidin että sikiön ja joissakin tapauksissa vastasyntyneen lapsen HPA-akselin toimintaa. Lamaavat vaikutukset saattavat osittain riippua glukokortikoidialtistuksen kokonaismäärästä sekä altistusajasta. Äidin HPA-akselin toiminnan on todettu palaavan normaalitasolle noin viikossa. Lapsella puolestaan toiminta palautuu normaalitasolle kahdessa viikossa syntymän jälkeen (Tegethoff ym. 2009). Glukokortikoideille altistuneilla sikiöillä on todettu kortisolitasojen olevan huomattavan matalia, jopa vain noin 10 % terveiden, altistumattomien sikiöiden tasosta. HPA-akselin lamaantuessa myös sukupuolihormonien esiasteiden, DHEA:n ja DHEAS:n tuotanto vähenee, mikä puolestaan vähentää muiden sukupuolihormonien tuotantoa raaka-aineen puuttuessa.

Antenataalisteroidin on todettu vaikuttavan HPA-akselin lisäksi myös istukan aromataasin (CYP19) tuotantoon (Paakki ym. 2000). Entsyymimäärän pienentyessä myös estrogeenin muodostus testosteronista vähenee. Antenataalisen steroidin vaikutuksista aivojen aromataasin tuotantoon ei ole vielä tutkimustietoa, mutta analogisesti istukan kanssa, saattaa antenataalisteroidihoidolla olla vaikutusta myös sikiön sukupuolihormonien tuotantoon, testosteroni- ja estrogeenituotannon tasapainoon sekä sukupuolen mukaiseen kehitykseen.

Suomalaisessa Paakin ja kumppaneiden (Paakki ym. 2000) tutkimuksessa tarkasteltiin antenataalisen glukokortikoidin vaikutuksia istukan ksenobiootteihin sekä steroideja metaboloiviin entsyymeihin. Tutkimuksessa todettiin steroidia saaneilla merkittävää laskua istukan aromataasin aktiivisuudessa sekä istukan CYP19 mRNA:n määrässä. CYP-entsyymien kvalitatiivinen ja kvantitatiivinen kapasiteetti vaihtelee gestaatioiän ja äidin terveydentilan mukaan. Glukokortikoidien on todettu vaikuttavan istukan perfuusioon ja jopa lyhytaikainen glukokortikoidihoito voi vaikuttaa istukan metabolointikykyyn pidempiaikaisesti (Paakki ym. 2000).

Paakin ja kumppaneiden tutkimuksessa kerättiin istukkanäytteitä kahdeltakymmeneltä glukokortikoidihoitoa saaneelta äidiltä heti synnytyksen jälkeen. Glukokortikoidihoitoa potilaat olivat saaneet joko ennen aikaisen synnytyksen uhan vuoksi tai sairauden hoitoon. Kontrolliryhmän muodostivat kymmenen täysiaikaisen synnyttäneitä naista, joilla raskaus sujui normaalisti. Lisäksi tutkimuksessa huomioitiin mahdollinen tupakointi ja muu raskauden aikainen lääkitys (Paakki ym. 2000).

Tutkimuksessa todettiin aromataasiaktiivisuuksien olevan kontrolliryhmällä tutkimusryhmää korkeammat. Glukokortikoidihoitoa saaneilla istukan aromataasiaktiivisuus pysyi samalla matalalla tasolla raskausviikoilla 22–41. Kontrolliryhmän CYP19 mRNA -pitoisuuden todettiin olevan merkittävästi tutkimusryhmää korkeampi. Beetametasonin todettiin lisäksi vaikuttavan merkittävästi myös androstenedionin muodostukseen. Näiden tulosten kliininen merkitys on kuitenkin edelleen epäselvä (Paakki ym. 2000).

Aromataasientsyymiä on istukan lisäksi myös muissa sikiön kudoksissa, esimerkiksi lisämunuaisissa, aivoissa, maksassa, suolessa, munuaisissa, keuhkoissa ja ihossa. Aivojen aromataasin on ajateltu osallistuvan myös sukupuolen mukaiseen kehitykseen. Mahdollisesti muutokset aromataasi-riippuvaisessa aineenvaihdunnassa voisivat olla muissa kudoksissa samankaltaisia kuin istukassa.

### 3 Sukupuolen mukainen kehitys

Ihmisellä sukupuolen mukainen kehitys alkaa hedelmöityksen yhteydessä. Ihmisen kromosomisto koostuu 23 kromosomiparista, joista yksi pari edustaa sukupuolikromosomeja. Sukupuolikromosomit määrittävät kunkin ihmisen geneettisen ja hormonaalisen sukupuolen. Naisen sukupuolikromosomeina on kaksi X-kromosomia ja miessukupuolella X- ja Y-kromosomit. Sukupuolikromosomien tärkeimpänä tehtävänä on määrittää se, kehittykö kyseiselle ihmiselle sukupuolihormoneja tuottavat munasarjat vai kivekset (Hines 2011).

Alkion kehityksessä tyttö- ja poikasikiöille muodostuu aluksi alkuitusoluista indifferentti sukupuolirauhanen. Molemmilla sukupuolilla sukupuolirauhaset ovat identtiset kuudennelle viikolle saakka. Tämän jälkeen sukurauhanen erilaistuu joko kivekseksi tai munasarjaksi. Y-kromosomissa olevan geenin SRY:n (sex-determining region of Y) vaikutuksesta indifferentti sukupuolirauhanen kehittyy kivekseksi ja SRY:n puuttuessa sekä yhden tai useamman X-kromosomin vaikutuksesta munasarjaksi. Poikasikiön kivekset alkavat tuottaa aktiivisesti testosteronia. Tyttö- ja poikasikiöt eroavat merkittävästi siinä, kuinka suurelle määrälle testosteronia ne raskausaikana altistuvat. Aktiivinen sukupuolihormonien tuotanto puolestaan ohjaa sukupuolirauhasten tiehyiden sekä ulkoisten sukuelinten kehitystä. Erityisesti dihydrotestosteronin määrällä on suuri vaikutus ulkoisten sukuelinten kehityksessä. Tyttösiiköillä altistuminen tavallista suuremmalle testosteronimäärälle aiheuttaa virilisaatiota. Esimerkiksi lisämunuaiskuoren hyperplasiaa sairastavilla tytöillä virilisaatio tapahtuu varhaisraskaudessa.

Sikiöaikana sukupuolten välinen ero testosteronin tuotannossa on suurimmillaan raskausviikkojen 8 ja 24 välillä, jolloin poikasikiöillä testosteronin tuotanto on kiivaimmillaan. Tämän jälkeen poikasikiöiden testosteronin tuotanto pienenee ennen syntymää. Tutkimuksissa on todettu, että raskauden aikaisella altistumisella testosteronille on merkitystä sukupuolen mukaisessa kehityksessä ja yksilöiden välisissä eroissa. Altistuminen testosteronille johtaa maskuliinistyyppisten lelujen, leikitovereiden ja aktiviteettien valintaan, kun taas testosteronin puuttuessa valinnat ovat tyypillisesti feminiinisempiä (Hines 2011).

Sukupuolten välillä ei ole eroja ainoastaan hormonien tuotannossa ja sekundaarisissa sukupuoliominaisuuksissa. Sukupuolten välillä on havaittavissa eroja myös käytöksessä ja esimerkiksi aivojen rakenteessa ja toiminnassa. Testosteronilla ja siitä muodostuvilla hormoneilla on omat vaikutuk-

sensa aivojen rakenteeseen ja sukupuolen mukaiseen toimintaan erityisesti sikiöaikana, mutta myös mahdollisesti syntymän jälkeen. Aivojen ja erityisesti niiden kortikaalisten osien kehitys on syntymän jälkeen hyvin nopeaa ensimmäisen kahden vuoden ajan. Pian syntymän jälkeen tyttövauvoilla estrogeenitasossa ja poikavauvoilla testosteronitasoissa tapahtuu nopea hormimäärän nousu, kun hypotalamus–aivolisäke–gonadi-järjestelmä (HPG-järjestelmä) aktivoituu uudelleen. Ensimmäisten elinvuosien aikana lapsi oppii lukuisia asioita ja saa valtavan määrän erilaisia kokemuksia. Hormonimuutokset ja kokemukset yhdessä muokkaavat kehittyviä aivoja ja käytöstaipumusta. Terveistä vastasyntyneistä kerätty tutkimustieto osoittaa, että syntymän jälkeisellä hormonimyrskyllä saattaa olla vaikutuksia myös sukupuolen mukaiseen kehitykseen (Lamminmäki ym. 2012). Testosteronin vaikutukset neuraaliseen kehikseen vaikuttavat käytökseen läpi elämän (Hines 2011).

Ihmisellä sukupuolen mukainen kehitys alkaa siis jo ennen syntymää. Kaiken kaikkiaan sukupuolen mukaiseen kehitykseen ja sukupuoli-identiteettiin vaikuttavat sukupuolikromosomien ja hormonien lisäksi myös kasvuympäristö sekä yksilön kognitiivinen kehitys. Myös sillä on suuri merkitys kuinka sukupuolispesifistä kasvatusta lapsi saa. Kun lapsi ymmärtää kuuluvansa jompaa kumpaan sukupuoleen, hän alkaa tyypillisesti matkia oman sukupuolensa käytöstä esimerkiksi leluvalinnoissaan. Lapsen sukupuolen mukaista kehitystä arvioitaessa ja tutkittaessa on luonnollista tarkastella lapsen leikkiä, jossa on jo varhain huomattavissa sukupuolten välillä eroja mm. leluvalinnoissa. Lapset myös käyttävät suuren osan ajastaan leikkien. Toki on myös merkitsevää, minkä verran lapselle tarjotaan ensisijaisesti oman sukupuolen mukaisia leluja, kuten nukkeja tytöille ja autoja pojille. Tyypillisesti vanhemmat kannustavat lapsiaan leikkimään juuri omaan sukupuoleen liitetyillä leluilla (Hines 2011).

Varsinainen seksuaalisen identiteetin kehitys alkaa ensimmäisten elinvuosien aikana ja jatkuu läpi lapsuuden ja nuoruuden murrosikään saakka. Elimistö tuottaa testosteronia kivesten lisäksi myös lisämunuaisissa ja naisilla munasarjoissa. Estrogeenin tuotantoa tapahtuu munasarjojen lisäksi lisämunuaisissa sekä rasvakudoksessa. Murrosiässä testosteronin vaikutuksesta pojille ilmaantuvat sekundaariset sukupuoliominaisuudet, kuten äänen madaltuminen, miehiset kasvopiirteet ja lihakset sekä maskuliininen karvoitus. Tyttöillä feminiinisistä sukupuoliominaisuuksien muodostumisesta vastaa pääosin estrogeeni, mutta myös tytöillä testosteronin vaikutukset näkyvät esimerkiksi feminiinisen karvoituksen kasvuna murrosiässä. Murrosiän hormonimuutokset aiheuttavat ruumiillisten muutosten lisäksi erilaisia muutoksia myös käytöksessä.

Ruotsalaisessa Hirvikosken ja kumppaneiden (Hirvikoski ym. 2011) pilottitutkimuksessa selvitettiin synnyynnäisen lisämunuaiskuoren hyperplasian riskin vuoksi deksametasonilla hoidettujen lasten sukupuolen mukaista käytöstä. Lisämunuaiskuoren hyperplasia aiheuttaa DHEA:n ja DHEAS:n lisääntynyttä tuotantoa lisämunuaiskuorelta, mikä puolestaan saattaa johtaa tyttösikiöiden virilisaatioon näiden hormonien esiasteiden muuttuessa testosteroniksi ja dihydrotestosteroniksi. Varhaisraskauden deksametasonihoito vähentää ulkoisten sukuelinten epämuodostumia tyttösikiöillä vähentämällä androgeenien tuotantoa (Hirvikoski ym. 2011).

Mukana tutkimuksessa oli 25 synnyynnäisen lisämunuaiskuoren hyperplasian riskiryhmään kuuluvaa lasta, joita oli hoidettu prenataalisesti deksametasonilla Ruotsissa vuosina 1985–1995. Deksametasonihoito aloitettiin raskausviikoilla 6–7 ja jatkettiin ainakin prenataalisen diagnoosin varmistumiseen saakka. Potilaista seitsemän sikiötä kahdeksasta (poikasikiöt ja terveet tyttösikiöt) altistuivat deksametasonihoidon vaikutuksille ilman todellista lisämunuaiskuoren hyperplasiaa. Kontrolliryhmään kuului 45 sukupuolen ja iän mukaan valittua tervettä lasta. Tutkimuksessa käytettiin uutta Karolinska inventory of Gender Role Behaviour -testiä (KI-GRB), joka kehitettiin tutkimusta varten arvioimaan suoraan kouluikäisten lasten käyttäytymistä. KI-GRB sisältää viisi kysymystä siitä, mitä lapset mieluiten tekevät toisten lasten kanssa ja yksin, sekä kysymykset parhaista ystäväistä, suosikkileluista ja toiveammattista. Vastaukset pisteytettiin maskuliinisuuden, feminiinisuuden tai neutraalin käytöksen arvioimiseksi. Vastausten arvioimiseksi tutkimus teetettiin erillisenä 160 kouluikäiselle lapselle (Hirvikoski ym. 2011).

Tutkimuksessa todettiin deksametasonilla varhaisraskauden aikana hoidetuilla pojilla sukupuolen mukaisen käyttäytymisen olevan neutraalimpaa kuin kontrolliryhmän pojilla. Deksametasonilla hoidetuilla tytöillä ei eroa kontrolliryhmään ollut todettavissa. Deksametasonihoidon saaneiden poikien käyttäytymisessä oli lisäksi suurempaa vaihtelua kuin kontrolliryhmän pojilla, ja taipumus vähemmän maskuliiniseen käyttäytymiseen. Tutkimuksen tulokset antavat viitteitä siitä, että varhaisraskauden aikainen deksametasonialtistus voi vaikuttaa poikien sukupuolen mukaiseen käytökseen. Suuremmat retrospektiiviset tutkimukset todettiin tarpeellisiksi, jotta lopullisia vaikutuksia voidaan arvioida (Hirvikoski ym. 2011).

## 4 Tutkimushypoteesi ja kysymyksenasettelu

Antenataalinen glukokortikoidi vaikuttaa kohdun sisäiseen ympäristöön kulkeutuessaan istukan läpi. Antenataalinen glukokortikoidi lamaa sikiön HPA-akselia ja vaikuttaa tätä kautta myös sukupuolihormonien muodostukseen (Tegethoff ym. 2009). Lisäksi antenataalinen glukokortikoidi voi vaikuttaa aromataasi CYP19-aktiivisuuteen (Paakki ym. 2000). Tyttöillä tavanomaista suurempi altistuminen androgeeneille sikiövaiheessa voi näkyä tavanomaista maskuliinisempänä käytöksenä varhaislapsuudessa. Pojilla puolestaan mahdollinen aivojen puutteellinen maskulinisaatio voi näkyä varhaislapsuudessa tavanomaista neutraalimpana käytöksenä.

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, onko ennenaikaisen synnytyksen uhatessa annetulla antenataalisella glukokortikoidihoidolla vaikutusta lapsen sukupuolen mukaiseen käyttäytymiseen varhaislapsuudessa. Ennenaikaisen synnytyksen uhatessa lähes kaikille äideille annetaan Suomessa hoitosuosituksen mukainen beetametasonihoito. Useat raskaudet kuitenkin jatkuvat ennenaikaisen synnytyksen uhasta huolimatta täysiaikaisiksi. Näin ollen hyvin moni sikiö ja vastasyntynyt altistuu beetametasonille turhaan. Mahdollisten erilaisten haittavaikutusten tunteminen on olennaista, jotta hoito voidaan tarvittaessa jatkossa kohdentaa vielä tarkemmin sitä tarvitseville ja näin välttyä turhista altistuksista pitkäaikaisille haittavaikutuksille, mikäli näitä ilmenee.

Aiempiä tutkimuksia antenataalisen beetametasonin vaikutuksista varhaislapsuuden sukupuolen mukaiseen käytökseen ei ole julkaistu. Joissakin tutkimuksissa (Dessens ym. 2000, Hirvikoski ym. 2011, Lamminmäki ym. 2012) on kuitenkin sivuttu mahdollisia antenataalisteroidien vaikutuksia sukupuolen mukaiseen kehitykseen ja todettu tarkempien tutkimusten olevan aiheellisia tulosten varmistamiseksi.



## 5 Aineisto ja menetelmät

### 5.1 Aineiston kerääminen

Tutkimukseen pyydettiin mukaan kaikki Kuopion yliopistollisessa sairaalassa vuosina 2002–2010 syntyneet lapset, joiden äitejä hoidettiin uhkaavan ennenaikaisen synnytyksen vuoksi glukokortikoidilla (beetametasonilla). Mukana on äitien sekä yksi- että monisikiöiset lapset, jotka syntyivät raskausviikoilla 22–42. Glukokortikoidihoitoa saaneet äidit sekä syntyneet lapset poimittiin Kuopion yliopistollisen sairaalan Haikara-tietojärjestelmästä, johon on kerätty tiedot kaikista raskauksista ja synnytyksistä Pohjois-Savon sairaanhoitopiirin alueella vuodesta 2002 alkaen. Kullekin tutkimukseen pyydetylle glukokortikoidihoidolle altistuneelle lapselle (eli tapaukselle) etsittiin verrokki samasta Haikara-tietokannasta. Verrokeiksi kullekin tapaukselle pyrittiin valikoimaan samaa sukupuolta oleva, samassa gestaatioiässä syntynyt (+/- 1 viikko) ja mahdollisimman samanikäinen, samaa kalenteri-ikää oleva lapsi (+/- 4 kk), jonka äiti ei ollut raskauden aikana saanut glukokortikoidihoitoa. Osalle tapauksia ei sopivaa verrokkia näillä valintakriteereillä löytynyt, osalle verrokkeita puolestaan tarjoutui useampia. Tutkimukseen otettiin mukaan enintään kaksi verrokkia kullekin tapaukselle.

Tutkimukseen pyydettyjen äitien ja lasten henkilö- ja osoitetiedot selvitettiin sairaalan potilastietojärjestelmästä. Lasten äideille lähetettiin postitse saatekirje, tutkimustiedote sekä suostumuslomake ja kyselylomake. Kaiken kaikkiaan mukaan pyydettiin 2020 lasta, joista varsinaisia tapauksia oli 1017 ja verrokkeja 1003. Ensimmäisellä kierroksella kaikille postitettiin PSAI-kysely sekä suostumuslomake ja kirje, jossa oli tutkimuksesta tarkempaa tietoa lapsen vanhemmille. Lisäksi kysely sisälsi kysymykset lapsen sisarusten määrästä, sukupuolesta ja syntymävuodesta, päivähoitomuodosta ja päivähoidon aloitusaikasta sekä vanhempien koulutuksesta, jotka otetaan tutkimuksessa huomioon sekoittavina tekijöinä.

Kullekin tapaus-verrokkiparille kysely postitettiin, kun lasten ikä oli vähintään 14 kk. Kaikille, jotka eivät vastanneet ja jotka eivät olleet ilmoittaneet erikseen, että eivät halua mukaan tutkimukseen, postitettiin uudelleen samanlainen kirjepaketti. Lopulta perheisiin otettiin puhelimitse yhteyttä, mikäli vastaus edelleen puuttui. Vastauksia kerättiin 8/2010 ja 4/2011 välisen ajan.

Pohjois-Savon sairaanhoitopiirin tutkimuseettinen toimikunta myönsi tutkimukselle luvan.

## 5.2 PSAI

Sukupuolen mukaista käytöstä mitattiin tätä varten kehitetyllä ja validoidulla Pre-School Activities Inventory (PSAI) -kyselyn suomenkielisellä versiolla (Liite 1). PSAI-kysely on kehitetty erityisesti tutkimuskäyttöön. Kysely on laajalti käytössä ja sitä on pidetty luotettavana. Kysely on suunniteltu 3–6-vuotiaille, mutta tutkimusryhmän omassa suomalaisessa aineistossa on PSAI-pisteiden todettu olevan merkitsevästi erilaisia tytöillä ja pojilla jo 14 kk:n iässä (Lamminmäki ym. 2012). PSAI on kehitetty erottelemaan vaihtelua sukupuolen mukaisessa käyttäytymisessä sekä sukupuolten sisällä että niiden välillä. PSAI on suunniteltu arvioimaan varsinaista käytöstä taipumusten sijaan. Kyselyssä arvioidaan myös, kuinka usein lapsi tiettyjä leikkejä, toimintoja tai aktiviteetteja tekee. Koska alle esikoululaisia ei voida pitää luotettavina arvioimaan omaa käytöstään ja mieltymyksiään, täyttävät PSAI-kyselyn lapsen vanhemmat tai muut huoltajat arvionsa mukaan.

PSAI-kyselyssä on kaikkiaan 24 kysymystä, joihin vanhemmat vastaavat lapsen sukupuolen mukaista käyttäytymistä kuvastaviin kysymyksiin. 24 lapsen päivittäistä toimintoa koskevaa kysymystä on jaoteltu kolmeen osa-alueeseen: lelumieltymykset, toiminnot ja ominaisuudet. Vastausvaihtoehtoja kysymyksiin on viisi: Ei koskaan, Erittäin harvoin, Joskus, Usein tai Hyvin usein. Vastaukseksi on kehoitettu valitsemaan vaihtoehto, joka kuvaa lasta parhaiten viimeisen kuukauden ajalta.

## 5.3 Tilastomenetelmät

Tutkimusryhmien välisten erojen testaamiseen käytettiin t-testiä. Aineistossa mukana olleita kaksosia ei otettu testeissä erityisesti huomioon, vaan he olivat mukana analyyseissä, kuten yhden sikiön raskauksista syntyneet lapset. Tilasto-ohjelmana tutkimuksessa ja analyyseissä on käytetty SPSS-ohjelman versiota 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). P-arvot alle 0.05 luokiteltiin tilastollisesti merkitseviksi.

## 6 Tulokset

### 6.1 Saadut vastaukset ja tutkimukseen mukaan valitut

Kaiken kaikkiaan vastauksia kyselyyn tuli 1214 kappaletta (vastausprosentti 60,1 %). Joitakin yksittäisiä lapsia jäi myös analyyseistä pois merkittävien sairauksien tai vammojen vuoksi, joiden tutkijaryhmä arvioi vääristävän kyseisen lapsen PSAI-pisteitä. Mikäli vastauksia ei ollut kaikkiin PSAI:n kysymyksiin, vastaus jouduttiin hylkäämään, koska pisteytys ei ollut mahdollista.

Alkuperäisestä verrokkien ryhmästä siirtyi tapausten ryhmään 40 lasta, koska tutkimuksen yhteydessä ilmeni, että he olivat raskausaikana altistuneet antenataaliselle glukokortikoidille vaikka tätä tietoa ei Haikara-järjestelmään ollut kirjattu. Myös yksi alkuperäinen tapaus vaihtui verrokki-ryhmään. Mukaan analyyseihin valikoitui kaikkiaan 1140 vastausta (56,4 %). Näistä oli tapauksia 624 (vastausprosentti 61,4 %) ja verrokkeja 516 (vastausprosentti 50,7 %).

Pienten keskosten, ja erityisesti ennen raskausviikkoa 28+0 syntyneiden osalta ongelmana oli verrokkien vähäinen määrä (Taulukko 1).

TAULUKKO 1. Vastausten lukumäärä sukupuolen ja gestaatioiän mukaan jaoteltuna.

Raskausviikot	Pojat		Ty-	
	Verrokkit	Tapaukset	Verrokkit	Tapaukset
22	0	1	0	0
23	0	1	0	1
24	0	3	0	5
25	0	6	0	5
26	0	9	0	6
27	0	14	0	11
28	0	10	0	17
29	1	16	0	10
30	1	17	0	23
31	0	24	0	23
32	0	25	1	32
33	5	33	3	20
34	24	19	12	24
35	26	14	20	15
36	22	12	21	12
37	34	21	29	19
38	42	29	57	25
39	49	25	43	33
40	35	19	51	25
41	20	13	17	6
42	2	0	1	1
yhteensä:	261	311	255	313

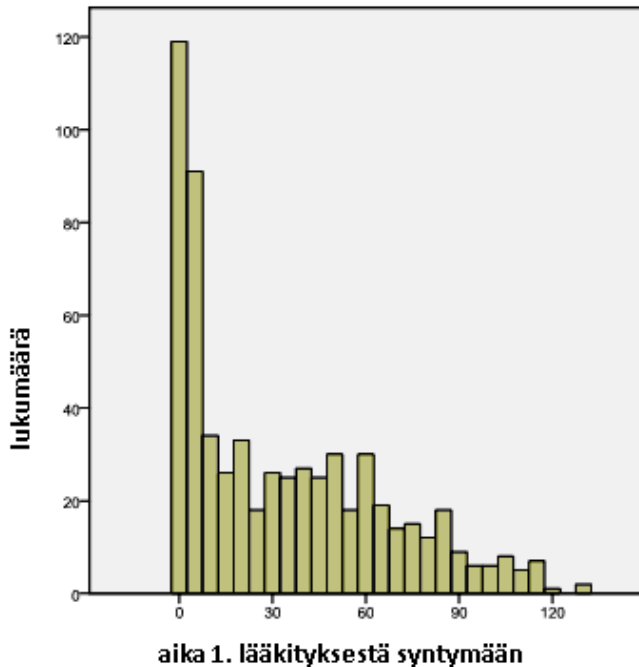
Vastaushetkellä lasten ikä oli sekä tytöillä että pojilla 1.2–9.0 vuotta. Tyttöjen ikä keskimäärin 5.0 vuotta ja poikien 4.6 vuotta.

## 6.2 Lääkkeenannon ja syntymän välinen aika

Haikara-tietokannasta sekä sairaskertomuksista poimittiin tiedot annetun antenataalisen glukokortikoidin annoksesta, antoajasta sekä ajasta lääkkeen ja syntymän välillä.

Aika glukokortikoidihoidon ensimmäisen annoksen ja lapsen syntymän välillä oli keskimäärin 33.5 päivää. Lyhyimmillään aikaa hoidon ja synnytyksen välille jäi vain muutamia tunteja, pisimmillään aikaväli oli 132 päivää. Huomattavan suuressa osassa tapauksia, noin neljäsosalla, aika hoidon ja synnytyksen välillä oli 0–3 päivää (kuva 3). On huomioitava, että todennäköisesti kaikille, joilla

hoidon ja synnytyksen välillä on vain 0–1 päivää, ei todennäköisesti ole ehditty antaa täyttä hoitoa eli kahta steroidiannosta kahdentoista tunnin välein.



KUVA 3: Lääkityksen ja syntymän välinen aika vuorokausina antenataalisen glukokortikoidihoidon saaneilla lapsilla.

### 6.3 Sukupuolen ja antenataalisteroidin vaikutus PSAI-tulokseen

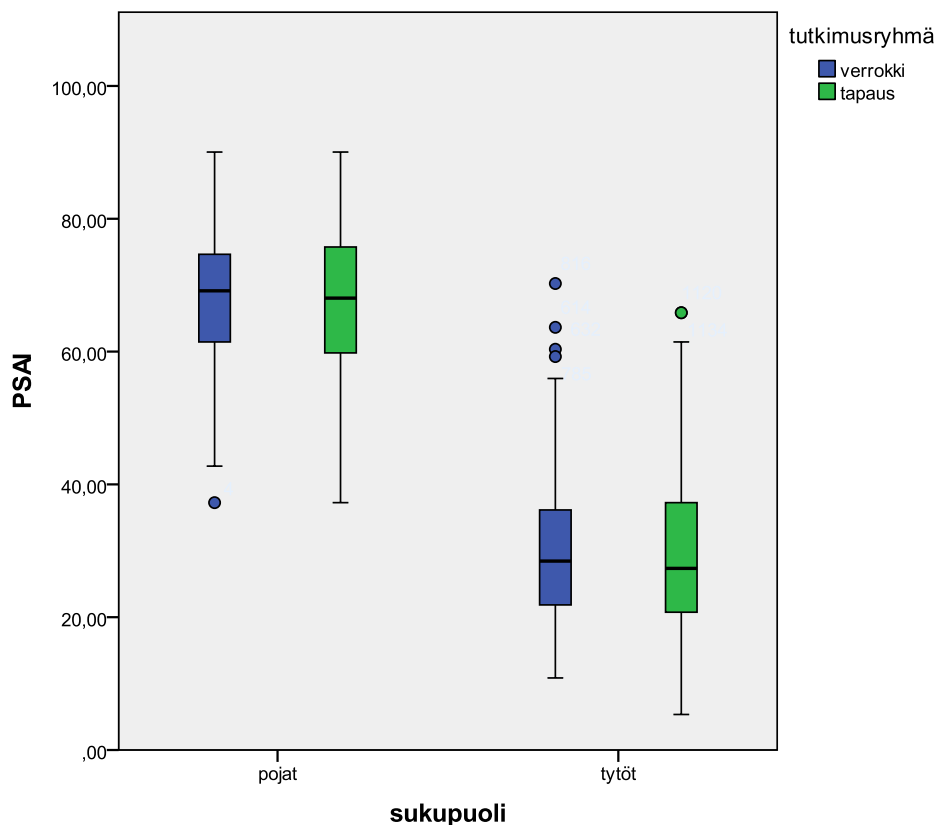
Analyseissä verrattiin glukokortikoidille antenataalisesti altistuneiden lasten PSAI-pisteitä glukokortikoidille altistumattomiin lapsiin.

Tutkimukseen osallistuneiden poikien, sekä tapausten että verrokkien ( $n=572$ ), PSAI-pisteiden keskiarvoksi saatiin 67,79 pistettä (keskihajonta (SD) 10,1, vaiheluväli 37,25–90,05 pistettä). Poikien verrokkiryhmässä ( $n=261$ ) PSAI-pisteet olivat keskimäärin 68,08 (SD 10,05, vaihteluväli 37,25–90,05 pistettä) ja tapausten ryhmässä ( $n=311$ ) 67,65 pistettä (SD 10,18, vaihteluväli 37,25–90,05 pistettä). Ero ei ollut tilastollisesti merkittävä ( $p=0,54$ ).

Kaikkien tyttöjen PSAI-pisteiden keskiarvoksi saatiin 29,46 (SD 11,2, vaihteluväli 5,35–70,25 pistettä). Tyttöjen verrokkiryhmässä PSAI-pisteiden keskiarvoksi tuli 29,46 (SD 10,70, vaihteluväli

10,85–70,25 pistettä) ja tapausten ryhmässä 26,47 (SD 11,56, vaihteluväli 5,35–65,85 pistettä). Tyttöillä tapausten ja verrokkien välillä ei siis havaittu tilastollisesti merkittävää eroa ( $p=0,99$ ).

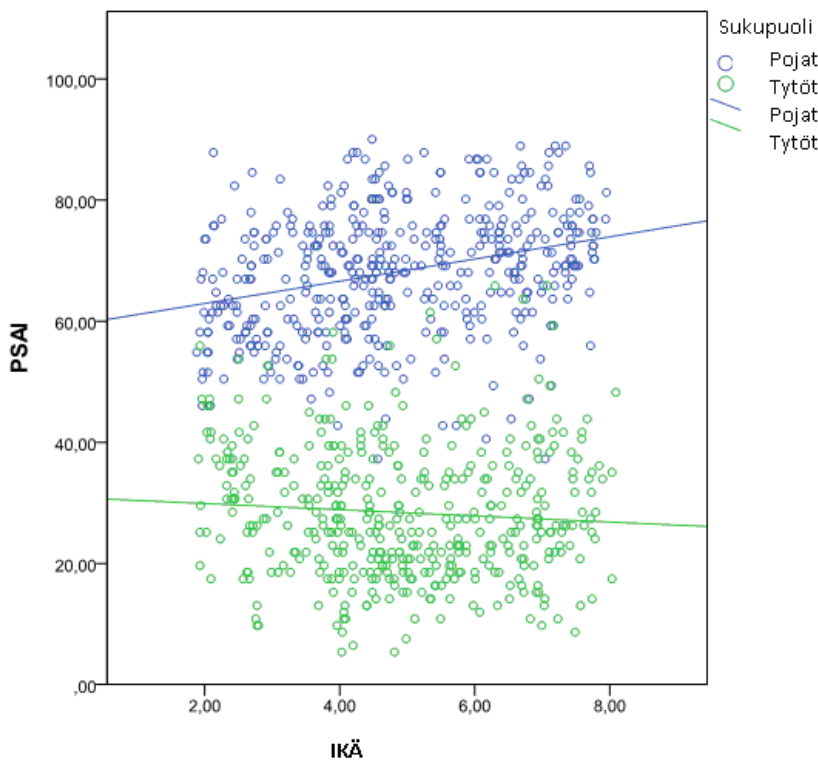
Verrattaessa tyttöjen ja poikien PSAI-pisteitä toisiinsa voidaan todeta, että PSAI-testi erottelee hyvin pojat ja tytöt toisistaan ( $p$ -arvo  $t$ -testissä  $< 0,001$ ) (kuva 4).



KUVA 4: PSAI-pisteet pojilla ja tytöillä tutkimusryhmän mukaan jaoteltuina. Kuvassa on esitetty mediaani, vaihteluväli, ylä- ja alakvartiilit sekä ääriarvot.

#### 6.4 Vastausiän ja antenataalisteroidin vaikutus PSAI-tulokseen

Vastausiän vaikutusta PSAI-pisteisiin arvioitaessa ikää käytettiin jatkuvana muuttujana tai jaoteltuna neljään ikäryhmään. Ryhmät muodostuivat seuraavasti: 1–2-, 3–4-, 5–6- ja 7–9-vuotiaat. Eri ikäryhmissä tarkasteltiin, miten PSAI-pisteet muuttuvat iän myötä. Tapaus- ja verrokkiryhmiä arvioitiin erikseen, kuten myös tyttöjä ja poikia. Tuloksista voidaan havaita, että PSAI-pistemäärässä tapahtuu muutosta iän myötä (kuva 5).



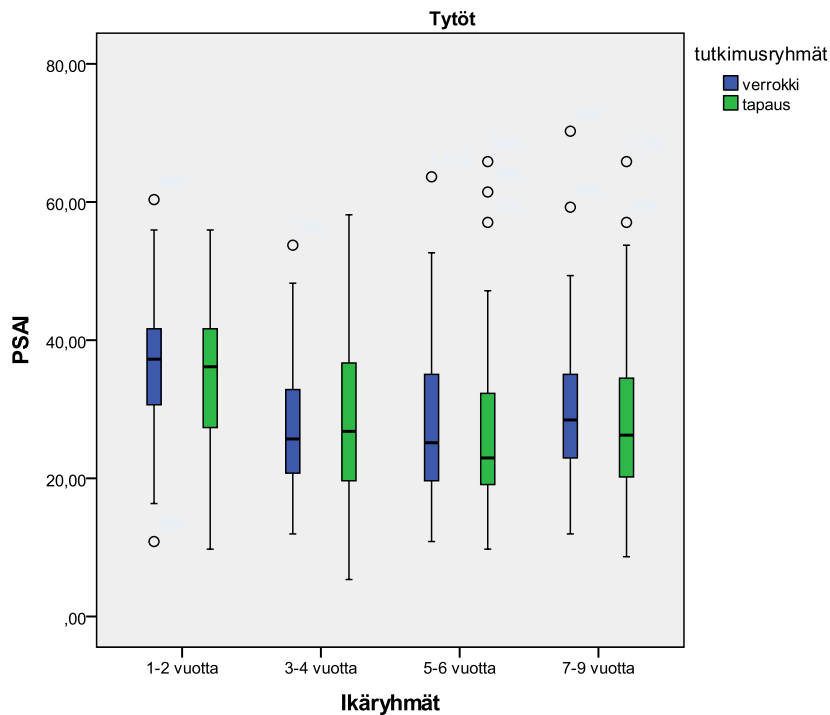
KUVA 5: PSAI-pisteet pojilla ja tytöillä iän mukaan.

Tytöillä PSAI-pisteet ovat selkeästi korkeammat 1–2-vuotiaana kuin leikki-ikäisenä. Toisaalta kouluikäisillä tytöillä PSAI-pistemäärä on korkeampi kuin leikki-ikäisillä tytöillä. Tytöillä muutokset PSAI-pisteissä ovat hyvin samankaltaisia glukokortikoidille altistuneiden ja verrokkien ryhmässä (kuva 6, taulukko 2).

TAULUKKO 2: PSAI-pisteiden keskiarvo tytöillä eri ikäryhmissä.

Tytöt	tapaukset (n)	PSAI-pisteet, Tapaukset	SD	verrokkit (n)	PSAI-pisteet, Verrokkit	SD	p-arvo *
<b>Ikäryhmä</b>							
1-2 vuotta	82	35,04	10,41	48	36,06	10,5	0,59
3-4 vuotta	92	27,66	11,48	76	27,35	9,14	0,85
5-6 vuotta	79	26,71	10,73	69	27,24	10,71	0,77
7-9 vuotta	60	28,25	11,92	62	29,41	10,77	0,57

\* Tapausten ja verrokkien ero (t-testi)



KUVA 6: PSAI-pisteiden jakautuminen tytöillä eri ikäryhmissä tutkimusryhmän mukaan jaoteltuna. Kuvassa on esitetty mediaani, vaihteluväli, ylä- ja alakvartiilit sekä ääriarvot.

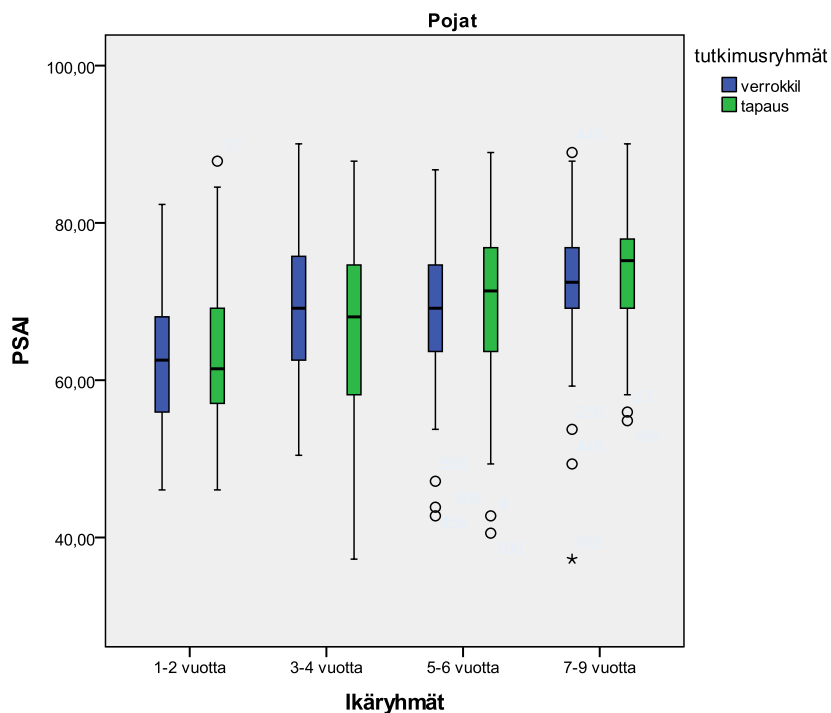
Pojilla PSAI-pisteet nousivat iän myötä. 3–4-vuotiaiden ryhmässä PSAI-pisteet ovat korkeammat verrokeilla, mutta muissa ikäryhmissä tapauksen pisteet ovat korkeammat. Kaiken kaikkiaan poikien PSAI-pisteet kasvavat maskuliinistyyppisesti iän myötä. Pojilla tapauksen ja verrokkien välillä ei havaittu merkitsevää eroa PSAI-pisteiden välillä eri-ikäryhmissä (kuva 7, taulukko 3).

TAULUKKO 3: PSAI-pisteiden keskiarvo pojilla eri ikäryhmissä.

Pojat	Tapaukset (n)	PSAI-pisteet, Tapaukset	SD	Verrokkit (n)	PSAI-pisteet, Verrokkit	SD	p-arvo*
<b>Ikäryhmä</b>							
1-2 vuotta	90	63,26	8,47	69	62,82	8,49	0,74
3-4 vuotta	94	66,15	10,73	86	68,93	9,56	0,07
5-6 vuotta	73	70,33	10,18	57	69,48	10,47	0,64
7-9 vuotta	54	73,43	7,88	49	72,34	9,65	0,53

\* Tapauksen ja verrokkien ero (t-testi)





KUVA 7: PSAI-pisteiden jakautuminen pojilla eri ikäryhmissä, tutkimusryhmän mukaan jaoteltuna. Kuvassa on esitetty mediaani, vaihteluväli, ylä- ja alakvartiilit sekä ääriarvot.

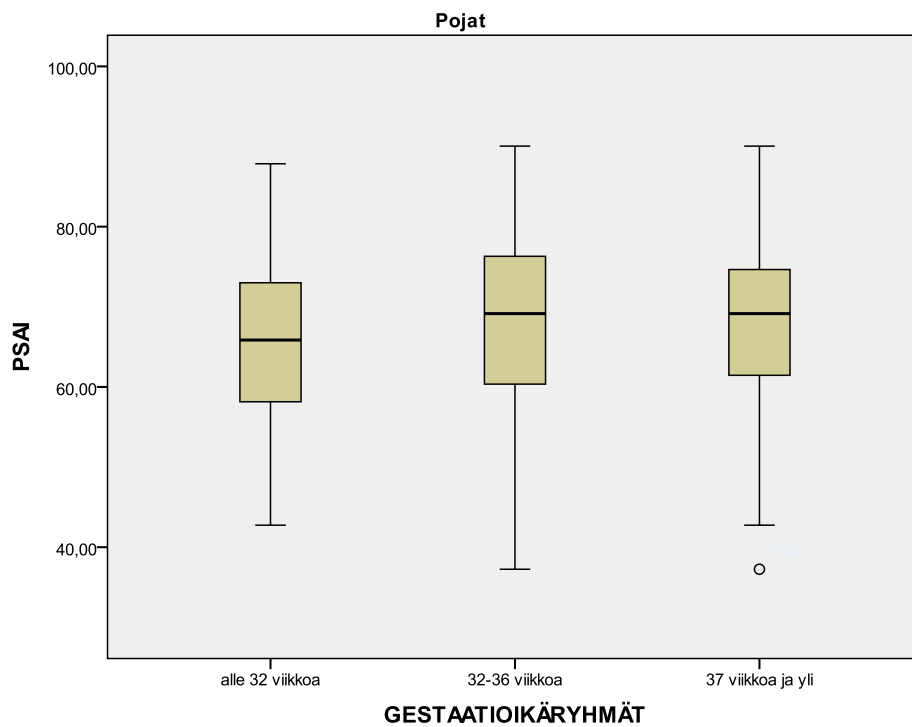
### 6.5 Keskosuuden ja antenataalisteroidin vaikutus PSAI-tulokseen

Keskosuuden vaikutusta PSAI-pisteisiin arvioitaessa on sekä tapaukset ja verrokkit jaettu uudelleen kolmeen ryhmään gestaatioiän perusteella. Ryhmät muodostuivat seuraavasti: alle 32. raskausviikolla syntyneet, viikoilla 32–36 syntyneet ja yli 37 viikolla syntyneet. Alle 32. raskausviikoilla syntyneitä verrokkeja ei tyttöjen ryhmässä ollut, ja poikien ryhmässäkin ainoastaan kaksi. (Taulukko 4. kuva 8 ja kuva 9)

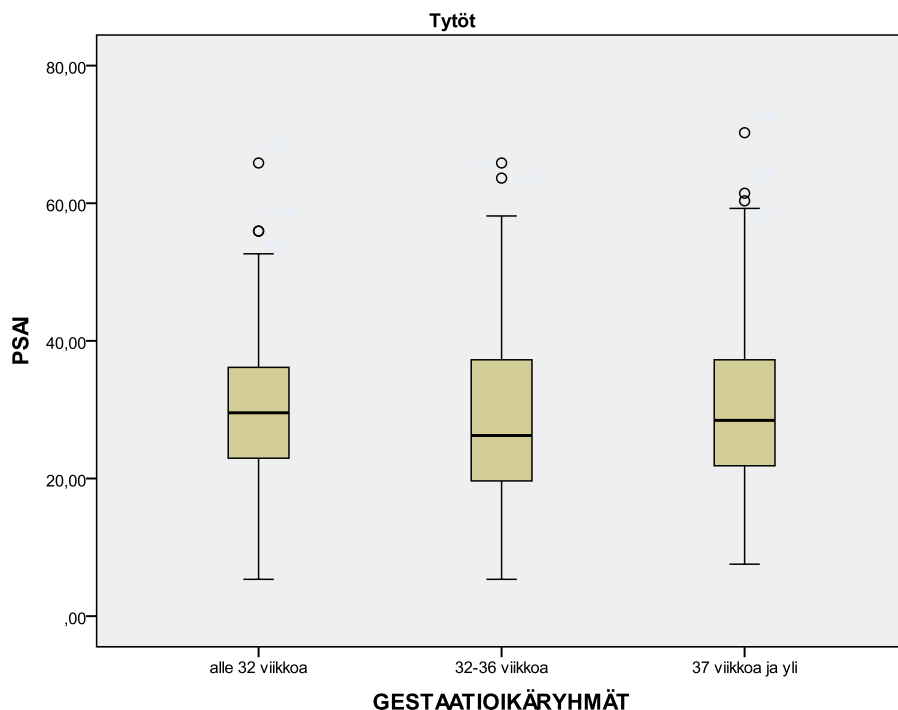
TAULUKKO 4: PSAI-pisteiden keskiarvo gestaatioiän mukaan.

Gestaatioikä (viikkoja)	Tapaukset (n)	PSAI-pisteet, Tapaukset	SD	Verrokkit (n)	PSAI-pisteet, Verrokkit	SD	p-arvo*
<b>Pojat</b>							
<32	101	65,81	9,23	2	71,9	3,89	0,36
32-36	103	69,14	11,09	77	67,94	11,24	0,48
>37	107	67,69	9,94	182	68,09	9,58	0,73
<b>Tytöt</b>							
<32	101	30,16	11,09	0			
32-36	103	28,93	12,09	57	28,74	12,02	0,92
>37	109	29,33	11,53	189	29,67	10,31	0,79

\* Tapausten ja verrokkien ero (t-testi)



KUVA 8: PSAI-pisteiden jakautuminen pojilla gestaatioiän mukaan, tapaukset ja verrokkit yhdistettynä.



KUVA 9: PSAI-pisteiden jakautuminen tytöillä gestaatioiän mukaan, tapaukset ja verrokki yhdistettynä.

Kun alle 32 raskausviikoilla syntyneitä poikia verrattiin raskausviikolla 32 tai myöhemmin syntyneisiin, havaittiin PSAI-pisteiden välillä ero, joka on myös tilastollisesti merkitsevä (p 0,038). Tässä analyysissä ei lapsia jaettu erikseen tapausten ja verrokkien ryhmään. Tytöillä vastaavaa tilastollisesti merkittävää eroa alle 32 raskausviikolla syntyneiden ja myöhemmillä raskausviikoilla syntyneiden välillä ei havaittu (p 0,49). (Taulukko 5)

TAULUKKO 5: Keskosuuden vaikutus PSAI-pisteisiin pojilla ja tytöillä.

Gestaatioikä (viikkoja)	(n)	PSAI-pisteet, keskiarvo	SD	p-arvo*
<b>Pojat</b>				
<32	103	65,92	9,19	
≥32	469	68,2	10,27	
				0,038
<b>Tytöt</b>				
<32	101	30,16	11,09	
≥32	467	29,31	11,19	
				0,49

\* ero gestaatioikäryhmien välillä (t-testi)

## 7 Pohdinta

Antenataalinen glukokortikoidihoito on länsimaissa yleisesti käytössä ennenaikaisen synnytyksen uhatessa. Suomessakin suurin osa äideistä saa hoidon, jos ennenaikainen synnytys uhkaa ennen raskausviikkoa 35+0. Hoidon avulla keskosena syntyvän lapsen ennuste paranee ja komplikaatiot syntymän jälkeen vähenevät. Tärkein hoidosta saatava hyöty kohdistuu syntyvän lapsen keuhkojen kypsymiseen kohdun ulkopuolista elämää varten. Lisäksi hoito vähentää neonataalivaiheen sairastavuutta sekä hengitysvaikeusoireyhtymän ilmaantuvuutta. Antenataalisella glukokortikoidihoidolla on kuitenkin myös todettuja haittavaikutuksia, kuten ohimenevä sikiön liikkeiden väheneminen, äidin heikentynyt glukoositasapaino ja vaikutukset lapsen pienempään syntymäkokoon. On kuitenkin todettu tiedettyjen haittavaikutusten olevan selvästi vähäisempiä kuin hoidosta saatava hyöty. Suomessa antenataalisesta glukokortikoidihoidosta on laadittu Käypä hoito -suositus, jonka mukaan hoitoa tulisi sairaaloissa toteuttaa.

Antenataalista glukokortikoidihoitoa ja sen vaikutuksia äitiin ja lapseen on tutkittu jo 1970-luvulta lähtien. Aiempia tutkimuksia, joissa arvioidaan antenataalisteroidin vaikutuksia lapsen sukupuolen mukaiseen käyttäytymiseen varhaislapsuudessa, ei ole vielä julkaistu. Jotta antenataalisesti saadulla steroidihoidolla voi olla vaikutusta syntyvään lapseen, on sen kuljettava lapsen elimistöön istukan kautta äidin verenkierrosta.

Synteettisellä glukokortikoidilla on useita vaikutuskohtia sikiön elimistössä. Glukokortikoidi lamaa ohimenevästi sikiön ja vastasyntyneen HPA-akselin toimintaa. HPA-akselin toiminta tuottaa elimistössä lukuisia hormoneita ja vastaa osittain myös sukupuolihormonien tuotannosta. Antenataalisteroidilla saattaa olla lisäksi vaikutusta myös sikiön sukupuolihormonien tuotantoon CYP19-aromataasin kautta. Muutokset sukupuolihormonien synteesissä saattavat puolestaan aiheuttaa muutoksia myös lasten sukupuolen mukaisessa kehityksessä, jossa elimistön hormonit ja hormonitasapainot ovat tärkeässä osassa.

Tässä opinnäytetyöhön liittyvässä tutkimuksessa pyrin selvittämään, havaitaanko lapsilla, jotka ovat altistuneet antenataalisteroidille, eroa sukupuolen mukaisessa käytöksessä verrokkilapsiin verrattuna. Tutkimuksessa oli mukana kaiken kaikkiaan 728 lasta, jotka olivat altistuneet sikiöaikana antenataaliselle glukokortikoidihoidolle ja 772 verrokkilasta. Tutkimushypoteesina oli, että antenataaliselle glukokortikoidille altistuneiden lasten PSAI-pisteet eroavat verrokkilasten pisteistä. Oletuk-

sena oli, että glukokortikoidille altistuneiden poikien käytös olisi verrokkipoikiin verrattuna vähemmän maskuliinista ja tytöillä puolestaan glukokortikoideille altistuneiden tyttöjen käytös maskuliinisempaa kuin verrokkitytöillä.

Tutkimukseen valittiin mukaan kaikki Kuopion yliopistollisessa sairaalassa vuosina 2002–2010 syntyneet antenataalisteroidille altistuneet lapset, joille pyrittiin löytämään samaa sukupuolta oleva, samassa gestaatioiässä syntynyt (+/- 1 viikko) ja samaa kalenteri-ikää (+/- 4 kk) oleva lapsi, jonka äiti ei raskausaikana saanut antenataalista glukokortikoidihoitoa. Verrokkeja pyrittiin kaikille tapauksille löytämään kaksi, mutta varsinkin pieninä keskosina syntyneille tapauksille sopivia verrokkeja ei löytynyt. Tapaus-verrokkiasetelma ei tässä mielessä siis toteutunut. Vastausprosentiksi tutkimuksessa saatiin 60,1 %, joka vastaa kirjekyselytutkimuksen yleistä vastausprosenttia. Tutkimukseen osallistuneiden vanhemmat täyttivät Pre-School Activities Inventory -kyselyn (PSAI), jonka on kehitetty arvioimaan lapsen sukupuolen mukaista käytöstä ja on hyvin validoitu menetelmä myös suomeksi. PSAI-kysely erottelee hyvin tytöt ja pojat jo hyvin varhain toisistaan (Lamminmäki, 2012). Tutkimuksessa aineistoon kerättiin tietoja lääkitystä, synnytysajankohtaa ja syntyneen lapsen sukupuolta lukuun ottamatta ainoastaan heiltä, jotka vastasivat kyselyyn. On vaikea arvioida, miten kyselyyn vastanneiden ryhmä poikkeaa niistä, jotka eivät halunneet tutkimukseen osallistua.

Tämän tutkimuksen analyyseissä tarkasteltiin PSAI-pisteiden eroja eri tutkimusryhmien välillä pojilla ja tytöillä. Tyttöjen tutkimusryhmissä tapausten ja verrokkien PSAI-pisteet olivat lähes samat, eikä poikienkaan tutkimusryhmien välillä havaittua eroa todettu tilastollisesti merkittäväksi. Tarkasteltaessa PSAI-pisteiden eroja eri ikäryhmissä ei myöskään tullut esiin tilastollisesti merkittävää eroa PSAI-pisteissä tapausten ja verrokkien välillä. Hirvikoski kumppaneineen (Hirvikoski ym. 2011) totesi synnynäiseen lisämunuaishyperplasiaan ja siihen annettavaan varhaisraskauden aikaiseen glukokortikoidihoitoon liittyvässä tutkimuksessaan, että toistetuilla varhaisraskauden glukokortikoidiannoksilla on yhteys lapsen vähemmän maskuliiniseen käytökseen. Ennenaikaiseen synnytykseen liittyvässä antenataalisessa glukokortikoidihoidossa hoito tapahtuu kuitenkin myöhemmässä vaiheessa raskautta, jolloin ensimmäinen HPG-aktivaatio on jo tapahtunut ja hormonitoiminta alkanut. On mahdollista, että varhaisemmalla glukokortikoidihoidolla on enemmän sukupuolen mukaiseen kehitykseen kohdistuvia haittoja kuin raskausviikon 22 jälkeen annetussa hoidossa. Myös annos on ennenaikaiseen synnytykseen liittyvässä hoidossa pienempi kuin hoidettaessa synnynäistä lisämunuaishyperplasiaa varhaisraskaudessa. Antenataalisen glukokortikoidin annos ja

raskauden vaihe, jossa hoito annetaan saattaa liittyä siihen, että näissä tutkimuksissa tulokset ovat toisistaan poikkeavia.

Tutkimuksessa ei ole mukana kuin 2 alle 32. raskausviikolla syntynyttä verrokkia, joten näissä ryhmissä ei voida luotettavasti vertailla PSAI-pisteiden eroja tapausten ja verrokkien välillä. Raskausviikolla 32 tai yli ei tapausten ja verrokkien välinen ero ollut merkitsevä kummallakaan sukupuolella. Sen sijaan arvioitaessa pelkkää keskосуuden vaikutusta PSAI-pisteisiin, huomattiin, että poikien ryhmässä on tilastollisesti merkittävä ero alle 32. viikolla syntyneiden ja myöhemmin syntyneiden välillä, kun tapauksia ja verrokkeja arvioitiin samassa ryhmässä. Tyttöillä vastaavaa tilastollisesti merkittävää eroa ei havaittu.

Analyyseissä ei otettu huomioon monikkojen mahdollista vaikutusta tuloksiin. Aineistossa oli mukana sekä kaksosia että kolmosia. Näissä analyyseissä ei myöskään huomioitu muiden mahdollisten sekoittavien tekijöiden vaikutusta tulokseen. Tuloksia mahdollisesti sekoittavia tekijöitä on useita, esimerkiksi veljien ja siskojen lukumäärä, päivähoitomuoto ja hoidon aloittamisikä, joilla saattaa olla merkittävä vaikutus lapsen sukupuolen mukaiseen käyttäytymiseen. Sisarukset ja leikkiverit vaikuttavat lapsen tiettyyn sukupuoleen miellettyihin leikkeihin ja käyttäytymismalleihin. Varsinkin jos he ovat lapsen kanssa vastakkaista sukupuolta, saattaa toisen sukupuolen antamien esimerkkien merkitys olla huomattava. Toisaalta samaa sukupuolta olevat sisarukset ja leikkiverit vahvistavat usein oman sukupuolen mukaista käyttäytymistä. Perheissä, joissa on keskosena syntyneitä lapsia, on keskimäärin vähemmän lapsia kuin perheissä, joissa lapset ovat syntyneet täysiaikaisina. Näissä perheissä keskosena syntyneen lapsen PSAI-pisteisiin voi mahdollisesti vaikuttaa vähäisempi sisarusten määrä kuin täysiaikaisina syntyneillä lapsilla.

## 8 Johtopäätökset

Näiden analyysien perusteella antenataalisella glukokortikoidihoidolla, jonka indikaationa on uhkaava enneaikaisuus, ei ole vaikutusta lapsen sukupuolen mukaiseen käyttäytymiseen varhaislapsuudessa. Tässä tutkimuksen osassa ainoa tilastollisesti merkittävä havainto oli, että alle 32. raskausviikolla syntyneiden poikien käytös on varhaislapsuudessa vähemmän maskuliinista kuin myöhemmillä raskausviikoilla syntyneillä pojilla. Koska näissä analyyseissä ei huomioitu sekoittavia tekijöitä, tulisi tulosten varmistamiseksi tehdä laajempia analyysejä, joissa myös tuloksia sekoittavia tekijöitä otettaisiin huomioon.

Tästä tutkimuksesta saatujen tulosten valossa ei antenataalista glukokortikoidihoitoa tulisi rajoittaa mahdollisten sukupuolen mukaiseen kehitykseen kohdistuvien haittavaikutusten perusteella, koska tilastollisesti merkittäviä eroja ei tutkimusryhmän ja antenataalisteroideille altistumattomien lapsien välillä havaittu.

## Lähteet

Carlo W., McDonald S, Fanaroff A. et al. Association of antenatal corticosteroids with mortality and neurodevelopmental outcomes among infants born at 22 to 25 weeks' gestation. *Jama* 2011;306, 2348-2358

Davis, E.P., Waffarn F., Uy G., Hobel C.J., Glynn L.M., Sandman C.A. Effect of prenatal glucocorticoid treatment on size at birth among infants born at term gestation. *Journal of Perinatology* 2009; 29, 731-737

Dessens A., Smolders-de Haas H., Koppe J., Twenty-year follow-up of antenatal corticosteroid treatment. *Pediatrics* 2000; 105.6.e77

Hines M., Gender development and the human brain. *Annual Review of Neuroscience* 2011; 34, 67-86

Hirvikoski T., Lindholm T., Lajic S., Nordenström A. Gender role behavior in prenatally dexamethasone-treated children at risk for congenital adrenal hyperplasia – a pilot study. *Acta Paediatrica*, 2011;100, e112-e119.

Kortikosteroidihoito ennanaikaisen synnytyksen uhatessa, Käypä hoito –suositus, Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Perinatologinen seura ry:n asettama työryhmä (Päivitetty 20.5.2009). [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi)

Koulu, Mervaala, Tuomisto: Farmakologia ja Toksikologia; Kustannusosakeyhtiö Medicina, 2007, [http://www.medicina.fi/index.php?option=com\\_content&view=article&id=68&Itemid=78](http://www.medicina.fi/index.php?option=com_content&view=article&id=68&Itemid=78)

Kuva 1: Rosenbach D. ACTH Negative Feedback, 2008 : [http://en.wikipedia.org/wiki/File:ACTH\\_Negative\\_Feedback.svg](http://en.wikipedia.org/wiki/File:ACTH_Negative_Feedback.svg) (18.4.2012)

Kuva 2: Richfield D., Häggström M. Steroidogenesis, 2009: <http://en.wikipedia.org/wiki/File:Steroidogenesis.svg> (18.4.2012)



Lamminmäki A, Hines M, Kuiri-Hänninen, Kilpeläinen L, Dunkel L., Sankilampi U. Testosterone measured in infancy predicts subsequent sex-typed behavior in boys and in girls: *Hormones and Behavior* 2012; 61, 611-6

Miller W., Auchus R. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocrine Reviews* 2010; 32, 81-151

Mulder E., de Heus R., Visser G. Antenatal corticosteroid therapy: short term effects on fetal behavior and haemodynamics. *Seminars in Fetal Neonatal Medicine*, Volume 14, Issue 3, June 2009, 151-156

Paakki P., Kirkinen P., Helin H.-L., Raunio H., Pasanen M. Antepartum glukokortikoid therapy suppresses human placental xenobiotic and steroid metabolizing enzymes. *Placenta* 2000; 21, 241-246

Perinataaltilasto – synnyttäjät, synnytykset ja vastasyntyneet 2010, Terveystieteiden tutkimuskeskus, www.satkes.fi

Roberts D., Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth ( Review ). *Cochrane library*, 2010, [www.thecochranelibrary.com](http://www.thecochranelibrary.com)

Roselli C. Brain aromatase: Roles in reproduction and neuroprotection. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 2007; 106, 143-150

Tegethoff M., Pryce C., Meinischmidt G. Effects of intrauterine exposure to synthetic glucocorticoids on fetal, Newborn, and infant hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in humans: a systematic review. *Endocrine Reviews*, 2009; 30, 753-789

Wu M, Manoli D., Fraser E., ym. Estrogen Masculinizes Neural Pathways and Sex-Specific Behaviors. *Cell* 2009; 139, 61-72

## Liite 1: PSAI-kysely

### Lapsen päivittäiset toiminnot-kysely

Tämä kysely koskee alle kouluikäisen lapsen päivittäisiä toimintoja. Se jakautuu kolmeen osaluokkaan: lelumieltymykset, toiminnot ja ominaisuudet. Jokaisessa kysymyksessä tiedustellaan, kuinka usein lapsi leikkii tietyillä leluilla, ryhtyy tiettyihin toimintoihin tai näyttää tiettyjä ominaisuuksiaan. Vastausvaihtoehtoja on viisi:

Ei koskaan  
Erittäin harvoin  
Joskus  
Usein  
Hyvin usein.

Vastaa jokaiseen kysymykseen ympäröimällä lasta parhaiten kuvaava vaihtoehto. Kaikkiin kysymyksiin tulee vastata.

**OSA 1: LELUT:** Vastaa alla oleviin kysymyksiin sen mukaan miten usein lapsi leikki seuraavilla leluilla viimeisimmän kuukauden aikana.

	ei koskaan	erittäin harvoin	joskus	usein	hyvin usein
1. Pyssyt (tai käytti esineitä pyssyinä)	0	1	2	3	4
2. Korut	0	1	2	3	4
3. Leikkityökalut	0	1	2	3	4
4. Nuket, nukenvaatteet tai nukenvaunut	0	1	2	3	4
5. Junat, autot tai lentokoneet	0	1	2	3	4
6. Miekat (tai käytti esineitä miekkoina)	0	1	2	3	4
7. Leikkiastiat	0	1	2	3	4

**OSA 2: TOIMINNOT:** Vastaa alla oleviin kysymyksiin sen mukaan miten usein lapsi teki seuraavia asioita viimeisimmän kuukauden aikana.

	ei koskaan	erittäin harvoin	joskus	usein	hyvin usein
8. Leikki kotia (esim. siivousta, ruoanlaittoa)	0	1	2	3	4
9. Leikki tyttöjen kanssa	0	1	2	3	4
10. Esitti tai leikki naishahmoa (esim. prinsessaa)	0	1	2	3	4
11. Leikki miehistä ammattia (esim. sotilasta)	0	1	2	3	4
12. Taisteli tai tappeli	0	1	2	3	4
13. Leikki olevansa joku perheenjäsen (esim. vanhempi)	0	1	2	3	4

	ei koskaan	erittäin harvoin	joskus	usein	hyvin usein
14. Urheili tai pelasi palloa	0	1	2	3	4
15. Kiipeili (esim. aidoilla, puissa, telineillä)	0	1	2	3	4
16. Hoiti leikisti vauvaa	0	1	2	3	4
17. Oli kiinnostunut oikeista autoista, junista tai lentokoneista	0	1	2	3	4
18. Pukeutui tyttömäisiin vaatteisiin	0	1	2	3	4

**OSA 3: OMINAISUUDET: Vastaa alla oleviin kysymyksiin sen mukaan miten usein lapsi näyttää seuraavia ominaisuuksia:**

	ei koskaan	erittäin harvoin	joskus	usein	hyvin usein
19. Pitää uusien paikkojen tutkimisesta	0	1	2	3	4
20. Pitää painimisleikeistä	0	1	2	3	4
21. On kiinnostunut käärmeistä, hämähäkeistä tai hyönteisistä	0	1	2	3	4
22. Välttää likaamista itseään	0	1	2	3	4
23. Pitää sievistä asioista	0	1	2	3	4
24. Välttää ottamista riskejä	0	1	2	3	4

**TARKISTA, ETTÄ VASTASIT KAIKKIIN KYSYMYKSIIN, KIITOS!**

Lähde PSAI (Pre-Scholl Activities Inventory). Kaannos ja kopiointi luvalla. Copyright © 2007 Harcourt Assessment. Suomennoksen Copyright © 2007 Harcourt Assessment. Kaikki oikeudet pidätetään. Translated and reproduced by Permission. Copyright ©2007 by Harcourt Assessment Finnish Translation Copyright © 2007 by Harcourt Assessment. All rights reserved.