

Eeva Koskela

MYYRÄKUUMEEEN VAIKUTUKSET MIESTEN SUKUHORMONITOIMINTAAN JA ELÄMÄNLAATUUN

Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Helmikuu 2024

TIIVISTELMÄ

Eeva Koskela: Myyräkuumeen vaikutukset miesten sukihormonitoimintaan ja elämänlaatuun
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta
Helmikuu 2024

Tutkimuksessa selvitettiin myyräkuumeen vaikutusta tautiin sairastuneiden miesten sukihormonitoimintaan ja elämänlaatuun. Potilaita seurattiin kahden vuoden ajan sairastumisesta. Tutkittaville tehtiin kliininen tutkimus, heistä otettiin verinäytteitä ja he täyttivät kyselylomakkeet (15D-elämänlaatukysely ja Ikääntyvän Miehen Oireisto -kysely) akuutissa vaiheessa sekä yhden kuukauden, yhden vuoden ja kahden vuoden kuluttua kontrollikäynneillä. Kyselylomakkeilla kartoitettiin elämänlaatua sekä somaattisia, psykologisia ja seksuaalisia oireita. Verinäytteistä mitattiin akuutissa vaiheessa erilaisia taudin vakavuutta kuvaavia muuttujia. Lisäksi jokaisella seurantakäynnillä määritettiin testosteronin ja lutenisoivan hormonin pitoisuudet.

20 (80 %) potilaalla 25:stä todettiin akuuttivaiheessa hypogonadismi eli sukihormonitoiminnan häiriö, jossa testosteronin pitoisuus on viitealueen alapuolella. 17:lla se oli tyypiltään sentraalinen eli aivolisäkkeen häiriöstä johtuva ja kolmella perifeerinen eli kivistason häiriöstä johtuva. Kahden vuoden seurannassa neljällä todettiin korjaantumaton hypogonadismi, joka oli kolmella tyypiltään sentraalinen ja yhdellä tyypiltään perifeerinen. Lisäksi yhdellä potilaalla todettiin korjaantumaton subkliininen hypogonadismi, eli tilanne, jossa testosteronitasot olivat viitearvoissa, mutta lutenisoivan hormonin pitoisuus koholla. 16 (80 %) potilaalla hormonitasot olivat normalisoituneet. Elämänlaatu kuvautui heikoimpana akuutissa vaiheessa verrattuna kontrollikäyntien tilanteisiin. Potilaat myös kuvasivat IMO-kyselyn sukihormonitoiminnan vajeusta kuvaavat oireet keskimäärin vaikeimpina akuuttivaiheessa.

Tulokset osoittivat, että sairaalahoitoisen myyräkuumeen akuuttivaiheessa useimmille miespotilaille kehittyi sukihormonitoiminnan häiriö. Pienellä osalla hormonivajaus jatkuu vuosien ajan. Korkea ikä ja BMI sekä suuri epäkypsien verihutaleiden osuus näyttäisivät olevan yhteydessä krooniseen hormonivajaukseen. Vaikuttaisi myös siltä, että myyräkuumeen akuutissa vaiheessa elämänlaatu heikkenee ja sukihormonitoiminnan vajaukseen liittyvät oireet vaikeutuvat. Kroonisella hypogonadismilla ei tässä tutkimuksessa todettu olevan selvää yhteyttä elämänlaadun heikkenemiseen tai sukihormonitoiminnan vajaukseen liittyviin oireisiin.

Avainsanat: myyräkuume, Puumala-virus, hypogonadismi

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin Originality Check -ohjelmalla.

SISÄLLYS

JOHDANTO.....	1
TUTKIMUSAINEISTO JA -MENETELMÄT.....	4
Aineisto	4
Menetelmät	4
Tulosten analysointi	6
TULOKSET	7
Hormonipitoisuudet	7
Akuuttivaihe.....	7
Seuranta 1 kuukauden, 1 vuoden ja 2 vuoden kohdalla	8
Potilaat, joilla havaittiin krooninen hypogonadismi.....	11
Laboratoriotutkimukset ja kliininen tutkimus	12
Kyselylomakkeiden tulokset.....	14
IMO.....	14
15D.....	17
Korrelaatiot.....	19
POHDINTA.....	20
LÄHTEET.....	23

JOHDANTO

Myyräkuume eli nephropathia epidemica on munuaisoireinen verenvuotokuume (hemorrhagic fever with renal syndrome, HFRS) (1–3). Myyräkuumeen aiheuttaa Puumala-hantavirus, joka tarttuu ihmiseen aerosolitartuntana metsämyyrän eritteistä. Suomessa diagnosoidaan vuosittain noin 1000–2000 serologisesti varmistettua myyräkuumetapausta. Myyräkuumeen tyypillisiin oireisiin kuuluu mm. korkea kuume, pahoinvointi, vatsa- ja selkävut sekä keskushermosto-oireet kuten päänsärky. Taudin edetessä tyypillisesti virtsamäärät vähenevät ja kehittyy ohimenevä akuutti munuaisten vajaatoiminta, jota seuraa hetkellinen runsasvirtsaisuuden vaihe. Taudin hoito on oireenmukainen, ja vaikeimmat tapaukset hoidetaan sairaalassa. Myyräkuumeen aiheuttamat kuolemat ovat erittäin harvinaisia. Tautiin ei ole rokotetta, mutta sairastettu myyräkuume antaa elinikäisen suojan. (1,2,4)

Miehen hypogonadismi tarkoittaa testosteronin tuotannon tai sen vaikutuksen heikkenemistä. Hypogonadismin aiheuttamia oireita ovat mm. seksuaalisen aktiivisuuden väheneminen, erektiohäiriöt, karvoituksen väheneminen ja tyypillisesti vaihdevuosisoireisiin liitetyt oireet kuten kuumat aallot ja yöhikoilu. Hypogonadismia kutsutaan primaariseksi eli perifeeriseksi, mikäli se johtuu kivesten sairaudesta. Sekundaarinen eli sentraalinen hypogonadismi johtuu aivolisäke- tai hypotalamustason häiriöstä, esim. kasvaimesta, tulehduksesta tai vammasta kyseisellä alueella. (5) Hankinnaisen kivesperäisen hypogonadismin yleisin syy on kivistulehdus, jonka aiheuttaa esimerkiksi sikotauti-, echo- tai arbovirus (5). Myös hepatiitti C -virusinfektioon on havaittu liittyvän hypogonadismia (6,7). Aivolisäke-kivesakselin ulkopuoliset sairaudet voivat myös aiheuttaa hypogonadismia. Kroonisen hypogonadismin syitä voivat olla esimerkiksi maksa- tai kilpirauhas sairaudet. Monissa vaikeissa yleissairauksissa on havaittu sekä sentraalista että perifeeristä palautuvaa hypogonadismia. Mahdollisia mekanismeja yleissairauden aiheuttamalle sentraaliselle hypogonadismille ovat lisääntyneet kortisolin, kortikotropiinia vapauttavan hormonin, sytokiiniinien, endorfiinien ja katekoliamiinien pitoisuudet, joiden vaikutuksesta lutenisovan hormonin eritysvähenee. Yleissairauksia, joissa on kuvattu hypogonadismia, ovat mm. infektiot, tulehdukselliset sairaudet, sydäninfarkti, palovammat ja diabeettinen ketoasidoosi. (5)

Hypogonadismin tiedetään heikentävän miesten elämänlaatua (8–17). Satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa (9) vuodelta 2017 tutkittiin testosteronikorvaushoidon yhteyttä elämänlaatuun ja hypogonadismin oireisiin 999:lla hypogonadismia sairastavalla miehellä 36 kuukauden seuranta-ajalla. Hypogonadismin testosteronikorvaushoito paransi merkittävästi tutkittavien elämänlaatua somaattisella, seksuaalisella ja psykologisella ulottuvuudella. (9) Katsaus vuodelta 2023 (16) tarkasteli hypogonadismin yhteyttä masennukseen. Hypogonadismilla ja masennuksella vaikuttaisi olevan kaksisuuntainen yhteys. Hypogonadismi ja sen aiheuttamat oireet altistavat masennukselle, ja masennusta sairastavilla miehillä on todettu matalampia testosteronipitoisuuksia kuin verrokeilla. (16)

Joillakin HFRS-potilailla on havaittu tapauselostuksissa aivolisäkkeen verenvuoto (18–20) ja/tai vajaatoiminta ja tästä seurannut hormonitoiminnan häiriö (21–25). Takautuvissa tutkimuksissa HFRS:n sairastaneilla on todettu sekä sentraalisia että perifeerisiä hormonihäiriöitä enemmän kuin taustaväestössä (26–28). Serbialaisessa tutkimuksessa (26) vuodelta 2008 18 %:lla todettiin aivolisäkkeen vajaatoiminta keskimäärin 3,7 vuoden kuluttua myyräkuumeen sairastamisesta, ja 12,5 %:lla miespotilaista todettiin gonadiakselin häiriö (26). Suomalaisessa tutkimuksessa (27) vuodelta 2016 tutkittiin 47 myyräkuumeen sairastanutta potilasta 4–8 vuotta taudin jälkeen. Kaksi potilasta oli saanut akuutissa vaiheessa aivolisäkkeen verenvuodon, ja vain toisella oli hypogonadismi todettavissa yhä tutkimushetkellä. Uusia myyräkuumeen jälkeen kehittyneitä sukuhormonitoiminnan häiriöitä ei havaittu. (27)

Tutkimusryhmämme aiempi retrospektiivinen tutkimus (28) vuodelta 2010 käsitti 54 myyräkuumeeseen sairastunutta potilasta, joita seurattiin 1–10 vuotta myyräkuumeen jälkeen. Puolella (49 %) miespotilaista todettiin taudin akuutissa vaiheessa hypogonadismi, joka oli suurimmalla osalla tyypiltään sentraalinen. Seurannassa viidellä potilaalla todettiin subkliininen hypogonadismi, eli kaikkien miespotilaiden testosteronipitoisuudet olivat normalisoituneet. Akuutin vaiheen matala testosteronipitoisuus korreloi iän, leukosytoosin ja kreatiniinin maksimiarvon kanssa. Krooniset hormonivajaukset eivät olleet ennustettavissa taudin vaikeuden perusteella. (28)

Mekanismeja aivolisäkkeen vajaatoiminnan kehittymisen taustalla ei ole täysin selvitetty. On ehdotettu, että syynä voisi olla joko aivolisäkkeen verenvuoto verisuonten läpäisevyyden lisääntyessä ja verihitaleiden pitoisuuden laskiessa tai aivolisäkkeen iskemia liittyen

hypovolemiaan (26). On myös mahdollista, että virus pääsee fyysisesti infektoimaan aivolisäkkeen neuroendokriinisoluja. On dokumentoitu tapaus, jossa hantavirus on löydetty myyräkuumeeseen menehtyneen potilaan aivolisäkkeen soluista. (29) Yksi teoria on myös, että selkäydinnesteeseen päässyt virus aiheuttaa aivolisäkkeen alueen tulehdusreaktion. (30). Myös autoimmuunimekanismilla kehittynyt aivolisäkkeen vajaatoiminta on kuvattu myyräkuumeen jälkeen (22).

Tarvaisen syventävien opintojen työssä (31) vuodelta 2015 tarkasteltiin sukuhormonitoimintaa ja elämänlaatua kuudellatoista miespuolisella myyräkuumepotilaalla. Heistä kahdellatoista (86 %) havaittiin akuuttivaiheessa sentraalinen hypogonadismi, joka ei korjaantunut noin viidesosalla potilaista kuukauden kuluttua sairaalahoitajaksosta järjestettyyn kontrollikäyntiin mennessä. Potilaiden elämänlaatu heikkeni myyräkuumeen akuutissa vaiheessa, mutta näytti korjaantuvan pääosin myyräkuumetta edeltäneelle tasolle 1 kk kontrolliin mennessä. Korkean iän, tupakoinnin ja vaikean munuaisvaurion havaittiin olevan yhteydessä vaikeampiin mieshormonivajaukseen liittyviin oireisiin. (31)

Tutkimusryhmämme prospektiivisessä tutkimuksessa (32) vuodelta 2021 tutkittiin myyräkuumeen ja hormonihäiriöiden välistä yhteyttä sekä hormonihäiriöiden yhteyttä veren hyytymisjärjestelmän muutoksiin. Tutkimus käsitti 42 myyräkuumetta sairastavaa potilasta, joita tutkittiin myyräkuumeen akuutissa vaiheessa sekä seurantakäynnillä kuukauden kuluttua. Akuuttivaiheessa 80 %:lla miespotilaista todettiin hypogonadismi, joka oli todettavissa kuukauden seurantakäynnillä 16 %:lla. Akuutin vaiheen matalilla testosteroniarvoilla havaittiin olevan yhteyttä akuutin vaiheen leukosytoosiin ja pidempään sairaalassaoloaikaan. (32)

Nyt kuvattavassa syventävien opintojen työssäni selvitetään ensimmäisiä pitkäaikaistuloksia myyräkuumepotilaiden hormonimuutoksista prospektiivisessä eli etenevässä tutkimusasetelmassa. Muutoksia tarkastellaan akuutin vaiheen ja yhden kuukauden kohdalla sekä yhden ja kahden vuoden kuluttua sairastamisesta. Tarkoitus on selvittää, minkälaisia akuutteja muutoksia myyräkuume aiheuttaa miehen sukuhormonitoimintaan, kuinka yleisiä ovat pitkäaikaismuutokset myyräkuumeen jälkeen, miten sairastettu myyräkuume ja mahdolliset siitä seuranneet hormonihäiriöt vaikuttavat potilaiden elämänlaatuun ja voidaanko havaita mahdollisia taudinkuvan piirteitä, jotka olisivat yhteydessä krooniseen hormonivajaukseen.

TUTKIMUSAINEISTO JA -MENETELMÄT

Aineisto

Tutkimuksen aineiston muodostivat 27 miespotilasta, jotka olivat sairaalahoidossa akuutin myyräkuumeen vuoksi Tampereen yliopistollisessa sairaalassa (Tays) tai Seinäjoen keskussairaalassa (SeKS) 1.1.2010–31.12.2017. Myyräkuumediagnoosi varmistettiin käyttämällä Puumala-virusvasta-ainetestiä (33). Potilaat täyttivät kirjallisen suostumuslomakkeen tutkimukseen osallistumisesta.

12 potilaalla oli perussairauksia. Heistä viidellä oli useampi kuin yksi sairaus. Neljällä potilaista oli verenpainetauti, kolmella hyperkolesterolemia ja kahdella aikuistyyppin diabetes, sepelvaltimotauti, keliakia ja essentielli vapina. Yksittäisillä potilailla oli myös glaukooma, hyvänlaatuinen eturauhasen liikakasvu, 2. asteen AV-katkos, uniapnea, refluksitauti ja ADHD. Kahdelle potilaalle oli tehty sepelvaltimon pallolaajennus, yhdeltä oli poistettu perna, yhdelle oli tehty peräsuolen poisto sekä koolonin osapoisto ja yhdelle potilaalle oli tehty kaularangan välilevyn pullistuman operatiivinen hoito.

Potilaiden mediaani-ikä oli 44 vuotta (vaihteluväli 21–67). Mediaani-BMI oli 25.7 kg/m² (vaihteluväli 21–37 kg/m²). 17 tupakoi ja 4 oli tupakoinut aiemmin, 6 ei ollut koskaan tupakoinut. 27 potilaasta 24 osallistui kuukauden kuluttua akuuttivaiheesta järjestetyille kontrollikäynnille. 21 potilasta osallistui vuoden käynnille ja 20 potilasta kahden vuoden käynnille.

Menetelmät

Potilaat haastateltiin ja tutkittiin taudin akuutissa vaiheessa sekä kontrollikäynneillä yhden kuukauden, yhden vuoden ja kahden vuoden kuluttua akuuttivaiheesta. Hormonihäiriöihin liittyviä oireita selvitettiin kyselylomakkeita käyttäen (34,35). Potilailta kysyttiin myös tupakoinnista kyselyhetkellä ja aiemmin. Potilaille tehtiin kliininen tutkimus, jossa tutkittiin kivekset ja havainnoitiin mahdollisia muita hormonitoiminnan häiriöihin liittyviä löydöksiä.

Elämänlaatua mitattiin 15-D-elämänlaatukyselyllä (34). Potilaat täyttivät kaksi kyselyä akuuttivaiheessa toisen kuvaten tilannetta ennen kuumetautia ja toisen kuumetaudin aikana sekä yhden kyselyn kullakin kontrollikäynnillä yhden kuukauden, yhden vuoden ja kahden vuoden

kuluttua kuumetaudista. Kysely sisältää 15 eri oiretta kuvaavaa kysymystä ja vastaukset annetaan numerona 1-5 välillä kuvaten oireen vaikeusastetta. Matalampi numero kuvaa lievempää oiretta ja korkeampi numero vaikeampaa oiretta.

Sukuhormonitoimintaan liittyviä oireita tiedusteltiin ”Ikääntyvän miehen oireisto” -kyselyllä (35). Potilaat täyttivät kaksi kyselyä akuuttivaiheessa toisen kuvaten oireita ennen sairautta ja toisen sairauden aikana sekä yhden kyselyn kullakin kontrollikäynnillä yhden kuukauden, yhden vuoden ja kahden vuoden kuluttua akuuttivaiheesta. Kysely sisältää 17 eri oiretta kuvaavaa kysymystä, jotka voidaan jakaa kolmeen kategoriaan: somaattiset (kysymykset 1–5, 9–10), psykologiset (kysymykset 6–8, 11, 13) ja seksuaaliset kysymykset (kysymykset 12, 14–17). Vastausvaihtoehdot annettiin numerona 1 ja 5 välillä kuvaten oireen voimakkuutta. Pienempi numero kuvasi lievempää oiretta ja suurempi numero vaikeampaa oiretta. Lomakkeen lopussa oli myös avoin kohta, jossa kysyttiin mahdollisia muita oireita.

Potilailta otettiin verinäytteet taudin akuutissa vaiheessa ja kontrollikäynneillä. Näytteistä analysoitiin perusverenkuva (PVK), Kreatiniini (Krea), C-reaktiivinen proteiini (CRP), trombosyytit (Trom), IPF, trombopoietiini, F1+2, D-dimeeri (FiDD), lutenisoiva hormoni (LH) ja testosteroni (Testo). Perusverenkuva (PVK), Kreatiniini (Krea) ja plasman C-reaktiivinen proteiini (CRP) määriteltiin Tampereen Fimlab Laboratoriot Oy:n tavanomaisilla menetelmillä, ja niissä käytettiin viitearvoina Fimlab Laboratoriot Oy:n viitearvoja (36). Seerumin testosteroni analysoitiin käyttämällä nestekromatografia-massaspektrometriaa (kromatografia: Agilent 1200 Series RRLLC, Agilent Technologies, Saksa ja massaspektrometria: Agilent 6410 Triple Quadrupole LC/MS (G6410A), Agilent Technologies, USA). Seerumin lutenisoiva hormoni analysoitiin käyttämällä elektrokemiluminesenssi-immunoanalyysia (ECLIA) (Elecsys and Cobas e immunoassay analyzers, Roche Diagnostics, Saksa). Myös testosteronin ja lutenisoivan hormonin viitearvoina käytettiin Fimlab Laboratoriot Oy:n viitearvoja. Miehillä testosteronin viitearvot ovat 10.0–38.0 nmol/l ja lutenisoivan hormonin 1.7–8.6 U/l (37,38).

Tulosten analysointi

Potilaat jaettiin mediaani-ikä perusteella kahteen ryhmään: alle 44-vuotiaisiin ja 44-vuotiaisiin tai vanhempiin. Kyselylomakkeiden osa-alueiden pisteiden keskiarvot laskettiin ikäryhmissä erikseen. Hormonipitoisuuksien jakaumat analysoitiin luteinisoivan hormonin ja testosteronin osalta ikäryhmissä erikseen.

Hormonipitoisuuksien mukaan potilaat jaettiin terveisiin (ei kroonista hypogonadismia tai subkliinista hypogonadismia) ja kroonisesti hormonihäiriöisiin (krooninen hypogonadismi tai subkliininen hypogonadismi). Mikäli potilaan testosteroni oli alle viitealueen kahdessa 1–2 vuoden välein tehdyssä mittauksessa, tulosta pidettiin kroonisenä hypogonadismina. Sentraalinen hypogonadismi johtuu aivolisäke- tai hypotalamustason häiriöstä, jossa sekä testosteronin että LH:n pitoisuus on viitealueen alapuolella. Perifeerinen hypogonadismi johtuu kivistason häiriöstä, jolloin testosteronin pitoisuus on viitealueen alapuolella ja LH:n pitoisuus viitealueen yläpuolella. Krooniseksi subkliiniseksi hypogonadismiksi määriteltiin tilanne, jossa luteinisoiva hormoni oli yli viitealueen ja testosteroni viitealueella kahdessa 1–2 vuoden välein tehdyssä mittauksessa.

Tilastollinen analyysi suoritettiin käyttämällä IBM SPSS Statistics -ohjelman versiota 27.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA). Wilcoxonin testiä käytettiin vertaillessa kyselylomakkeiden tuloksia sekä hormonipitoisuuksia eri aikapisteissä. Analyysit suoritettiin erikseen 15D- sekä IMO-kyselyiden kokonaispisteille sekä IMO-kyselyn kolmen kategorian kokonaispisteille. Mann-Whitney U-testiä käytettiin vertailussa eri potilasryhmien eli terveiden ja hormonihäiriöisten välillä sekä alle 44-vuotiailla ja 44-vuotiailla ja vanhemmilla. Spearmanin korrelaatioanalyysiä käytettiin selvittämään iän, BMI:n ja taudin vaikeusastetta kuvaavien muuttujien sairaalassaoloaika (vrk), leukosyyttiarvon maksimi ($\times 10^9/L$), kreatiniiniarvon maksimi ($\mu\text{mol}/L$), C-reaktiivisen proteiiniarvon maksimi (mg/l), trombosyyttiarvon minimi ($\times 10^9/L$) ja epäkypsien verihytaleiden osuus (IPF) (%) yhteyttä hormonipitoisuuksiin. P-arvoa alle 0,05 pidettiin tilastollisesti merkitseväenä.

TULOKSET

Hormonipitoisuudet

Akuuttivaihe

Akuuttivaiheessa hormonipitoisuudet määritettiin 25 potilaalta. 20 potilaalla (80 %) todettiin hypogonadismi eli testosteroniarvo oli alle viitealueen alarajan. Kolmella potilaalla (12 %) oli perifeerinen hypogonadismi. 17:llä (68 %) potilaalla hypogonadismi oli tyypiltään sentraalinen. 15:llä sentraalisen hypogonadismin ryhmästä LH-arvo oli viitealueella eli heillä saattoi olla sekatyypinen hypogonadismi eli sentraalisen ja perifeerisen hypogonadismin yhdistelmä.

Testosteronitasot olivat keskimäärin merkittävästi matalampia akuuttivaiheessa verrattuna muihin aikapisteisiin, kuten kuvista 1–2 sekä taulukosta 1 voi todeta. Tämä toistui kaikkien potilaiden ryhmässä sekä molemmissa ikäryhmissä erikseen. Taulukossa 1 on verrattu muiden aikapisteiden testosteroni- ja LH-arvoja 1 kuukauden kontrollikäynnin arvoihin.

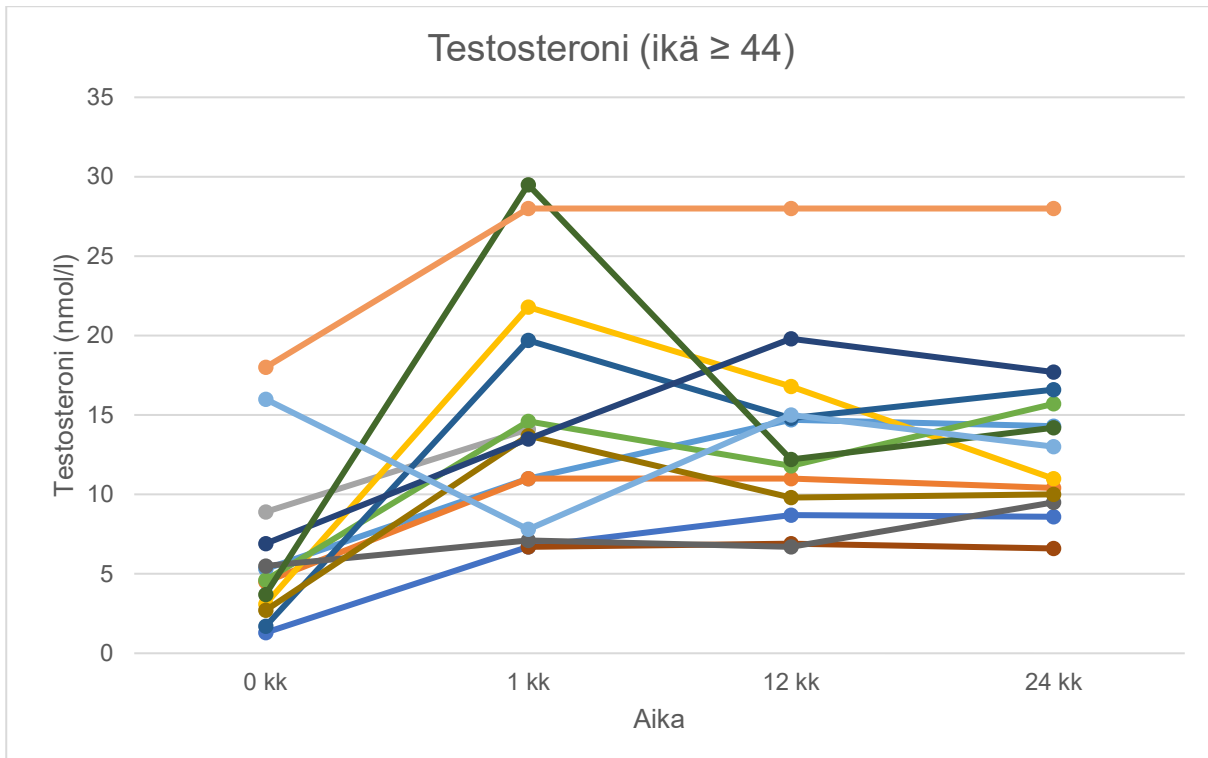
LH-tasoissa ei havaittu seurannassa yhtä suurta muutosta kuin testosteroniarvoissa. LH-taso todettiin merkittävästi korkeammaksi 1 kuukauden aikapisteessä verrattuna akuuttivaiheeseen. Tämä ei toistunut ikäryhmissä erikseen.

Taulukko 1: Hormonipitoisuudet eri aikapisteissä verrattuna Wilcoxonin testillä 1 kuukauden pitoisuuksiin kaikilla potilailla sekä ikäryhmissä erikseen

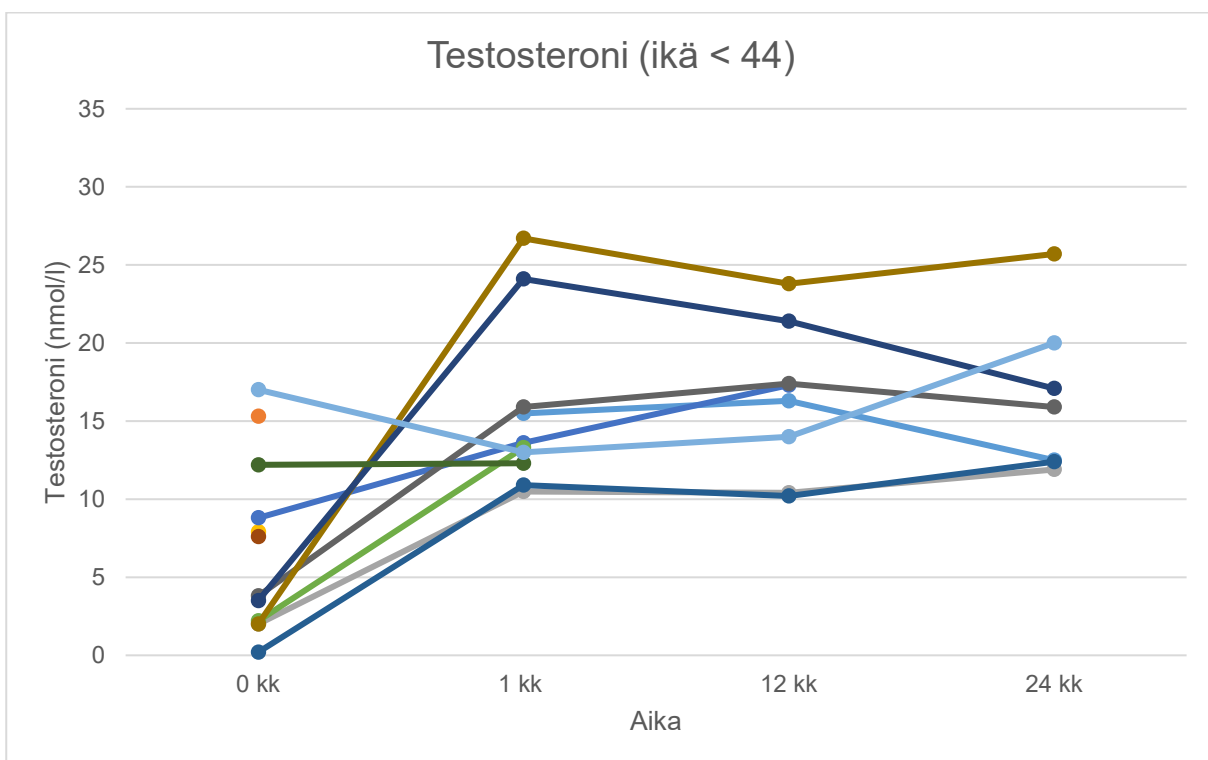
Kaikki potilaat	Akuutti			1 kk		1 v			2 v		
	Mediaani	Vaihtelu- väli	P- arvo	Mediaani	Vaihtelu- väli	Mediaani	Vaihtelu- väli	P- arvo	Mediaani	Vaihtelu- väli	P- arvo
LH	3.8	0.4–13.8	0.040	4.7	2.5–14.2	5.1	1.6–12.9	0.602	5.9	2.6–11	0.050
Testo	4.6	0.2–15.3	0.000	13.6	6.7–29.5	14.7	6.7–23.8	0.778	13.6	6.6–25.7	0.931
Ikä<44											
LH	3.8	0.4–13.8	0.214	5	3–10	5.1	2.7–7.3	0.674	5.9	4.2–7.2	0.091
Testo	5.7	0.2–15.3	0.015	13.5	10.5– 26.7	16.8	10.2– 23.8	0.779	15.9	11.9– 25.7	1.000
Ikä≥44											
LH	3.8	2.1–18	0.091	4.7	2.5–14.2	4	1.6–12.9	0.221	5.9	3.7–11	0.208
Testo	4.6	1.3–18	0.007	13.6	6.7–29.5	12.2	6.7–28	0.657	13	6.6–28	0.937

Seuranta 1 kuukauden, 1 vuoden ja 2 vuoden kohdalla

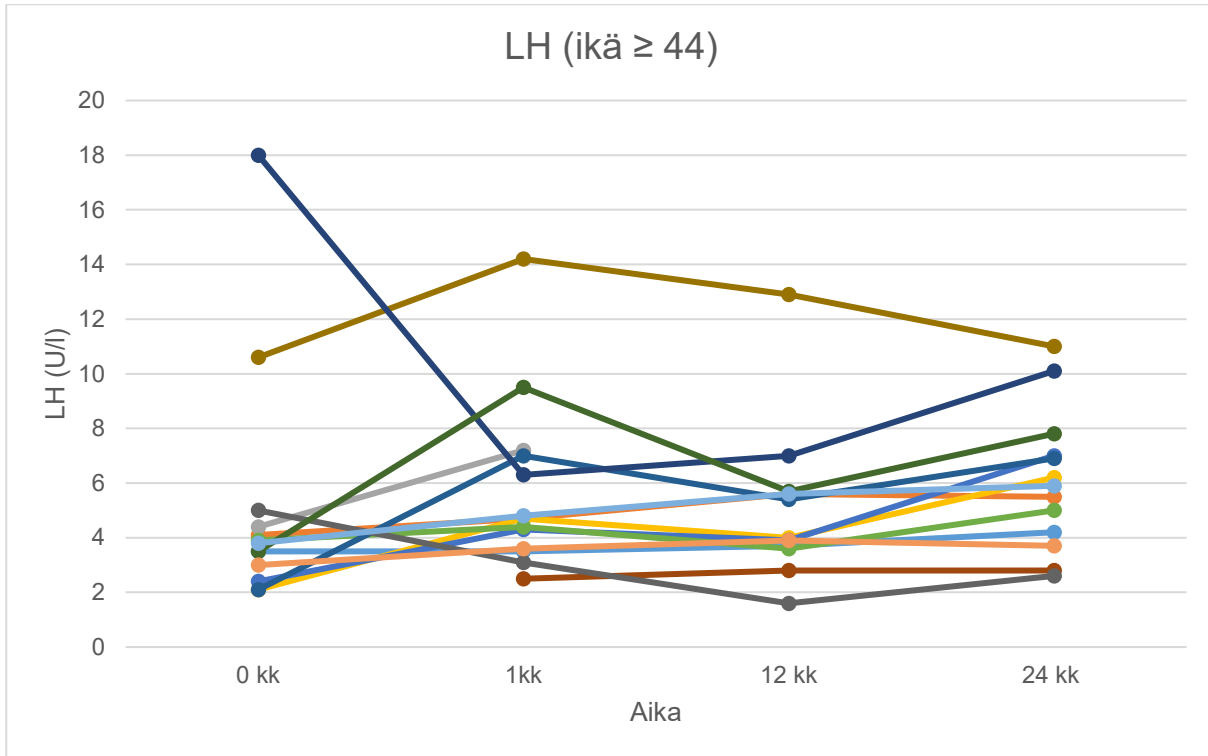
Hormonipitoisuudet mitattiin uudelleen 1 kuukauden, 1 vuoden sekä 2 vuoden seurantakäynneillä. Kuukauden kohdalla neljällä (17 %) potilaalla todettiin hypogonadismi. Kaikilla neljällä hypogonadismi oli tyypiltään sentraalinen tai sekatyypinen, eli LH-arvo oli viitealueella. Lisäksi kolmella potilaalla todettiin subkliininen perifeerinen hypogonadismi. Vuoden kuluttua akuuttivaiheesta hypogonadismi todettiin neljällä (19 %) potilaalla. Yhdellä heistä hypogonadismi oli tyypiltään perifeerinen, yhdellä sentraalinen ja kahdella sentraalinen tai sekatyypinen. Kahden vuoden kontrollikäynnillä hypogonadismi todettiin kolmella (15 %) potilaalla, joilla kaikilla se oli tyypiltään sentraalinen tai sekatyypinen. Lisäksi kahdella potilaalla todettiin subkliininen perifeerinen hypogonadismi. Verraten keskenään 1 kuukauden, 1 vuoden sekä 2 vuoden arvoja, hormonipitoisuudet pysyivät keskimäärin varsin tasaisina eikä tilastollisesti merkitseviä eroja todettu. Hormonipitoisuuksissa oli kuitenkin selvästi suurempi hajonta vähintään 44-vuotiailla kuin alle 44-vuotiaiden ryhmässä. (Kuvat 1–4)



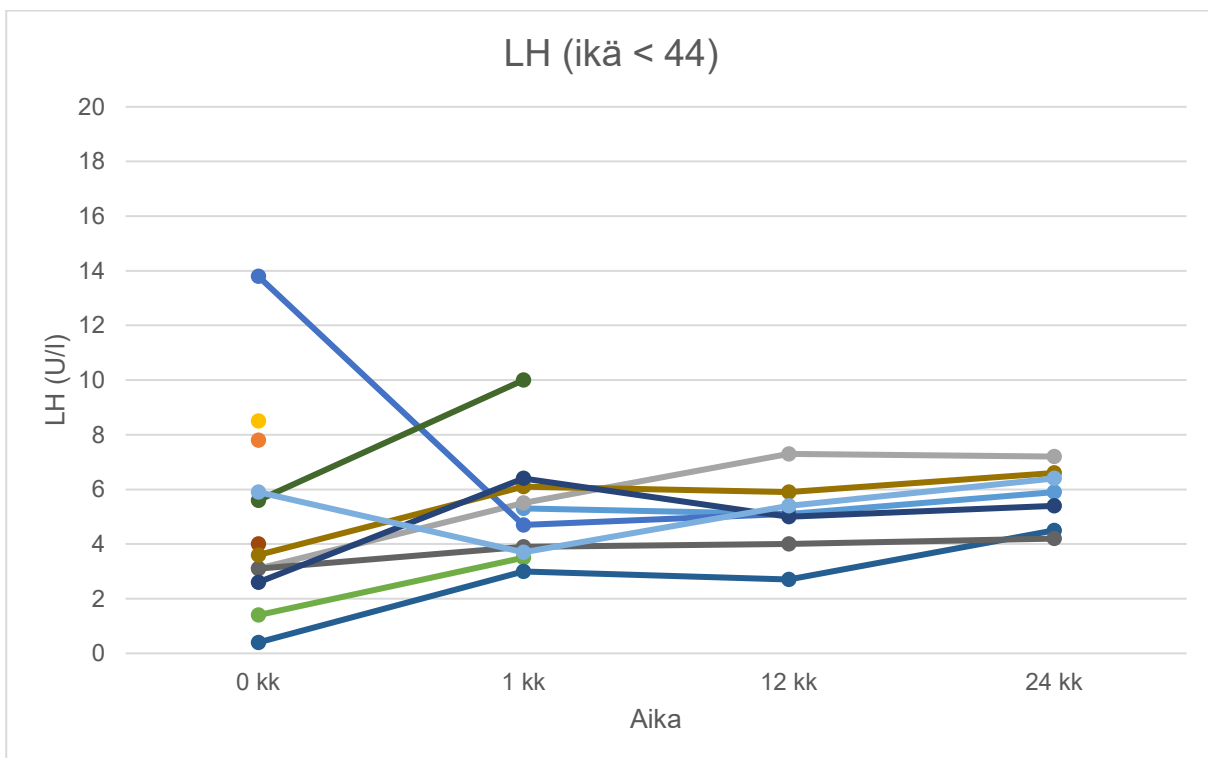
Kuva 1: Testosteronipitoisuudet eri aikapisteissä 44-vuotiailla ja vanhemmilla



Kuva 2: Testosteronipitoisuudet eri aikapisteissä alle 44-vuotiailla



Kuva 3: LH-pitoisuudet eri aikapisteissä 44-vuotiailla ja vanhemmilla



Kuva 4: LH-pitoisuudet eri aikapisteissä alle 44-vuotiailla

Potilaat, joilla havaittiin krooninen hypogonadismi

Neljällä potilaalla todettiin siis hypogonadismi, joka ei korjaantunut seurannassa. Kolmella potilaalla hypogonadismi oli tyypiltään sentraalinen. Yhdellä potilaalla hypogonadismi oli tyypiltään perifeerinen. Tällä potilaalla kliininen hypogonadismi oli todettavissa vielä vuoden kontrollissa, mutta kahden vuoden kontrollissa kyseisellä potilaalla todettiin subkliininen hypogonadismi. Lisäksi yhdellä potilaalla, jolla todettiin perifeerinen hypogonadismi akuuttivaiheessa, oli kahden vuoden kontrollissa todettavissa subkliininen hypogonadismi. Hormonilöydösten perusteella potilaat jaettiin terveisiin (n=22) sekä hormonihäiriöisiin eli niihin, joilla oli seurannassa todettavissa krooninen hypogonadismi tai krooninen subkliininen häiriö (n=5). Taulukoon 2 on koottu hormoniarvot, ikä ja BMI hormonihäiriöisiksi luokitelluilta potilailta.

Taulukko 2: Ikä, BMI ja hormoniarvot niillä viidellä potilaalla, joilla todettiin krooninen tai subkliininen hypogonadismi

Potilas	Ikä	BMI	Akuutti		1 kk		1v		2v		Diagnoosi
			LH (U/l)	Testo (nmol/l)	LH (U/l)	Testo (nmol/l)	LH (U/l)	Testo (nmol/l)	LH (U/l)	Testo (nmol/l)	
7	46	36.8	2.4	1.3	4.3	6.7	3.9	8.7	7	8.6	Krooninen sentraalinen hypogonadismi
13	64	*	*	*	2.5	6.7	2.8	6.9	2.8	6.6	Krooninen sentraalinen hypogonadismi
14	67	32.5	5	5.5	3.1	7.1	1.6	6.7	2.6	9.5	Krooninen sentraalinen hypogonadismi
17	67	34.7	10.6	2.7	14.2	13.7	12.9	9.8	11	10	Krooninen perifeerinen hypogonadismi
20	61	23.1	18	6.9	6.3	13.5	7	19.8	10.1	17.7	Subkliininen perifeerinen hypogonadismi

Viitearvot: LH 1.7–8.6 U/l, testosteroni 10.0–38.0 nmol/l

Laboratoriotutkimukset ja kliininen tutkimus

Seitsemällä potilaalla todettiin oliguriaa (virtsamäärä alle 400 millilitraa vuorokaudessa) ja 25 potilaalla runsasvirtsaus (virtsamäärä yli 2500 millilitraa vuorokaudessa). Taulukossa 3 on lueteltu akuutin vaiheen kliinisiä löydöksiä ja laboratoriokoetuloksia. Sairaalassaoloajan mediaani oli seitsemän vuorokautta. 26 potilaalla (96 %) eli kaikilla yhtä lukuun ottamatta todettiin akuutti munuaistoiminnan häiriö (plasman kreatiniini yli 100 $\mu\text{mol/l}$). 13:lle (48 %) kehittyi vaikea munuaisvaurio (plasman kreatiniini yli 354 $\mu\text{mol/l}$). Kaikilla potilailla ilmeni trombosytopeniaa (verihiutaleiden määrä alle $150 \times 10^9 /\text{l}$). 15:llä (56 %) potilaalla todettiin merkittävän matalia (alle $50 \times 10^9 /\text{l}$) trombosyyttiarvoja. Kahdella potilaalla mitattiin matalin systolinen verenpaine 60 mmHg. Näillä molemmilla todettiin sepsis ja he olivat tehohoidossa. Kaikki potilaat toipuivat.

Taulukko 3: Taudin akuutissa vaiheessa mitattujen muuttujien mediaanit ja vaihteluvälit

Muuttuja	Mediaani	Vaihteluväli	Viitearvot
Ikä	44	21–67	
Tupakointi (kyllä/ei)		17/10	
BMI (kg/m^2)	25.7	21–37	18.5–25
Sairaalassaoloaika (vrk)	7	2–22	
Painon muutos (kg)	-5.6	-0.8–11.3	
Min systolinen RR (mmHg)	114	60–154	111–219
Min hematokriitti	0.36	0.25–0.43	0.39–0.50
Max hematokriitti	0.45	0.37–0.66	0.39–0.50
Min verihiutaleet ($\times 10^9/\text{L}$)	42	4–141	150–360
Max leukosyytit ($\times 10^9/\text{L}$)	10.5	5.1–39.1	3.4–8.2
Max CRP (mg/L)	69.7	16.1–243.9	<10
Max kreatiniini ($\mu\text{mol/L}$)	348	93–983	60–100
D-dimeeri (mg/L)	3.1	0.6–34	<0.5
Protrombiini fragmentit (F1 + 2) (pmol/L)	704	289–1445	69–229
MPV (fL)	11.6	9.4–13.1	9.0–12.0
IPF (%)	9.2	2.0–15.1	1.0–5.0
Trombopoeetiini (pg/mL)	184.2	55.8–647.9	

Taulukossa 4 vertaillaan potilaiden ja akuutin myyräkuumeen kliinisiä piirteitä kroonisesti hormonihäiriöisten ja terveiden ryhmien välillä. Hormonihäiriöiset potilaat olivat iäkkäämpiä ja heillä oli akuuttivaiheessa enemmän epäkypsiä verihiutaleita kuin terveiden ryhmällä. Myös BMI ja sairaalassaoloaika saivat hiukan korkeampia arvoja hormonihäiriöisten ryhmässä kuin terveillä, mutta tilastollista merkitsevyyttä ei todettu.

Taulukko 4: Muuttujien vertailua terveiden ja hormonihäiriöisten välillä Mann-Whitney U -testillä

	Hormonihäiriöiset (n=5)		Terveet (n=22)		Viitearvot	p-arvo
	Mediaani	Vaihteluväli	Mediaani	Vaihteluväli		
Ikä	64	46–67	38.3	21–67		0.006
BMI (kg/m²)	33.6	23.1–36.8	25.3	21.2–30.4	18.5–25	0.122
Painon muutos (kg)	5.6	3.2–6.4	5.05	0.8–11.3		1.0
Kreatiniini max (µmol/l)	175	109–756	389.5	93–983	60–100	0.314
Leukosyytit max (10⁹/l)	10.7	9.7–14.8	10.35	5.1–39.1	3.4–8.2	0.739
Sairaalassaoloaika (vrk)	10	6–13	6.5	2–22		0.064
CRP max (mg/l)	106.6	41.7–243.9	69.7	16.1–185.4	<10	0.232
Verihiutaleet min (×10⁹/l)	65	17–123	42	4–102	150–360	0.606
MPV (fl)	12.3	11.9–12.6	11.6	10.4–13.1	9.0–12.0	0.441
IPF (%)	13.4	8.2–15.1	8.7	4.4–13.2	1.0–5.0	0.016
Trombopoietiini (pg/ml)	247.0	137.1–647.9	150.4	55.8–647.7		0.277
Protrombiini fragmentit F1+2 (pmol/l)	485.5	295–704	912	413–1203	69–229	0.109
D-dimeeri (mg/l)	1.4	0.6–3.3	3.7	1.1–34	<0.5	0.130

Kyselylomakkeiden tulokset

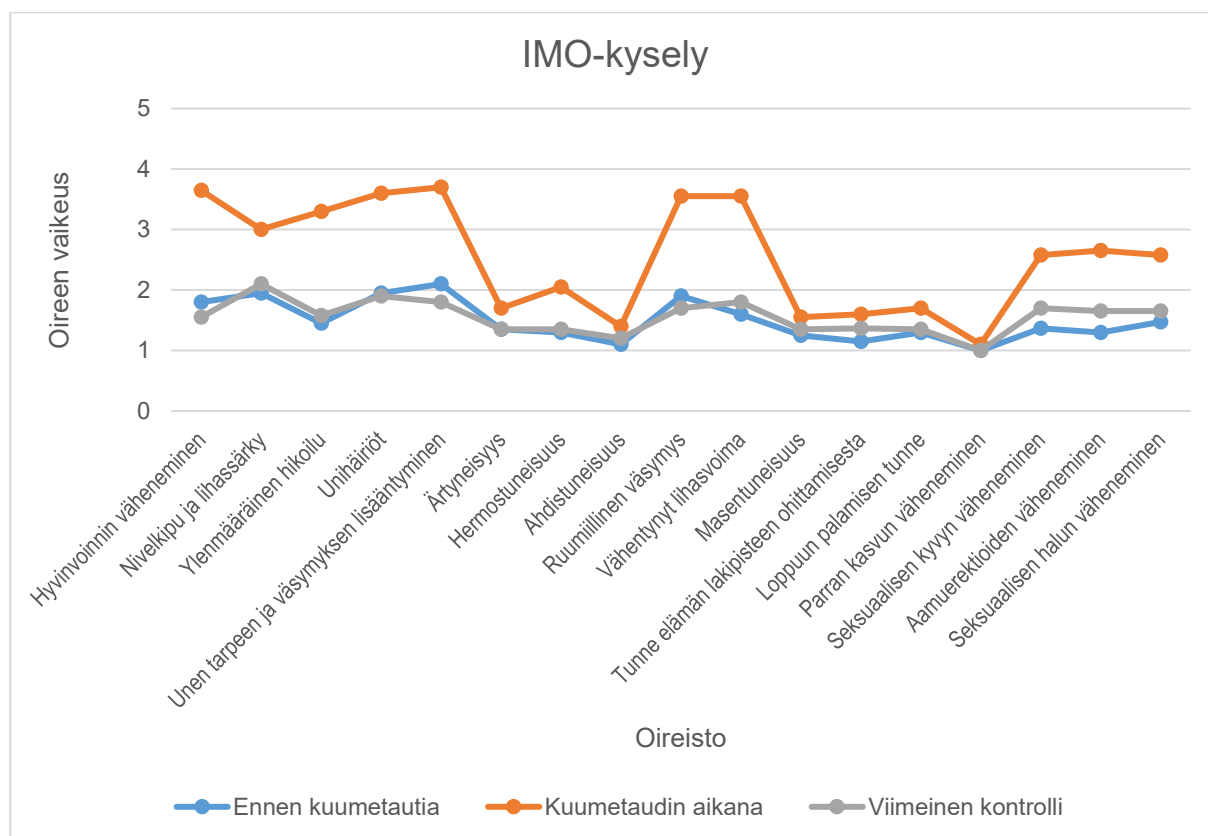
IMO

Keskimäärin oireet olivat IMO-kyselyllä mitattaessa vaikeimpia akuutissa vaiheessa verrattuna tilanteeseen ennen tautia tai yhden kuukauden, yhden vuoden ja kahden vuoden jälkeen taudista (kuvat 5–7). Tilastollisesti merkitsevä ero todettiin sekä kokonaispisteissä että jokaisessa kysymyskategoriassa erikseen eli somaattisissa, psykologisissa ja seksuaalisissa oireissa. Yksittäisistä kysymyksistä akuuttivaiheen pisteet olivat merkittävästi korkeampia verrattuna viimeiseen kontrolliin kaikissa muissa kysymyksissä paitsi kysymyksissä 2 (nivelkipu ja lihassärky), 6 (ärtyneisyys), 8 (ahdistuneisuus) sekä 11–14 (masentuneisuus, tunne elämän lakipisteen ohittamisesta, loppuun palamisen tunne, parran kasvun väheneminen ja seksuaalisen kyvyn väheneminen).

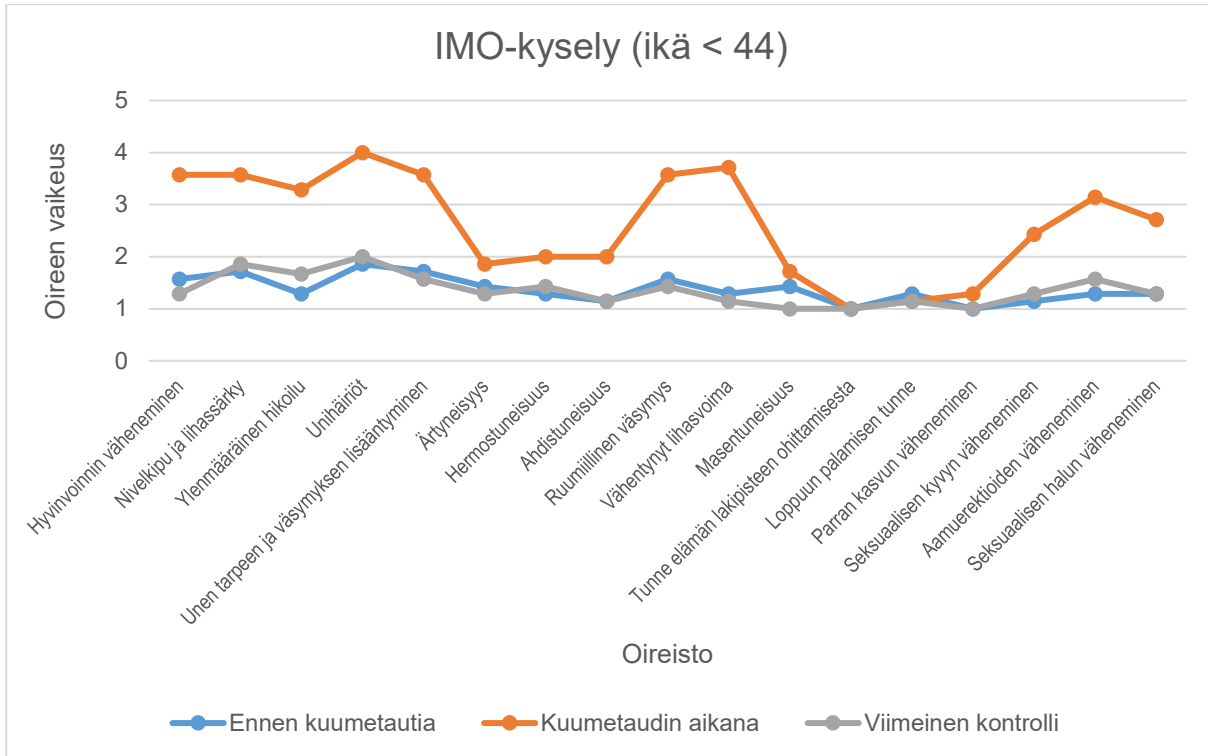
Verratessa akuuttivaiheen pisteitä eri ikäryhmien välillä sekä terveiden ja hormonihäiriöisten välillä, ei merkitsevää eroa todettu kokonaispisteissä eikä kolmen kysymyskategorian pisteissä. Yksittäisten kysymysten pisteissä todettiin korkeammat pisteet 44-vuotiaiden ja vanhempien ryhmässä verrattuna alle 44-vuotiaiden ryhmään kysymyksissä 12 (tunne elämän lakipisteen ohittamisesta) ja 13 (loppuun palamisen tunne). Viimeisen kontrollin pisteissä ei todettu merkitsevää eroa terveiden ja hormonihäiriöisten välillä, mutta sekä kokonaispisteet että kolmen kysymyskategorian pisteet olivat korkeampia 44-vuotiaiden ja vanhempien ryhmässä kuin alle 44-vuotiaiden ryhmässä. Verratessa tautia edeltävän tilanteen kokonaispisteitä yhden kuukauden, yhden vuoden tai kahden vuoden pisteisiin tai verratessa vuoden ja kahden vuoden pisteitä keskenään ei merkitseviä eroja todettu. Seksuaalisten oireiden kysymyskategorian pisteet olivat merkittävästi korkeampia yhden kuukauden kontrollissa verrattuna tilanteeseen ennen kuumetautia.

Kuusi potilasta ilmoitti lomakkeen muina oireina ennen kuumetautia ilmenneen selkäkramppeja, väsymystä, oksentelua, näkö- ja kuulohäiriöitä, virtsantulovaikeutta sekä kutinaa kämmenissä ja jalkaterissä. Akuutissa vaiheessa viisi potilaista ilmoitti oireista, joita olivat päänsärky, niskasärky, pahoinvointi sekä näkemisen vaikeus. Yhden kuukauden kontrollissa lisäoireita oli neljällä potilaalla. Oireet olivat raajojen ihon kuivuminen, vatsakivut, tasapainohäiriöt ja päänsärky. Vuoden kuluttua akuuttivaiheesta yksi potilas ilmoitti oireiksi päänsärryn ja kahden vuoden kuluttua

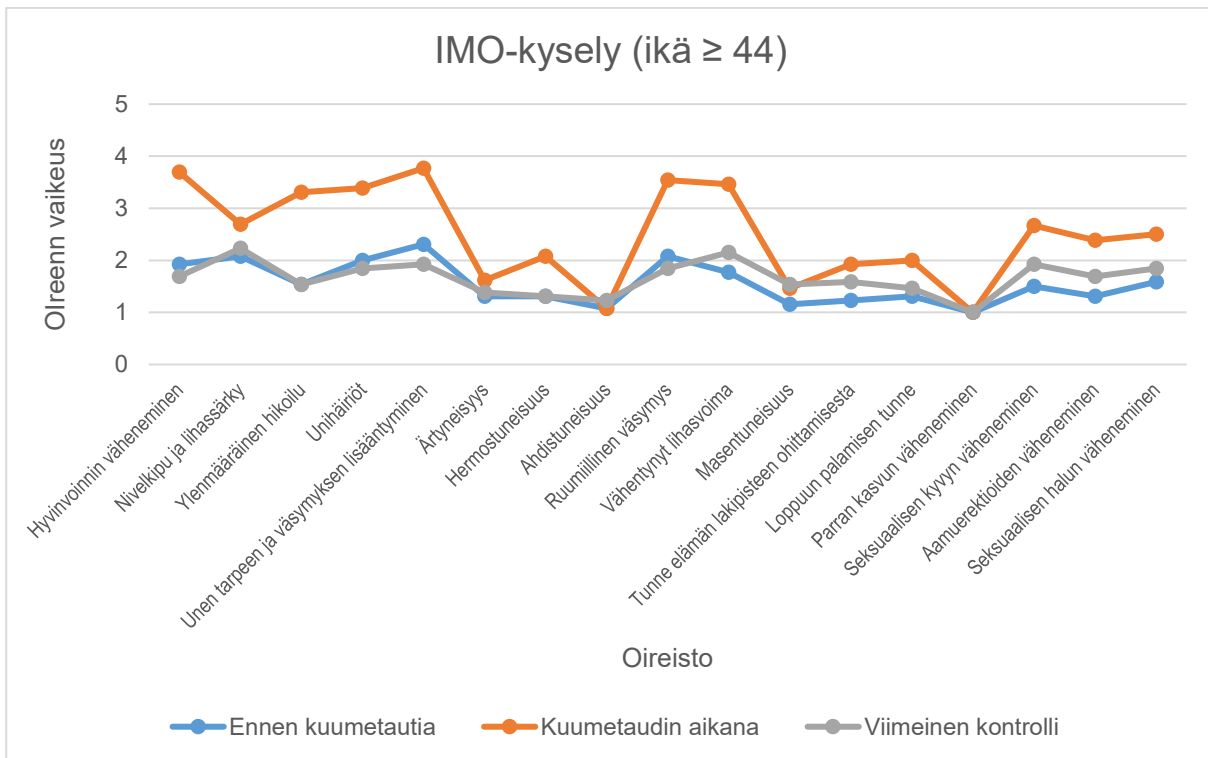
neljällä potilaalla oli oireina nivelkivut, koordinaatiokyvyn heikentyminen, päänsärky sekä lisääntynyt hikoilu. Lomakkeen muilla oireilla ei ollut yhteyttä krooniseen hypogonadismiin. Hormonihäiriöisten ryhmästä yksikään potilas ei ilmoittanut lomakkeen muita oireita vuoden tai kahden vuoden kontrollissa.



Kuva 5: Ikääntyvän miehen oireisto -kyselyn vastausten keskiarvot ennen myyräkuumetta, myyräkuumeen akuuttivaiheessa ja viimeisessä kontrollissa 1–2 vuotta akuuttivaiheen jälkeen



Kuva 6: Ikääntyvän miehen oireisto -kyselyn vastausten keskiarvot ennen myräräkuumetta, myräräkuumeen akuuttivaiheessa ja viimeisessä kontrollissa 1–2 vuotta akuuttivaiheen jälkeen alle 44-vuotiailla

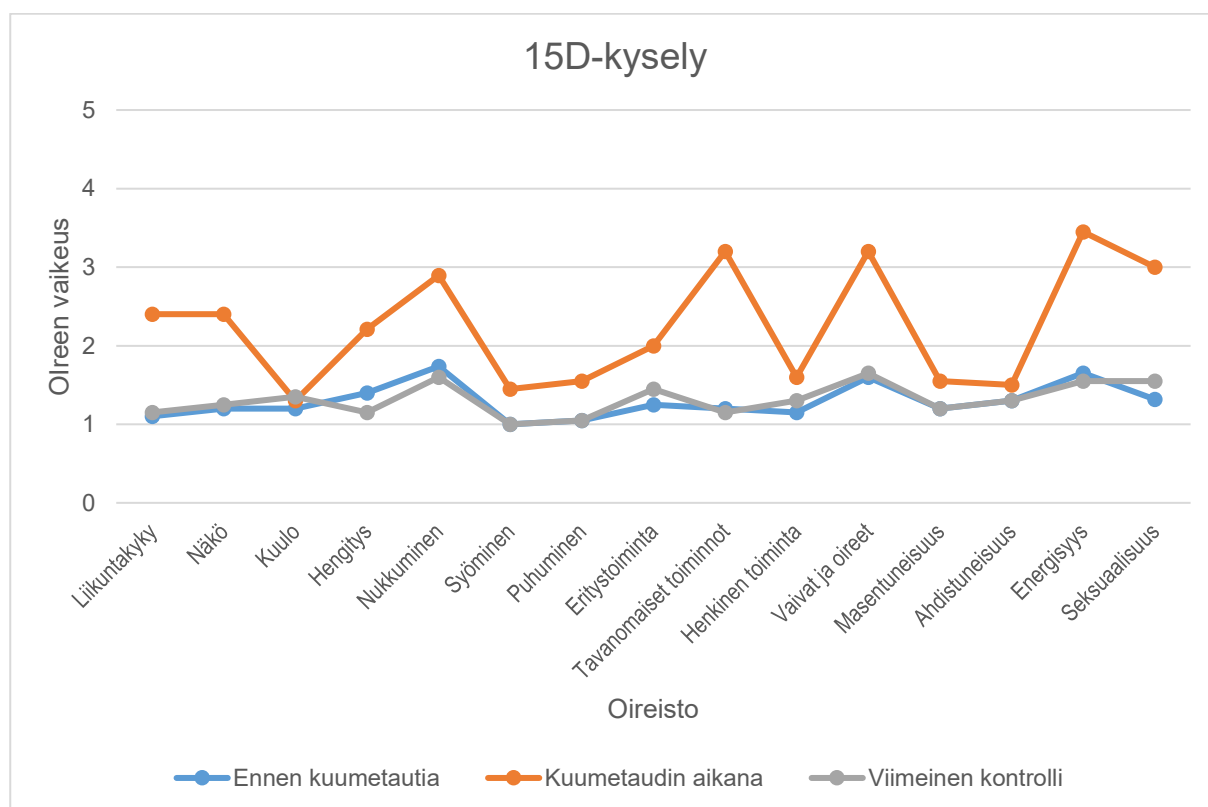


Kuva 7: Ikääntyvän miehen oireisto -kyselyn vastausten keskiarvot ennen myräräkuumetta, myräräkuumeen akuuttivaiheessa ja viimeisessä kontrollissa 1–2 vuotta akuuttivaiheen jälkeen 44-vuotiailla ja vanhemmilla

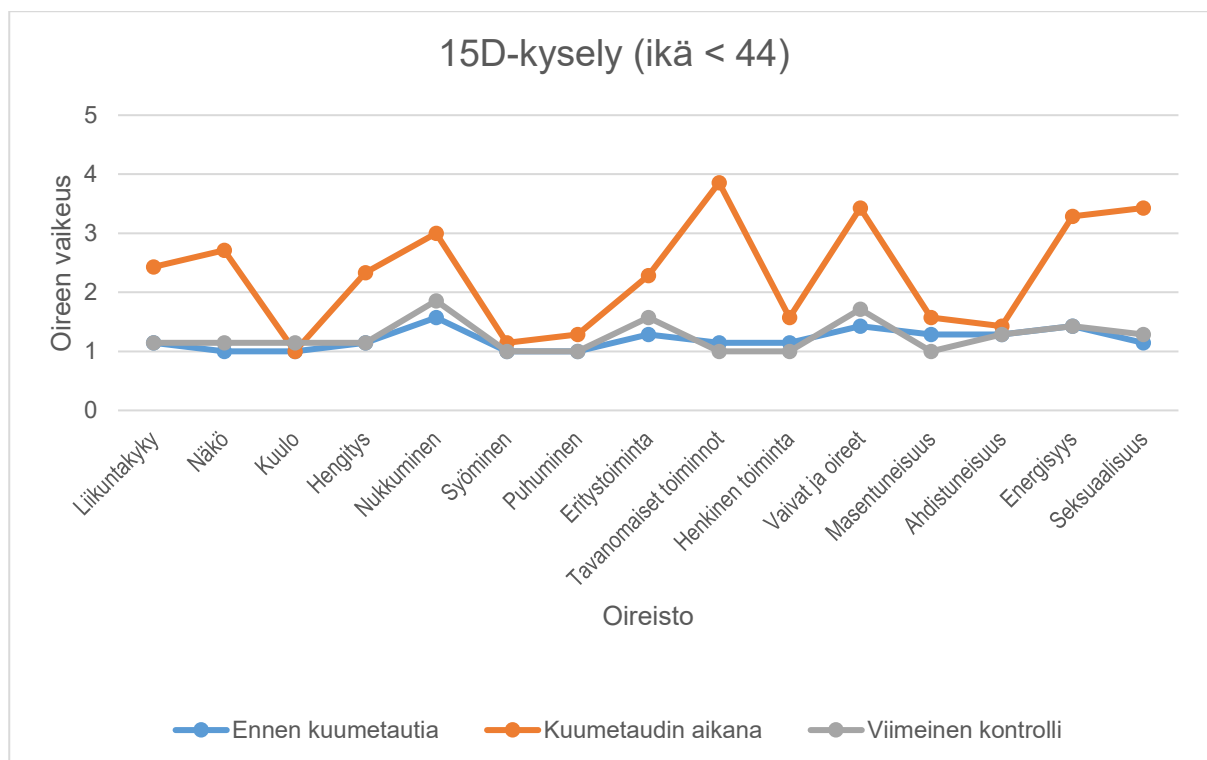
15D

Akuuttivaiheen 15-D-kyselyn kokonaispisteet olivat merkittävästi korkeampia verrattuna tautia edeltäviin sekä yhden kuukauden, yhden vuoden tai kahden vuoden kokonaispisteisiin (kuvat 8–10). Yksittäisistä kysymyksistä akuuttivaiheen pisteet olivat merkittävästi korkeampia verrattuna viimeiseen kontrolliin kaikissa muissa kysymyksissä paitsi kysymyksissä 3 (kuulo), 10 (henkinen toiminta), 12 (masentuneisuus) ja 13 (ahdistuneisuus).

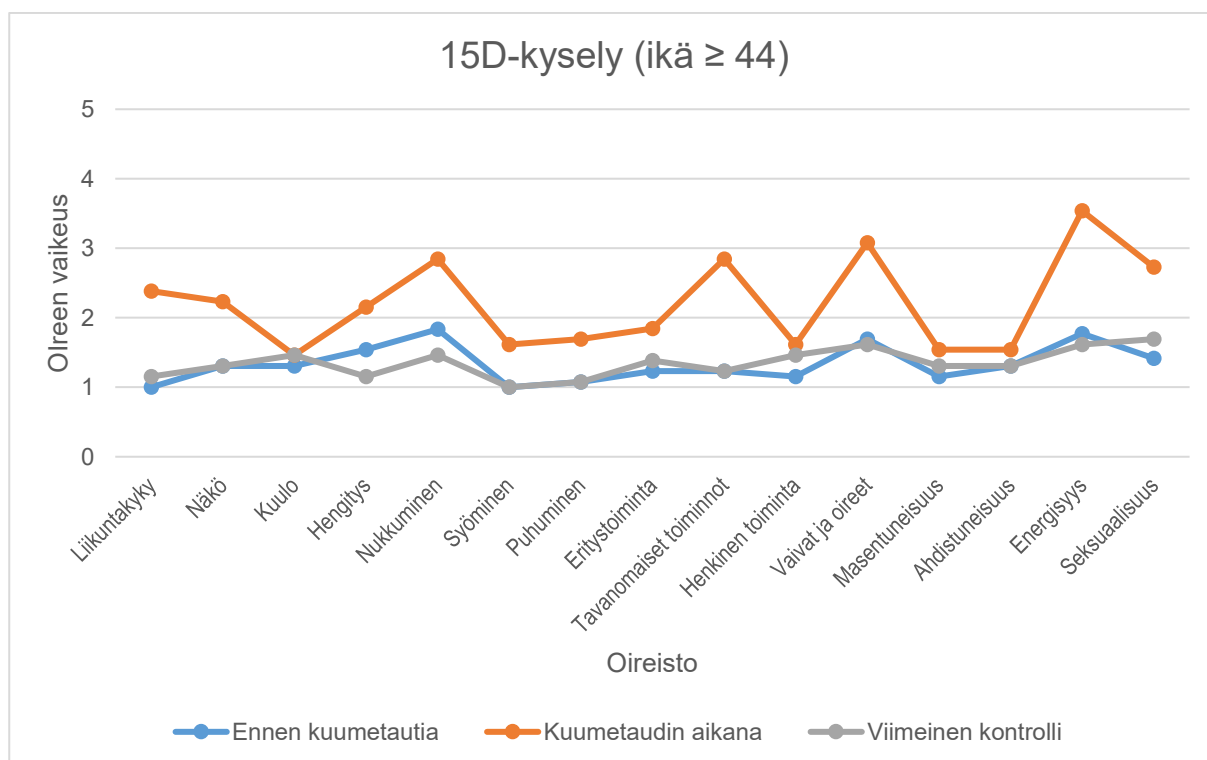
Akuuttivaiheen kokonaispisteissä ei todettu eroa eri ryhmien välillä. Pisteitä verrattiin alle 44-vuotiaiden ja 44-vuotiaiden ja vanhempien välillä sekä terveiden ja hormonihäiriöisten välillä. Myöskään yksittäisten kysymysten pisteissä ei todettu eroa ikäryhmien välillä. Viimeisen kontrollin pisteissä ei myöskään todettu eroa terveiden ja hormonihäiriöisten eikä ikäryhmien välillä. Merkittävää eroa ei todettu myöskään verratessa tautia edeltävän tilanteen kokonaispisteitä yhden kuukauden, yhden vuoden tai kahden vuoden pisteisiin eikä verratessa vuoden ja kahden vuoden pisteitä keskenään.



Kuvaaja 8: 15D-elämänlaatukyselyn vastausten keskiarvot ennen myyräkuumetta, myyräkuumeen akuuttivaiheessa ja viimeisessä kontrollissa 1–2 vuotta akuuttivaiheen jälkeen



Kuvaaja 9: 15D-elämänlaatukyselyn vastausten keskiarvot ennen myyräkuumetta, myyräkuumeen akuuttivaiheessa ja viimeisessä kontrollissa 1–2 vuotta akuuttivaiheen jälkeen alle 44-vuotiailla



Kuvaaja 10: 15D-elämänlaatukyselyn vastausten keskiarvot eri ennen myyräkuumetta, myyräkuumeen akuuttivaiheessa ja viimeisessä kontrollissa 1–2 vuotta akuuttivaiheen jälkeen 44-vuotiailla ja vanhemmilla

Korrelaatiot

Merkitsevä käänteinen korrelaatio todettiin akuuttivaiheen testosteroniarvojen ja sairaalassaoloajan välillä. Lisäksi käänteinen korrelaatio todettiin yhden vuoden kohdalla mitattujen testosteroniarvojen ja sekä iän että BMI:n välillä sekä kahden vuoden kohdalla mitattujen testosteroniarvojen ja akuuttivaiheen alimpien trombosyyttiarvojen välillä. Muita korrelaatioita ei todettu verratessa akuutin taudin vaikeutta kuvaavien muuttujien ja testosteroni- tai LH-pitoisuuksien välillä akuuttivaiheessa, 1 vuoden tai 2 vuoden kohdalla.

Taulukko 5: Tilastollisesti merkitsevät korrelaatiot Spearmanin testillä kliinisten muuttujien ja hormonipitoisuuksien välillä

	Korrelaatiokerroin	P-arvo	Potilaiden lukumäärä
Testo(0v) vs. Sairaalassaoloaika	-0.624	<0.001	25
Testo(1v) vs. Ikä	-0.470	0.031	21
Testo(1v) vs. BMI	-0.539	0.021	18
Testo(2v) vs. Trom (min)	-0.561	0.010	20

POHDINTA

Myyräkuumeen akuuttivaiheessa 20 (80 %) potilaalla todettiin hypogonadismi eli testosteroniarvo oli alle viitealueen alarajan. Kolmella (12 %) potilaalla se oli tyypiltään perifeerinen eli kivesperäinen ja 17:lla (68 %) sentraalinen. Potilaita seurattiin kahden vuoden ajan myyräkuumeen jälkeen, jonka aikana suurin osa hormonivajauksista korjaantui, mutta neljällä potilaalla todettiin korjaantumaton hypogonadismi, joka oli tyypiltään sentraalinen kolmella potilaalla ja yhdellä perifeerinen. Lisäksi yhdellä potilaalla todettiin korjaantumaton subkliininen hypogonadismi.

Korkea ikä, BMI ja epäkypsien trombosyyttien osuus näyttivät olevan yhteydessä krooniseen hormonivajaukseen myyräkuumepotilailla. Tiedetään, että sekä ikääntyminen (39,40) että ylipaino (41,42) ovat hypogonadismin riskitekijöitä. Ylipainoisten miesten (BMI > 30 kg/m²) testosteronipitoisuus on yleisesti 4–5 nmol/l pienempi kuin normaalipainoisilla (43). Aiemmissa tutkimuksissamme ei ole todettu yhteyttä ylipainon ja matalan testosteronipitoisuuden välillä. Korkea ikä on näyttäytynyt hormonivajauksen riskitekijäksi myös aiemmissa tutkimuksissa.

Trombosytopenia on keskeinen löydös myyräkuumeessa ja heijastaa lisääntyneitä trombosyyttien kulutusta (1,3,4). Elimistö kompensoi trombosyyttien lisääntyneitä kulutusta lisäämällä tuotantoa, mikä näkyy epäkypsien trombosyyttien osuuden (IPF%) lisääntymisenä. (32) Voisi olla mahdollista, että lisääntyneellä trombosyyttien kulutuksella ja/tai tuotannolla akuutin myyräkuumeen aikana olisi yhteys kroonisen hypogonadismin kehittymiseen. Kahden vuoden kohdalla mitattujen testosteroniarvojen ja pienimpien mitattujen trombosyyttiarvojen välillä todettiin kuitenkin käänteinen korrelaatio, eli akuuttivaiheen syvä trombosytopenia ei ennustanut matalia testosteronipitoisuuksia myöhemmässä seurannassa, vaan mieluummin päin vastoin.

Elämänlaatu kuvautui merkittävästi heikentyneenä ja somaattiset, psykologiset ja seksuaaliset oireet vaikeampina myyräkuumeen akuuttivaiheessa verrattuna tilanteeseen ennen tautia tai sen jälkeen. Elämänlaadun heikkenemisellä ei vaikuttanut olevan yhteyttä krooniseen hormonivajaukseen tai korkeampaan ikään. Tulos on samansuuntainen kuin tutkimuksessa (27) vuodelta 2016, jossa ei todettu eroa elämänlaadussa myyräkuumeen sairastaneiden ja taustaväestön välillä 15D-kokonaispisteillä arvioituna. Tässä tutkimuksessa kuudessa yksittäisessä kysymyksessä pisteet olivat merkittävästi matalampia kuin kontrolliryhmällä, mutta matalat pisteet eivät olleet yhteydessä hormonaalisiin häiriöihin. (27)

Retrospektiivisessä tutkimuksessa vuodelta 2010 (28) puolella (49 %) miespotilaista todettiin akuuttivaiheessa hypogonadismi, eli merkittävästi pienemmällä osalla kuin tässä tutkimuksessa (80 %). Seurannassa, jonka mediaanipituus oli viisi vuotta, todettiin ainoastaan perifeerinen subkliininen hypogonadismi viidellä miespotilaalla. Sentraaliset viat olivat korjaantuneet ja kaikkien potilaiden testosteroniarvot olivat viitteissä. Myös prospektiivisessä työssäni työssä todettiin kahdella potilaalla krooninen perifeerinen vika, joka oli toisella subkliininen. Kuten retrospektiivisessä tutkimuksessa, myöskään prospektiivisessä työssäni krooninen hormonivajaus ei ollut ennustettavissa taudin vaikeudella. (28) Aiemmassa serbialaisessa tutkimuksessa (26) 12,5 %:lla miespotilaista todettiin krooninen gonadiakselin häiriö, joka oli kaikilla tyypiltään sentraalinen (26).

Yleisesti voidaan päätellä, että myyräkuume aiheuttaa useimmille miespotilaille akuutin hormonitoiminnan häiriön, joka osalla jatkuu tai kehittyy myös taudin jälkeen. Syitä ja mekanismeja, joilla krooninen hypogonadismi kehittyy, on syytä tutkia jatkossa edelleen. Kirjallisuudesta löytyy tapauksia, joissa myyräkuume on aiheuttanut aivolisäkkeen vajaatoiminnan ja sen myötä hormonierityksen häiriöitä (18–25). Syyksi on ehdotettu mm. verenvuotoa, iskemiaa, suoraa virusinvaasiota ja autoimmunimekanismia (22,23,25–27,29,30). Tiedetään, että yleisinfektiot kuten myyräkuume aiheuttavat palautuvan sentraalisen hypogonadismin lisääntyneen välittäjäainetuotannon vaikutuksesta. Joihinkin virusinfektioihin liittyy komplikaationa kivistulehdus ja sitä kautta perifeerinen hypogonadismi. (5)

Tutkimuksen etuja oli prospektiivinen tutkimusasetelma, monipuoliset tutkimusmenetelmät ja varsin pitkä seuranta-aika. Aiempia prospektiivisiä tutkimuksia aiheesta ei juuri ole. Potilaat haastateltiin ja tutkittiin taudin akuuttivaiheessa sekä jokaisella kontrollikäynnillä. Akuuttivaiheessa heistä otettiin kattavat verikokeet sekä mitattiin erilaisia taudin vaikeutta kuvaavia muuttujia. Testosteronin ja lutenisoivan hormonin pitoisuudet määritettiin myös kontrollikäynneillä. Elämänlaatua ja hormonivajaukseen liittyviä oireita kartoitettiin yhteensä viidessä aikapisteessä. Akuuttivaiheessa näitä kartoitettiin sekä myyräkuumetta edeltävästä tilanteesta että akuuttivaiheesta ja seurannassa kyselyt tehtiin jokaisella kontrollikäynnillä.

Tutkimuksen merkittävin rajoitus oli pieni aineisto. Tutkimukseen otettiin mukaan vain sairaalahoitoa vaativia potilaita, joten tuloksia ei voi yleistää lievempioireisen taudin sairastaneisiin. Arvioiden mukaan n. 20–30 % myyräkuumepotilaista hakeutuu sairaalahoitoon

(44). Potilaat olivat myös pääosin pieneltä maantieteelliseltä alueelta, Etelä-Pohjanmaan ja Pirkanmaan alueelta. Osa potilaista myös jätti tutkimuksen kesken tai ei päässyt osallistumaan kaikille kontrollikäynneille. Yleistettävyyttä heikensi se, että tutkimukseen oli otettu mukaan vain miespotilaat. Jatkossa aihetta voisi tutkia laajemmalla aineistolla ja entistä pidemmällä seuranta-ajalla, jolloin voitaisiin havaita mahdolliset vuosien kuluttua hantavirusinfektion kuten myyräkuumeen jälkeen kehittyvät hormonivajaukset (19, 21, 23, 26, 28).

LÄHTEET

1. Vapalahti O, Vaheri A. Zoonoosi- ja arbovirukset: Hantavirukset. Kirjassa: Hedman K, Heikkinen T, Huovinen P, Järvinen A, Meri S, Vaara M. Mikrobiologia. Kustannus Oy Duodecim, 2020
2. Infektiotaudit ja rokotukset: Puumala-virus. Terveyden ja hyvinvoinnin laitos, päivitetty 2019. Haettu 15.06.2020 osoitteesta <https://thl.fi/fi/web/infektiotaudit-ja-rokotukset/taudit-ja-torjunta/taudit-ja-taudinaiheuttajat-a-o/puumala-virus>
3. Jiang H, Du H, Wang LM, Wang PZ, Bai XF. Hemorrhagic fever with renal syndrome: pathogenesis and clinical picture. *Front Cell Infect Microbiol* 6:1, 2016
4. Pasternack A, Mustonen J. Tubulointerstiaaliset nefropatiat: Kliininen taudinkuva, diagnoosi ja hoito: Epideeminen nefropatia (myyräkuume). Kirjassa: Pasternack A. Nefrologia. Kustannus Oy Duodecim, 2012
5. Välimäki M. Elinkaaren endokrinologia: Kivekset: Hypogonadismi. Kirjassa: Välimäki M, Sane T, Dunkel L. Endokrinologia. Kustannus Oy Duodecim, 2009
6. Chaudhury CS, Mee T, Chairez C, ym. Testosterone in men with chronic hepatitis C infection and after hepatitis C viral clearance. *Clin Infect Dis*. 69(4):571–576, 2019
7. Safarinejad MR, Kolahi AA, Iravani S. Evaluation of semen variables, sperm chromosomal abnormalities and reproductive endocrine profile in patients with chronic hepatitis C. *BJU Int*. 105(1):79–86, 2009
8. Haider K. S, Haider A, Doros G, Traish A. Long-term testosterone therapy improves urinary and sexual function, and quality of life in men with hypogonadism: results from a propensity matched subgroup of a controlled registry study. *J Urology* 199:257–265, 2018
9. Raymond. Rosen RC, Wu F, Behre HM, ym. Quality of life and sexual function benefits of long-term testosterone treatment: longitudinal results from the registry of hypogonadism in men (RHYME). *J Sex Med*. 14(9):1104–1115, 2017
10. Zhang. Zhang XW, Liu ZH, Hu XW, ym. Androgen replacement therapy improves psychological distress and health-related quality of life in late onset hypogonadism patients in Chinese population. *Chin Med J (Engl)*. 125(21):3806–3810, 2012.
11. Yassin. Yassin DJ, Doros G, Hammerer PG, ym. Long-term testosterone treatment in elderly men with hypogonadism and erectile dysfunction reduces obesity parameters and improves metabolic syndrome and health-related quality of life. *J Sex Med*. 11(6):1567–1576, 2014
12. Hackett. Hackett G, Cole N, Bhartia M, ym. Testosterone replacement therapy with long-acting testosterone undecanoate improves sexual function and quality-of-life parameters vs. placebo in a population of men with type 2 diabetes. *J Sex Med*. 10(6):1612–1627, 2013
13. Khera. Khera M. Patients with testosterone deficit syndrome and depression. *Arch Esp Urol*. 66(7):729–736, 2013

14. Tsampoukas G, Pang KH, Papatsoris A, ym. Testosterone replacement therapy in the aged male: Monitoring patients' quality of life utilizing scoring systems. *Int J Gen Med*. 15:7123–7130, 2022
15. Zitzmann M. Testosterone, mood, behavior and quality of life. *Andrology*. 8(6):1598–1605, 2020
16. Indirli R, Lanzi V, Arosio M, ym. The association of hypogonadism with depression and its treatments. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 14:1198437, 2023
17. Kałużna M, Kompf P, Rabijewski M, ym. Reduced quality of life and sexual satisfaction in isolated hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Med*. 10(12):2622, 2021
18. Chen H, Li Y, Zhang P, Wang y. A Case report of empty sella syndrome secondary to hantaan virus infection and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 99(14):e19734, 2020
19. Saltevo J, Forslund T. Epideemisen nefriitin jälkeinen hypogonadismi. *Duodecim* 108(5):494–6, 1992
20. Hautala T, Mähönen S-M, Sironen T, ym. Central nervous system-related symptoms and findings are common in acute Puumala hantavirus infection. *Annals of Medicine* 42:5, 344–351, 2010
21. Sane T, Färkkilä M. Hypopituitarismi ja hepatiitti myyräkuumeen komplikaationa. *Duodecim* 118:457–61, 2002
22. Tarvainen M, Mäkelä S, ym. Autoimmune polyendocrinopathy and hypophysitis after Puumala hantavirus infection. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 16-0084, 2016
23. Pekic S, Cvijovic G, Stojanovic M, ym. Hypopituitarism as a late complication of hemorrhagic fever. *Endocrine* 26:79–82, 2005
24. Ahn H.J, Chung J, Kim D, ym. Hemorrhagic fever with renal syndrome accompanied by panhypopituitarism and central diabetes insipidus. *J. Neurovirol* 24:382–387, 2018
25. Mustonen J, Vaheri A, Pörsti I, Mäkelä S. Long-Term Consequences of Puumala Hantavirus Infection. *Viruses* 14(3):598, 2022
26. Stojanovic M, Pekic S, Cvijovic G, ym. High risk of hypopituitarism in patients who recovered from hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 93:2722–8, 2008
27. Partanen T, Koivikko M, Leisti P, ym. Long-term hormonal follow-up after human Puumala hantavirus infection. *Clin Endocrinol (Oxf)* 84(1):85–91, 2016
28. Mäkelä S, Jaatinen P, Miettinen M, ym. Hormonal deficiencies during and after Puumala hantavirus infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 29:705-13, 2010
29. Hautala T, Sironen T, Vapalahti O, ym. Hypophyseal hemorrhage and panhypopituitarism during Puumala virus infection: Magnetic resonance imaging and detection of viral antigen in the hypophysis, *Clinical Infectious Diseases* 35(1):96–101, 2002

30. Mähönen SM, Sironen T, Vapalahti O, et al. Puumala virus RNA in cerebrospinal fluid in a patient with uncomplicated nephropathia epidemica. *J Clin Virol.* 40(3):248–251, 2007
31. Tarvainen M. Myyräkuumeen aiheuttamat muutokset sukuhormonijärjestelmässä ja elämänlaadussa, 2015. Haettu 15.06.2020 osoitteesta <https://trepo.tuni.fi/bitstream/handle/10024/98577/Syvent%c3%a4v%c3%a4Tarvainen.pdf?sequence=1>
32. Tarvainen M, Mäkelä S, Laine O, ym. Hormonal Defects Are Common during Puumala Hantavirus Infection and Associate with Disease Severity and Biomarkers of Altered Haemostasis. *Viruses* 13(9):1818, 2021
33. viitearvot Puumala-virus, vasta-aineet Fimlab laboratoriot Oy:n WWW-sivusto <<https://fimlab.fi/tutkimus/6630>>
34. Sintonen H. The 15D instrument of health-related quality of life: properties and applications. *Ann Med* 33:328-36, 2001
35. Heinemann L, Zimmermann T, Vermeulen A, ym. A New 'Aging Male's Symptoms' (AMS) Rating Scale. *The Aging Male*, 2:105–14, 1999
36. viitearvot Fimlab laboratoriot Oy:n ohjekirjan WWW-sivusto <http://www.fimlab.fi/lake/ohjekirja/index.tpl?sivu_id=194> viitattu 28.1.2024
37. viitearvot testosteroni Fimlab laboratoriot Oy:n WWW-sivusto <<https://fimlab.fi/tutkimus/6351>> viitattu 28.1.2024
38. viitearvot lutenisoiva hormoni Fimlab laboratoriot Oy:n WWW-sivusto <<https://fimlab.fi/tutkimus/6530>> viitattu 28.1.2024
39. Wu FC, Tajar A, Pye SR, ym. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 93(7):2737–2745, 2008
40. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, ym. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Clin Endocrinol Metab.* 86(2):724–731, 2001
41. Genchi VA, Rossi E, Lauriola C, ym. Adipose tissue dysfunction and obesity-related male hypogonadism. *Int J Mol Sci.* 23(15):8194, 2022
42. Lamm S, Chidakel A, Bansal R. Obesity and hypogonadism. *Urol Clin North Am.* 43(2):239–245, 2016
43. Vehkavaara S. Miehen hypogonadismi ja hormonikorvaus. Lääkäriin tietokannat / Lääkäriin käsikirja [online; vaatii käyttäjätunnuksen]. Kustannus Oy Duodecim. Päivitetty 14.9.2022.
44. Vaheri A, Henttonen H, Voutilainen L, ym. Hantavirus infections in Europe and their impact on public health. *Rev. Med. Virol.* 23: 35–49, 2013