

MYRÄKUUMEEN VAIKUTUKSET KILPIRAUHASEEN

Leila Perälä
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö
Jukka Mustosen
myyräkuume -tutkimusryhmä
Joulukuu 2014

Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö
Jukka Mustosen myyräkuume -tutkimusryhmä

PERÄLÄ LEILA: MYYRÄKUUMEEN VAIKUTUKSET KILPIRAUHASEEN

Kirjallinen työ, 38 s.

Ohjaajat: sisätautiopin professori Pia Jaatinen ja dosentti Satu Mäkelä

Joulukuu 2014

Avainsanat: Puumala-virus, munuaisoireinen verenvuotokuume, hormonit, kilpirauhasen vajaatoiminta

Aikaisemmissa tutkimuksissa on osoitettu myyräkuumeen aiheuttavan akuutteja ja kroonisia muutoksia hormonitoiminnassa. Muutosten yhteyttä kliinisiin oireisiin tai rakenteellisiin poikkeavuuksiin kilpirauhasessa ei aikaisemmin ole tutkittu. Myyräkuumeen vaikutukset kilpirauhaseen -tutkimuksessa selvitettiin kliinisten oireiden ja löydösten sekä kilpirauhasen rakenteen ja toiminnan muutosten yleisyyttä myyräkuumeen vuoksi sairaalahoitoon joutuneilla potilailla taudin akuutissa vaiheessa sekä kuukauden kuluttua sairastumisesta. Lisäksi tutkittiin muutosten yhteyttä taudin vaikeusasteeseen. Tutkimuksessa huomioitiin veren hormonipitoisuuksien lisäksi myös kliiniset oireet ja löydökset, vaikutukset elämänlaatuun sekä kilpirauhasen ultraäänitutkimuksen tulokset.

Tutkimukseen osallistui 22 potilasta, joilla kaikilla Puumala-virusvasta-ainetesti varmisti tuoreen myyräkuumeen diagnoosin. Yksilötasolla kilpirauhasarvoissa havaittiin muutoksia 13 (59 %) potilaalla: kahdeksalla (36 %) potilaalla oli poikkeavuutta akuuttivaiheessa ja seitsemällä (32 %) kontrollivaiheessa. Taudin vaikeusasteella oli yhteys akuuttivaiheen kilpirauhasmuutoksiin, muttei kontrollivaiheen muutoksiin. Akuutissa vaiheessa ultraäänitutkimuksen avulla määritetty kilpirauhasen tilavuus korreloi käänteisesti kontrollivaiheen plasman tyreotropiiniarvon kanssa. Poikkeavilla kilpirauhasarvoilla ei havaittu yhteyttä kliinisiin oireisiin ja löydöksiin tai elämänlaatukyselyn pisteisiin.

Myyräkuume vaikuttaa akuutissa vaiheessa kilpirauhasen toimintaa, mutta pidempiaikaisia vaikutuksia ei pysty ennustamaan taudin vaikeusasteen perusteella. Jatkossa tulisi selvittää myyräkuumeen myöhäisvaikutuksia kilpirauhasen toimintaan ja rakenteeseen.

SISÄLLYS

1	JOHDANTO	4
2	TUTKIMUSMENETELMÄT	6
	2.1 Aineisto	6
	2.2 Menetelmät	8
	2.3 Tilastomenetelmät ja tulosten analysointi	9
	2.4 Tutkimuksen eettisyys	9
3	TULOKSET	10
	3.1 Myyräkuumeen taudinkuva	10
	3.2 Myyräkuumeen akuutin vaiheen kilpirauhaslöydökset	12
	3.3 Kilpirauhasen ultraäänitutkimus	14
	3.4 Poikkeavia taudinkuvia	14
	3.5 Myyräkuumeesta toipuminen	15
	3.6 Kontrollivaiheen kilpirauhaslöydökset	17
	3.7 Muutokset kilpirauhasarvoissa kuukauden seurannan aikana	18
	3.8 Kilpirauhasen vajaatoiminnan oireet ja löydökset	19
	3.9 Vaikutukset elämänlaatuun	24
4	POHDINTA	26
5	LÄHTEET	31
6	LIITTEET	33

1 JOHDANTO

Myyräkuume (nephropathia epidemica, NE) on Puumala-hantaviruksen aiheuttama munuaisoireinen verenvuotokuume (hemorrhagic fever with renal syndrome, HFRS). Muita HFRS:n aiheuttavia hantaviruksia ovat Euroopassa esiintyvät Dobrava- ja Saaremaa-virus sekä Aasiassa esiintyvät Hantaan- ja Seoul-virus^{1,2}. Puumala-virus elää luonnossa isäntäjyrsijässään metsämyyrässä, joka on levinnyt lähes koko Eurooppaan^{1,2}. Ihmiseen virus tarttuu metsämyyrän eritteistä ilmeisesti hengitysteiden kautta. Myyräkuume ei tartu ihmisestä toiseen. Vuosittain Suomessa todetaan n. 1 000 veren vasta-ainetestillä varmistettua Puumala-virusinfektiota (ilmaantuvuus 19/100 000)³. Suomen väestössä keskimääräinen Puumala-virusvasta-aineiden esiintyvyys on 5 %, Itä-Suomessa jopa 11 %³. Sairastuneista kaksi kolmasosaa on miehiä. Sairastumisen riskiä lisäävät jyrsijäkontaktit, asumuksen kunto (jyrsijöiden mahdollisuus päästä rakennukseen) ja tupakointi⁴⁻⁶.

Myyräkuumeen taudinkuva vaihtelee oireettomasta vakavaan. Tyypillisimpiä oireita ovat korkea kuume, päänsärky, pahoinvointi, vatsa- ja selkäkivut, lihassäryt ja virtsan erityksen vähentyminen (oliguria). Toipumisvaiheessa tyypillistä on polyuria, jolloin virtsaa voi erittyä useita litroja vuorokaudessa. Myös näköhäiriöitä, kuten ohimenevää likinäköisyyttä esiintyy. Verenvuodot ovat harvinaisia. Kuolleisuus tautiin on alhainen (<0,1 %). Taudista parannutaan yleensä täysin, vaikka väsymys voikin jatkua useita viikkoja taudin akuutin vaiheen jälkeen.⁷⁻⁹

Tyypillisiä laboratoriolöydöksiä ovat verihiutaleniukkuus (trombosytopenia), valkosolujen runsaus (leukosytoosi), kohonnut plasman kreatiniinin ja C-reaktiivisen proteiinin (CRP) pitoisuus sekä valkuaisvirtsaus (proteinuria) ja mikroskoopilla havaittava verivirtsaisuus (hematuria)⁷⁻⁹. Taudin alkuvaiheessa voi esiintyä korkeita veren hematokriittitasoja merkinä kuivumasta, mutta taudin edetessä kehittyy usein ohimenevä anemia⁹.

Myyräkuume voi aiheuttaa muutoksia elimistön hormonitoiminnassa. Aivolisäkkeen verenvuoto on NE:n yhteydessä havaittu harvinainen löydös, jonka on kuvattu johtaneen kaikkien aivolisäkkeen etulohkon hormonien vajaan eritykseen (panhypopituitarismiin) ja jopa potilaan kuolemaan¹⁰⁻¹⁴. Serbialaisessa retrospektiivisessä tutkimuksessa havaittiin jokin hormonaalinen puutos 18 %:lla potilaista 2 vuotta HFRS:n sairastamisen jälkeen¹⁵. Korealainen tutkimusryhmä on julkaissut tapauselostuksen Hantaan-viruksen aiheuttaman HFRS:n yhteydessä kehittyneestä Basedowin taudista eli autoimmuunipohjaisesta kilpirauhasen liikatoiminnasta¹⁶. Tutkimusryhmämme aikaisemmin julkaisemassa tutkimuksessa havaittiin häiriö kilpirauhas- tai sukupuolirauhasakselin toiminnassa 30:llä 54 potilaasta (56 %) taudin akuutissa vaiheessa¹⁷. Viiden vuoden kuluttua taudin sairastamisesta 9 potilaalla (17 %) todettiin krooninen hormonivajaus; viidellä potilaalla (9 %) aivolisäkkeen etulohkon vajaatoiminta eli hypopituitarismi ja viidellä potilaalla (9 %) kilpirauhasen vajaatoiminta eli primaarinen hypotyreoosi. Näiden lisäksi viidellä miehellä havaittiin krooninen vähäoireinen sukupuolirauhasen vajaatoiminta eli hypogonadismi¹⁷. Hormonaaliset häiriöt näyttävät siis olevan hyvin yleisiä NE:n akuutissa vaiheessa ja monille potilaille kehittyä krooninen hormonivajaus taudin jälkeen. Muista virusinfektioista HIV-infektioon on osoitettu liittyvän hypotyreoosia¹⁸. Myös muiden virusten (mm. hepatiitti C -virus, ihmisen parvovirus B19, enterovirukset) yhteyttä hypotyreoosin kehittymiseen on tutkittu, mutta suoraa yhteyttä ei ole voitu osoittaa¹⁹. Myyräkuumeen vaikutuksista kilpirauhaseseen ei aikaisemmin ole tehty prospektiivista tutkimusta.

Syventävien opintojen tutkimus oli osa tutkimusta ”Myyräkuumeen aiheuttamat muutokset hyytymis- ja hormonijärjestelmässä”. Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää kilpirauhasen rakenteen ja toiminnan akuuttien muutosten yleisyyttä myyräkuumepotilailla. Aikaisemmista tutkimuksista poiketen tutkimuksessa huomioitiin myös kliiniset oireet, vaikutukset elämänlaatuun sekä kilpirauhasen ultraäänitutkimuksen tulokset veren hormonipitoisuuksien lisäksi.

2 TUTKIMUSMENETELMÄT

2.1 Aineisto

Tutkimukseen pyydettiin mukaan peräkkäisiä myyräkuumeen vuoksi Tampereen yliopistollisen sairaalan (TAYS) sisätautiosastolle hoitoon otettuja potilaita. Syventävien opintojen aineistoon otettiin mukaan kaikki välillä 1.1.2010 - 31.1.2012 tutkimukseen osallistuneet 18–90 -vuotiaat Puumala-virusvasta-ainetestissä positiiviset potilaat. Potilaat antoivat kirjallisen suostumuksensa tutkimukseen.

Tutkittavia kertyi yhteensä 22, joista miehiä oli 15 ja naisia 7. Potilaiden iän mediaani oli 51 vuotta, miesten 46 ja naisten 52 vuotta. Potilaiden painoindeksin (body mass index, BMI) mediaani oli 26,4 kg/m², miesten 25,9 ja naisten 26,7 kg/m². Painoindeksi määritettiin sairaalajakson aikana punnitusta minimipainosta. Iän ja painoindeksin suhteen naisten ja miesten välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa. Kuten taulukosta 1 havaitaan, puolet potilaista tupakoi sairastuessaan myyräkuumeeseen. Yhteensä 73 %:lla potilaista oli tupakointitausta. Naisten ja miesten välillä ei ollut eroa tupakoinnissa myyräkuumeeseen sairastumishetkellä (p = 1,000).

Taulukko 1. Tupakointi myyräkuumeeseen sairastumisvaiheessa.

Tupakointi	Miehet	Naiset	Kaikki
Ei	5	1	6
Kyllä	8	3	11
Lopettanut	2	3	5
Yhteensä	15	7	22

Potilaista 13 (8 miestä ja 5 naista) oli aiemmin terveitä eikä heillä ollut säännöllisiä lääkityksiä. Yhdeksän potilaan pitkäaikaissairaudet ja lääkitykset on kuvattu taulukossa 2.

Taulukko 2. Potilaiden pitkäaikaissairaudet ja lääkitykset.

Sukupuoli, nro, ikä	Sairaushistoria	Lääkitys
M3, 57	Verenpainetauti, DM2, kohonnut veren kolesterolipitoisuus, silmänpainetauti, eturauhasen liikakasvu	Metformiini, kandesartaani, tamsulosiini, amlodipiini, rosuvastatiini, brintsolamidi/timololi, tafluprosti, asetatsoliamidi
M5, 37	Synnynnäinen pallopunasoluisuus, perna poistettu 1994	
M8, 39	Uniapnea, närästys, nivelkipu	Lansopratsoli
M12, 66	Verenpainetauti, palleatyrä, siitepölyallergia, polven nivelrikko	Amlodipiini, hydroklooritiatsidi, glukosamiinisulfaatti, setiritsiini, parasetamoli
M13, 64	DM2, sepelvaltimotauti, kohonnut veren kolesterolipitoisuus, kilpirauhasen osapoisto 1992, perä- ja paksusuolen limakalvon erilaistumishäiriö (dysplasia), kihti, itsesyntyinen vapina	Asetyyლისისყილი, loperamidi, bisoprololi, isosorbidimononitraatti, isosorbididinitraatti, propranololi, rosuvastatiini, allopurinoli, glukosamiini, foolihappo/B6-vitamiini/B12-vitamiini, parasetamoli
M14, 67	Sepelvaltimotauti	Felodipiini, metoprololi, losartaani, rosuvastatiini, asetyyლისისყილი, alfutsosiini, pantopratsoli, glyseryylitrinitraatti
M15, 27	Keliakia	
N3, 25	Monirakkulaiset munasarjat	
N6, 61	Verenpainetauti	Amlodipiini, perindopriili, bisoprololi

M = mies, N = nainen, nro = tutkittavien yksilöinti numeroinnin avulla, DM2 = tyypin 2 diabetes.

2.2 Menetelmät

Tutkittavista otettiin sairaalassaoloaikana verinäyte rutiininomaisten, potilaan hoitoon liittyvien verinäytteiden kanssa samanaikaisesti. Verinäytteestä tutkittiin perusverenkuva (PVK), plasman C-reaktiivinen proteiini (CRP), plasman kreatiniini (Krea) sekä plasman tyreotropiini (TSH), tyroksiini (T4V) ja tyreoidaaperoksidaasi vasta-aineet (TPOAb). Viitearvoina käytettiin Fimlab Laboratoriot Oy:n viitearvoja²⁰. Potilaiden virtsamääriä, painoa sekä verenpainetta seurattiin hoitajakson ajan. Tutkimus ei vaikuttanut potilaiden sisäänottoon sairaalahoitoon eikä sairaalahoidon kestoon. Sairaalassaoloaikana radiologi Antti Paakkala teki 15 potilaalle 22 tutkitusta (11 miehelle ja 4 naiselle) kilpirauhasen ultraäänitutkimuksen.

Tutkittavat kävivät kontrollissa yhden kuukauden kuluttua kotiutumisesta, jolloin heiltä otettiin verinäyte akuuttivaiheessa tutkittujen laboratorioarvojen kontrolloimiseksi. Tutkittavat täyttivät elämänlaatua mittaavan haastattelukaavakkeen (Liite 1) taudin akuutissa vaiheessa sekä seurantakäynnillä. Lisäksi tutkija sekä tutkimushoitaja haastattelivat ja tutkivat potilaan tutkimuskaavakkeiden mukaisesti (Liitteet 2–3) kilpirauhasen vajaatoiminnan oireiden ja löydösten määrittämiseksi sekä taudin akuutissa vaiheessa että kontrollikäynnillä.

Tutkimuksen tilastomuuttujat olivat ikä, sukupuoli, painoindeksi (BMI), tupakointi, plasman kreatiniinin korkein sairaalassaoloaikana mitattu arvo, hematokriitin (Hkr) ja hemoglobiinin (Hb) pienin ja suurin arvo, leukosyyttien (Leuk) suurin arvo, verihiutaleiden (Tromb) pienin arvo, plasman CRP:n suurin arvo, TSH, T4V, TPOAb, pienin ja suurin vuorokausittainen sairaalassaoloaikana mitattu virtsamäärä, suurimman ja pienimmän sairaalassa mitatun painon erotus kilogrammoina, painon muutos prosentteina, systolisen ja diastolisen verenpaineen pienin ja suurin arvo, sairaalassaoloajan kesto, tutkimuskaavakkeisiin perustuvat haastattelu- ja tutkimuslöydökset, 15D-elämänlaatukyselyn muuttujat sekä kilpirauhasen ultraäänitutkimuksen muuttujat. Kilpirauhasen ultraäänitutkimuksen muuttujina olivat kilpirauhasen tilavuus, kilpirauhasen kaikuisuus (tutkimuksen suorittajan Antti Paakkalan arvio, normaali/lisääntynyt/vähentynyt), kilpirauhasen verekyys (normaali/lisääntynyt/vähentynyt), rauhasta ympäröivä turvotus, ympäröivien imusolmukkeiden mitat sekä leuanalus- ja

korvasylikirauhasten mahdolliset poikkeavuudet. Kilpirauhaslohkojen tilavuus laskettiin kaavalla etu-taka-mitta x leveys x korkeus x 0,48²¹. Tanskalaiseen aineistoon pohjautuvat tilavuuden (molemmat lohkot yhteenlaskettuna) normaalirajat ovat 5–30 ml²².

Hypotyreoosin kliinisten oireiden ja löydösten kartoitukseen käytettiin Zulewski ym. tutkimuksen pisteytystä²³. Kliinisessä arvioinnissa alle 55-vuotiaille naisille lisättiin kokonaispisteisiin 1 piste. Kokonaispisteissä yli 5 pistettä tulkittiin kilpirauhasen vajaatoimintaan liittyväksi eli hypotyreoottiseksi, 3–5 pistettä välimuodoksi ja alle 3 pistettä kilpirauhastoiminnaltaan normaaliksi eli eutyreoottiseksi.

2.3 Tilastomenetelmät ja tulosten analysointi

Tulokset analysoitiin IBM SPSS Statistics 20 –ohjelmalla. Sukupuolten välisten erojen tilastollinen merkitsevyys määritettiin Mann-Whitneyn U –testillä, sillä tutkittavat muuttujat olivat toisistaan riippumattomia ja vinosti jakautuneita. Akuutti- ja kontrollivaiheiden laboratorioskokeiden tulosten, systolisen ja diastolisen verenpaineen pienimmän ja suurimman arvon sekä 15D-elämänlaatukyselyn aikapisteiden vastausten erojen tilastollinen merkitsevyys määritettiin Wilcoxonin parittaisella testillä, sillä muuttujat olivat toisistaan riippuvaisia ja vinosti jakautuneita. Muuttujien väliset korrelaatiot määritettiin Spearmanin järjestyskorrelaatiokertoimen avulla. Naisten ja miesten väliset erot antibiootihoidon sekä tupakoinnin yleisyydessä määritettiin Fischerin tarkalla testillä. P-arvoa alle 0,05 pidettiin tilastollisesti merkitseväenä.

2.4. Tutkimuksen eettisyys

Tutkimus suoritettiin noudattaen Helsingin julistuksen periaatteita. Tutkimuksella oli PSHP:n eettisen toimikunnan hyväksyntä (lausuntonumero R09206). Kaikki tutkittavat antoivat kirjallisen suostumuksen osallistuessaan tutkimukseen.

3 TULOKSET

3.1 Myyräkuumeen taudinkuva

Kaikilla potilailla oli myyräkuumeeseen sopiva taudinkuva. Kaikilla oli kuumetta keskimäärin 10 vuorokautta ja sairaalassaoloajan kesto oli keskimäärin 8 vuorokautta. Kuumeen tai sairaalassaolon kestossa ei naisten ja miesten välillä ollut tilastollisesti merkitsevää eroa, taulukko 3. Taudin aikana antibioottihoitoa sai 11 potilasta (50 %), joista 5 oli naisia ja 6 miehiä. Sukupuolten välillä ei ollut eroa antibioottihoidon yleisyydessä ($p = 0,361$).

Tutkimuspotilailla havaittiin selkeä muutos virtsan erityksen määrässä taudin edetessä. Oligurisessa vaiheessa vuorokauden virtsanerityksen mediaani oli 940 ml, kun taas polyurisessa vaiheessa virtsan erityks lisääntyi 4 720 ml:aan. Virtsan erityksen määrässä ei ollut eroa miesten ja naisten välillä. Nesteen kertyminen ja sen purkautuminen oli havaittavissa myös sairaalassa mitatun painon muutoksen perusteella. Keskimäärin paino laski sairaalahoidon aikana 3,3 kg ja lähtöpainoon suhteutettuna 3,6 %. Kilogrammoissa mitattuna naisten ja miesten välillä oli tilastollisesti merkitsevä ero, mutta prosentuaalisessa painon muutoksessa eroa ei tullut esiin. Tulokset on koottu taulukkoon 3.

Yli puolella potilaista (14/22, 64 %:lla) verenpaine oli matalimmillaan sairaalahoidon alkaessa ja kohosi taudista toipumisen yhteydessä sairaalahoidon aikana. Sairaalassaoloaikana mitatun korkeimman systolisen verenpaineen mediaani oli 151 mmHg ja diastolisen 92 mmHg, matalimman systolisen verenpaineen oli mediaani 108 mmHg ja diastolisen 67 mmHg. Naisten ja miesten välillä ei ollut eroa verenpaine arvojen välillä, taulukko 3. Systolisen ja diastolisen verenpaineen muutos sairaalassaoloaikana oli tilastollisesti merkitsevä sekä tarkasteltaessa koko aineistoa että tarkasteltaessa naisia ja miehiä erillisinä ryhminä, taulukko 4.

Taulukko 3. Potilasaineistoa, myyräkuumeen vaikeutta sekä kilpirauhasen toimintaa kuvaavat kliiniset ja laboratoriolöydökset akuuttivaiheessa. P-arvo kuvastaa naisten ja miesten välistä eroa.

Muuttuja	Kaikki	Miehet	Naiset	Miehet vrt. naiset
	Mediaani (Vaihteluväli)	Mediaani (Vaihteluväli)	Mediaani (Vaihteluväli)	p-arvo
Ikä	51,2 (21,2–67,3)	46,3 (21,2–67,3)	51,9 (25,1–63,4)	0,837
Painoindeksi	26,4 (21,2–36,8)	25,9 (21,2–36,8)	26,7 (22,3–33,7)	0,859
Kuumeen kesto (vrk)	10 (5–21)	10 (5–21)	9 (6–12)	0,622
Sairaalassaoloaika (vrk)	8 (4–26)	9 (4–26)	6 (5–9)	0,162
SBP max (Hgmm)	151 (124–174)	152 (133–174)	141 (124–159)	0,123
SBP min (Hgmm)	108 (60–135)	119 (60–135)	104 (83–108)	0,026*
DBP max (Hgmm)	92 (73–115)	93 (73–115)	87 (80–106)	0,535
DBP min (Hgmm)	67 (36–79)	67 (36–79)	64 (58–71)	0,731
Painoero (kg)	3,3 (0,5–11,3)	5,2 (1,2–11,3)	1,3 (0,5–4,2)	0,010*
Painon muutos (%)	3,6 (0,8–11,3)	4,3 (1,4–11,3)	1,8 (0,8–8,1)	0,244
Diureesi max (ml)	4 720 (2 000–8 100)	4 720 (2 000–8 000)	4 720 (3 200–8 100)	0,490
Diureesi min (ml)	940 (0–2 200)	800 (0–1 720)	1 000 (770–2 200)	0,267
Krea max (µmol/l)	236 (58–983)	422 (93–983)	83 (58–285)	0,002*
Leuk max (*10 ⁹ /l)	10,6 (4,2–38,6)	10,5 (6,7–38,6)	11,0 (4,2–19,8)	1,000
Leuk min (*10 ⁹ /l)	6,8 (3,2–12,3)	6,5 (4,8–9,5)	7,1 (3,2–12,3)	0,298
CRP max (mg/l)	78 (27–244)	77 (27–244)	79 (31–236)	0,783
Hkr max	0,42 (0,38–0,53)	0,42 (0,38–0,53)	0,41 (0,39–0,48)	0,490
Hkr min	0,35 (0,25–0,40)	0,36 (0,25–0,40)	0,31 (0,29–0,36)	0,056
Hb max (g/l)	153 (124–204)	158 (124–204)	147 (133–174)	0,210
Hb min (g/l)	121 (77–139)	127 (77–139)	109 (100–121)	0,032*
Tromb min (*10 ⁹ /l)	46 (21–150)	42 (21–123)	49 (27–150)	0,535
TSH (mU/l)	3,5 (0,9–7,6)	3,5 (1,2–7,6)	3,6 (0,9–7,1)	0,841
T4V (pmol/l)	14,2 (6,4–17,5)	13,9 (6,4–17,5)	15,8 (11,6–16,7)	0,312
TPOAb (kU/l)	10 (5–108)	10 (2–25)	11 (5–108)	0,898

SBP = systolinen verenpaine, DBP = diastolinen verenpaine, max = suurin arvo, min = pienin arvo. Viitearvot: Krea miehet 60–100 µmol/l, Krea naiset 50–90 µmol/l, Leuk 3,8–8,2 *10⁹/l, CRP <10 mg/l, Hkr miehet 0,39–0,50, Hkr naiset 0,35–0,46, Hb miehet 134–167 g/l, Hb naiset 117–155 g/l, Tromb 150–360 *10⁹/l, TSH 0,27–4,2 mU/l, T4V 11,0–22,0 pmol/l, TPOAb <34 kU/l. P-arvo määritetty Mann-Whitney U -testillä. * = tilastollisesti merkitsevä, p<0,05.

Taulukko 4. Systolisen ja diastolisen verenpaineen muutos sairaalassaoloaikana.

Korkein verenpaine	Matalin verenpaine	P-arvo
SBP max	SBP min	<0,001
DBP max	DBP min	<0,001
SBP max miehet	SBP min miehet	0,001
DBP max miehet	DBP min miehet	0,001
SBP max naiset	SBP min naiset	0,018
DBP max naiset	DBP min naiset	0,018

P-arvot on määritetty Wilcoxonin parittaisella testillä. SBP = systolinen verenpaine, DBP = diastolinen verenpaine, max = korkein arvo, min = matalin arvo.

Potilailla havaittiin tyypilliseen myyräkuumeeseen sopien leukosytoosia, trombosytopeniaa sekä kohonnuttua plasman CRP- ja kreatiniinipitoisuutta. Trombosytopenia oli havaittavissa lähes kaikilla (21/22) potilailla, mutta siitä huolimatta kellään potilaista ei havaittu merkittäviä verenvuotoja. Kreatiniinipitoisuus oli kohonnut erityisesti miehillä. Kreatiniinin suurimman pitoisuuden mediaani oli naisilla viitealueella, mutta miehillä selvästi yli viitealueen. Yksi potilas tarvitsi väliaikaista keinomunuaishoitoa sairaalahoidon aikana. Osalla potilaista (5/22, 23 %:lla) havaittiin korkeita hematokriitti- ja hemoglobiinitasoja taudin alkuvaiheessa. Suurimmalle osalle tutkittavista (17/22, 77 %:lla) kehittyi anemia taudin edetessä ja hematokriitti- ja hemoglobiinitasot laskivat alle viitealueen. Tulokset on koottu taulukkoon 3.

3.2 Myyräkuumeen akuutin vaiheen kilpirauhaslöydökset

Akuuttivaiheessa 8 potilaalla (6 miestä, 2 naista) oli poikkeavia löydöksiä kilpirauhasarvoissa. Kahdella miehellä (M1, M15) oli kliininen, primaarinen hypotyreoosi eli TSH koholla ja T4V matala, 2 miehellä (M9, M14) oli subkliininen, primaarinen hypotyreoosi eli TSH koholla ja T4V normaali ja 2 miehellä (M2, M4) oli sekundaarinen (sentraalinen) hypotyreoosi eli TSH normaali ja T4V matala. Yhdellä naisella (N1) oli TPOAb koholla ja yhdellä naisella (N6) oli sekä subkliininen, primaarinen hypotyreoosi että TPOAb koholla. Potilaskohtaiset kilpirauhaslöydökset on koottu taulukkoon 5. Koko tutkimusväestöä tarkasteltaessa kilpirauhasarvojen mediaanit olivat viitealueella, eikä naisten ja miesten arvojen välillä ollut eroa, taulukko 3.

Taulukko 5. Kilpirauhasarvot akuutti- ja 1kk kontrollivaiheessa sekä akuuttivaiheen ultraäänitutkimuksen löydökset.

Sukupuoli nro, ikä	TSH (mU/l) akuutti	TSH (mU/l) 1kk	T4V (pmol/l) akuutti	T4V (pmol/l) 1kk	TPOAb (kU/l) akuutti	TPOAb (kU/l) 1kk	UÄ akuutti Kaikurakenne	UÄ akuutti Kilpirauhasen tilavuus (ml)
M1, 45	7,2	2,5	6,4	13,7	10	9	Norm.	14,3
N1, 50	0,9	1,8	15,5	16,3	77	14	Runsaasti degeneraatiokystia	24,2
M2, 56	1,2	2,8	10,0	16,7	21	12	Degeneraatiokystia	13,8
M3, 57	3,0	2,0	14,4	12,0	12	13	Norm.	30,5
M4, 52	1,9	2,5	10,3	14,5	7	8	Norm.	13,1
M5, 37	3,7	0,8	13,6	9,8		5		
M6, 21	1,9		14,3		10			
M7, 46	4,1	4,4	12,5	14,1	13	21	Norm.	9,2
N2, 63	3,0	2,1	16,0	16,8	5	8	Norm.	8,7
M8, 39	3,2	1,3	17,5	15,8	5	13	Norm.	25,4
N3, 25								
M9, 29	4,8		17,2		10		Norm.	10,8
N4, 50	4,1	2,6	16,7	13,3	8	7	Yksittäinen kysta	10,7
M10, 67	4,0	5,0	14,2	14,7	6	13		
M11, 30	1,7	4,4	14,1	17,3	25	9	Yksittäinen kysta	12,2
N5, 52	4,2	2,1	16,7	13,6	9	8		
M12, 66	2,0	6,2	11,4	16,4	9	11	Norm.	10,4
N6, 61	7,1	6,3	11,6	13,6	108	103	Norm.	6,5
N7, 51	1,8		13,2		12			
M13, 64		2,2		13,3		12		
M14, 67	7,6	6,1	17,1	14,2	16	9	Yksittäinen kysta	16,6
M15, 27	7,0	3,3	7,1	16,4	16	13	Norm.	8,0

M = mies, N = nainen, nro = tutkittavien yksilöinti numeroinnin avulla, tyhjä kohta = puuttuva tieto, Norm. = normaali löydös, **lihavoitu** = viitearvoista poikkeava arvo. Viitearvot: TSH 0,27–4,2 mU/l, T4V 11,0–22,0 pmol/l, TPOAb <34 kU/l, kilpirauhasen tilavuus 5–30 ml²².

Tutkimuksessa tarkasteltiin kilpirauhasarvojen ja myrakuumeen taudin vaikeusastetta kuvaavien muuttujien välistä sekä kilpirauhaslöydösten keskinäistä korrelaatiota. Akuuttivaiheen tilastollisesti merkitsevät korrelaatiot on koottu taulukkoon 6.

Taulukko 6. Myyräkuumeen akuutin vaiheen kilpirauhaslöydösten ja myyräkuumeen vaikeusastetta kuvaavien muuttujien väliset tilastollisesti merkitsevät korrelaatiot.

Muuttuja 1	Muuttuja 2	Korrelaatiokerroin	p-arvo
Leuk max	T4V	-0,571	0,009
CRP max	T4V	-0,513	0,021
SBP max	TSH	0,487	0,029
DBP max	TSH	0,448	0,048
DBP min	Kilpirauhasen tilavuus	0,719	0,003
Painonmuutos (%)	T4V	-0,706	0,002
Painonmuutos (kg)	Kilpirauhasen tilavuus	0,563	0,036

Max = suurin arvo, min = pienin arvo, SBP = systolinen verenpaine, DBP = diastolinen verenpaine. Korrelaatiot on määritetty Spearmanin järjestyskorrelaatiokertoimen avulla. $p < 0,05$ = tilastollisesti merkitsevä.

3.3 Kilpirauhasen ultraäänitutkimus

Akuutin vaiheen ultraäänitutkimus tehtiin 15 potilaalle (11 miestä, 4 naista). Kuudella potilaalla todettiin poikkeava löydös: kahdella (N1, M2) oli kilpirauhasessa useita nesterakkuloita (degeneraatiokystia), kolmella (N4, M11, M14) oli yksittäinen kilpirauhaskysta ja yhdellä (M3) kilpirauhasen tilavuus oli hieman viitealueen yläpuolella. Kellään potilaista ei ollut rakenteellisia poikkeavuuksia leuanalus- tai korvasylkirauhasissa, suurentuneita (>1 cm halkaisija) imusolmukkeita tai kilpirauhasta ympäröivää turvotusta. Kilpirauhasen yleinen kaikuisuus arvioitiin normaaliksi kaikilla potilailla. UÄ-tutkimusten löydökset on koottu taulukkoon 5.

3.4 Poikkeavia taudinkuvia

37-vuotiaalle miehelle (M5) kehittyi myyräkuumeen aikana septinen taudinkuva ja vaikea verisuonten läpäisevyyden häiriö (permeabiliteettihäiriö). Potilas oli 14 vuorokautta tehohoidossa, minkä aikana hän tarvitsi keinomunuais- ja hengityskonehoitoa. 64-vuotiaalle miehelle (M13) kehittyi sairastumisen yhteydessä Guillain Barrén hermojuuritulehdus (polyradikuliitti). Hänelle ilmaantui voimakas lihasheikkous alaraajoista alkaen leviten vartalolle ja yläraajoihin. Voimakkaimman oireilun aikana sekä ylä- että alaraajojen jänneheijasteet puuttuivat täysin.

Potilaalle tehtiin 5 peräkkäisenä päivänä plasman vaihto. Osastohoidon aikana hänen lihasvoimansa palasivat lähes normaaleiksi. 39-vuotiaalla miehellä (M8) todettiin myyräkuumeeseen sairastumisen yhteydessä tuore diabetes, jonka tyyppi jäi osastohoidon aikana vielä avoimeksi. Myöhemmissä tutkimuksissa todettiin seerumissa glutamaattidekarboksylaasivasta-aineita ja diabeteksen tyyppi varmistui tyypin 1 diabetekseksi. Potilaalle aloitettiin monipistosinsuliinihoito.

3.5 Myyräkuumeesta toipuminen

Tutkittavat kutsuttiin kontrollikäynnille kuukauden kuluttua kotiutumisesta. Kontrolliin osallistui 18 potilasta 22 tutkitusta (13 miestä ja 5 naista). Kaikkien 18 potilaan todettiin toipuneen myyräkuumeesta. Yhden kuukauden kuluttua kotiutumisesta kaikkien potilaiden veren leukosyyttitaso, plasman CRP- ja kreatiinipitoisuus olivat laskeneet ja veren trombosyyttitaso nousut akuuttiin vaiheeseen verrattuna, taulukko 7. Miesten ja naisten tulokset on esitetty erikseen taulukoissa 8 ja 9. Kuukauden kuluttua sairastumisesta kahdella miehellä (M3, M11) plasman kreatiniiniarvo oli edelleen koholla (Krea >100 µmol/l) ja yhdellä miehellä (M5) todettiin kohonnut veren trombosyyttitaso (Tromb 507 *10⁹/l). Viitearvojen alarajaa matalampi hemoglobiinitaso oli todettavissa yhdellä naisella (N6) ja 6 miehellä (M1, M4, M10, M11, M13, M15), joista 4 miehellä (M1, M4, M11, M15) myös hematokriitti oli viitearvoja matalampi.

Taulukko 7. Laboratorioarvojen mediaanit ja vaihteluvälit taudin akuuttivaiheessa ja yhden kuukauden kuluttua kotiutumisesta.

Laboratorioarvo	Akuuttivaihe	1 kk	P-arvo
	Mediaani (Vaihteluväli)	Mediaani (Vaihteluväli)	
Krea ($\mu\text{mol/l}$)	115 (68–983)	77 (55–121)	0,001*
Leuk ($*10^9/\text{l}$)	8,9 (3,5–12,6)	7,1 (4,3–8,4)	0,002*
CRP (mg/l)	38 (6–244)	1 (1–11)	0,001*
Hkr	0,38 (0,30–0,42)	0,39 (0,34–0,43)	0,071
Hb (g/l)	133 (102–152)	128 (116–148)	0,865
Tromb ($*10^9/\text{l}$)	161 (30–321)	248 (197–507)	0,001*
TSH (mU/l)	3,5 (0,9–7,6)	2,6 (0,8–6,3)	0,266
T4V (pmol/l)	14,2 (6,4–17,5)	14,4 (9,8–17,3)	0,246
TPOAb (kU/l)	10 (5–108)	12 (5–103)	0,500

Viitearvot: Krea miehet 60–100 $\mu\text{mol/l}$, Krea naiset 50–90 $\mu\text{mol/l}$, Leuk 3,8–8,2 $*10^9/\text{l}$, CRP <10 mg/l, Hkr miehet 0,39–0,50, Hkr naiset 0,35–0,46, Hb miehet 134–167 g/l, Hb naiset 117–155 g/l, Tromb 150–360 $*10^9/\text{l}$, TSH 0,27–4,2 mU/l, T4V 11,0–22,0 pmol/l, TPOAb <34 kU/l. P-arvo määritetty Wilcoxonin parittaisella testillä. * = tilastollisesti merkitsevä, $p < 0,05$.

Taulukko 8. Miesten laboratorioarvojen mediaanit ja vaihteluvälit taudin akuuttivaiheessa ja yhden kuukauden kuluttua kotiutumisesta.

Miehet			
Laboratorioarvo	Akuuttivaihe	1 kk	P-arvo
	Mediaani (Vaihteluväli)	Mediaani (Vaihteluväli)	
Krea ($\mu\text{mol/l}$)	194 (68–983)	81 (57–121)	0,010*
Leuk ($*10^9/\text{l}$)	8,6 (5,1–10,7)	7,2 (4,3–8,4)	0,007*
CRP (mg/l)	35 (6–244)	1 (1–3)	0,003*
Hkr	0,38 (0,35–0,42)	0,40 (0,34–0,43)	0,151
Hb (g/l)	135 (122–152)	134 (117–148)	0,838
Tromb ($*10^9/\text{l}$)	123 (30–321)	233 (197–507)	0,013*
TSH (mU/l)	3,5 (1,2–7,6)	2,8 (0,8–6,2)	0,556
T4V (pmol/l)	13,9 (6,4–17,5)	14,5 (9,8–17,3)	0,117
TPOAb (kU/l)	10 (5–25)	12 (5–21)	0,894

Viitearvot: Krea 60–100 $\mu\text{mol/l}$, Leuk 3,8–8,2 $*10^9/\text{l}$, CRP <10 mg/l, Hkr 0,39–0,50, Hb 134–167 g/l, Tromb 150–360 $*10^9/\text{l}$, TSH 0,27–4,2 mU/l, T4V 11,0–22,0 pmol/l, TPOAb <34 kU/l. P-arvo määritetty Wilcoxonin parittaisella testillä. * = tilastollisesti merkitsevä, $p < 0,05$.

Taulukko 9. Naisten laboratorioarvojen mediaanit ja vaihteluvälit taudin akuuttivaiheessa ja yhden kuukauden kuluttua kotiutumisesta.

Naiset			
Laboratorioarvo	Akuuttivaihe	1 kk	P-arvo
	Mediaani (Vaihteluväli)	Mediaani (Vaihteluväli)	
Krea (µmol/l)	83 (68–115)	64 (55–80)	0,043*
Leuk (*10⁹/l)	9,1 (3,5–12,6)	6,8 (4,3–7,2)	0,104
CRP (mg/l)	50 (10–102)	1 (1–11)	0,068
Hkr	0,35 (0,30–0,39)	0,37 (0,35–0,37)	0,279
Hb (g/l)	118 (102–136)	121 (116–122)	0,786
Tromb (*10⁹/l)	196 (36–265)	273 (247–314)	0,043*
TSH (mU/l)	3,6 (0,9–7,1)	2,1 (1,8–6,3)	0,176
T4V (pmol/l)	15,8 (11,6–16,7)	13,6 (13,3–16,8)	0,684
TPOAb (kU/l)	11 (5–108)	8 (7–103)	0,223

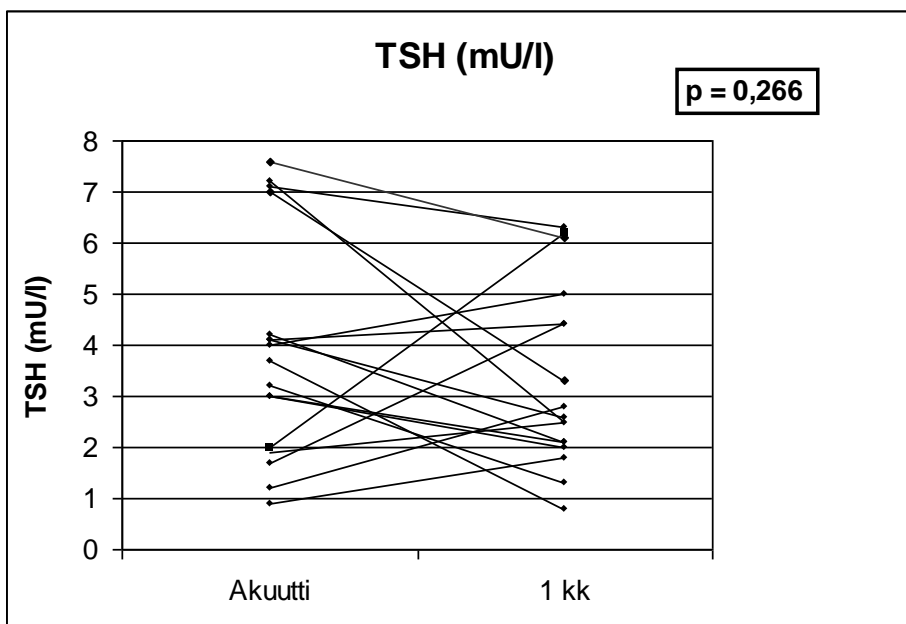
Viitearvot: Krea 50–90 µmol/l, Leuk 3,8–8,2 *10⁹/l, CRP <10 mg/l, Hkr 0,35–0,46, Hb 117–155 g/l, Tromb 150–360 *10⁹/l, TSH 0,27–4,2 mU/l, T4V 11,0–22,0 pmol/l, TPOAb <34 kU/l. P-arvo määritetty Wilcoxonin parittaisella testillä. * = tilastollisesti merkitsevä, p<0,05.

3.6 Kontrollivaiheen kilpirauhaslöydökset

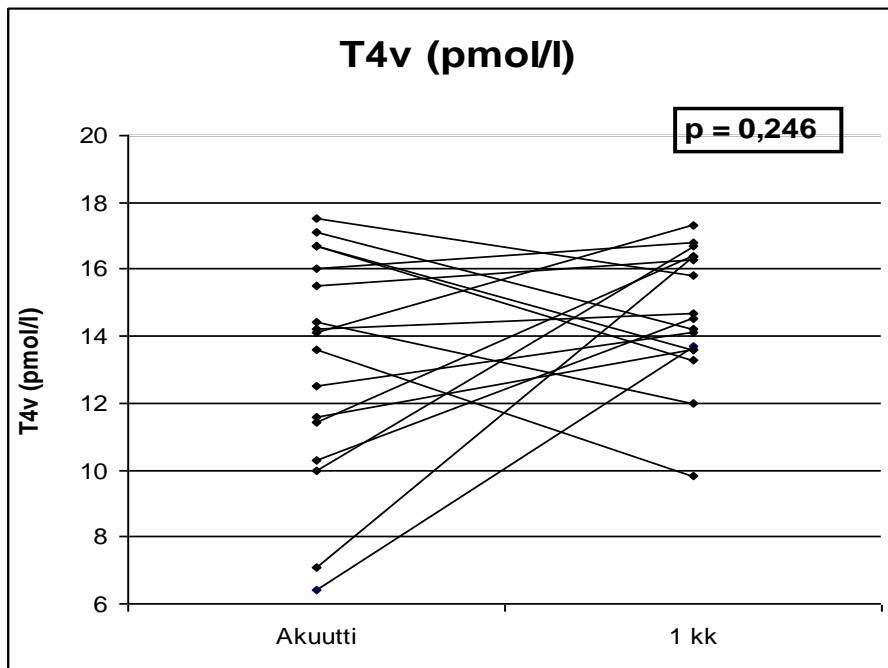
Kontrollivaiheessa poikkeavia löydöksiä kilpirauhaskokeissa oli 7 potilaalla 18:sta kontrolliin osallistuneesta (6 miestä, 1 nainen). Neljällä miehellä (M7, M10, M11, M12) todettiin uusi subkliininen, primaarinen hypotyreoosi, yhdellä miehellä (M14) akuuttivaiheessa todettu subkliininen, primaarinen hypotyreoosi ei ollut korjaantunut ja yhdellä miehellä (M5) todettiin uusi sekundaarinen (sentraalinen) hypotyreoosi. Yhdellä naisella (N6) akuuttivaiheessa todetut subkliininen, primaarinen hypotyreoosi ja kohonnut TPOAb eivät olleet korjaantuneet. Akuutissa vaiheessa todetut primaariset ja sekundaariset hypotyreoosit sekä yhden naisen (N1) kohonnut TPOAb olivat kontrollissa korjaantuneet. Toinen miehistä (M9), jolla akuuttivaiheessa todettiin primaarinen, subkliininen hypotyreoosi, ei käynyt kontrollissa. Potilaskohtaiset kilpirauhaslöydökset on koottu taulukkoon 5.

3.7 Muutokset kilpirauhasarvoissa kuukauden seurannan aikana

Kuten kuvasta 1 voidaan todeta, TSH laski kaikilla niillä 4 potilaalla, joilla se oli akuuttivaiheessa koholla: kahdella TSH normalisoitui ja kahdella arvo jäi koholle. Neljällä potilaalla TSH kohosi yli viiterajan kontrollivaiheessa, vaikka akuuttivaiheessa se oli normaali. Muiden potilaiden kohdalla oli havaittavissa sekä TSH:n kohoamista että laskua, mutta muutokset tapahtuivat viitearvojen rajoissa. Kuten kuvasta 2 voidaan todeta, T4V normalisoitui kaikilla niillä 4 potilaalla, joilla se oli akuuttivaiheessa matala. Yhdellä potilaalla T4V laski alle viiterajan kontrollivaiheessa, vaikka akuuttivaiheessa se oli normaali. Yli puolella potilaista (11/17, 65 %) T4V taso kohosi kuukauden aikana. TPOAb oli koholla 2 potilaalla akuuttivaiheessa, toisella arvo normalisoitui, mutta toisella se oli koholla edelleen kontrollivaiheessa, taulukko 5. Koko ryhmänä tai sukupuolittain analysoituna kilpirauhasarvoissa ei tullut esiin tilastollisesti merkitsevää eroa akuutti- ja kontrollivaiheen välillä, taulukot 7-9.



Kuva 1. TSH:n muutos akuutti- ja kontrollivaiheen välillä. Kukin potilas on kuvattu omalla janallaan. Viitearvot: TSH 0,27–4,2 mU/l. Kuvaajasta puuttuvat potilaat, joilta puuttui joko akuutti- tai kontrollivaiheen TSH-arvo. Kuvattuja potilaita on 17. P-arvo on määritetty Wilcoxonin parittaisella testillä.



Kuva 2. T4V:n muutos akuutti- ja kontrollivaiheen välillä. Kukin potilas on kuvattu omalla janallaan. Viitearvot: T4V 11,0–22,0 pmol/l. Kuvaajasta puuttuvat potilaat, joilta puuttui joko akuutti- tai kontrollivaiheen T4V-arvo. Kuvattuja potilaita on 17. P-arvo on määritetty Wilcoxonin parittaisella testillä.

Tarkasteltaessa kilpirauhasarvojen ja myyräkuumeen taudin vaikeusastetta kuvaavien muuttujien välistä, sekä kilpirauhaslöydösten keskinäistä korrelaatiota, tilastollisesti merkitsevä korrelaatio tuli esiin akuuttivaiheen TSH- ja kontrollivaiheen T4V-arvojen (korrelaatiokerroin -0,502, $p = 0,040$) sekä akuuttivaiheessa mitatun kilpirauhasen tilavuuden ja kontrollivaiheen TSH-arvon (korrelaatiokerroin -0,612, $p = 0,020$) välillä.

3.8 Kilpirauhasen vajaatoiminnan oireet ja löydökset

Akuuttivaiheessa tutkija ja tutkimushoitaja haastattelivat ja tutkivat 20 potilasta (13 miestä ja 7 naista) tutkimuskaavakkeiden (Liitteet 2–3) mukaisesti kilpirauhasen vajaatoiminnan oireiden ja löydösten määrittämiseksi. Zulewskin ym. (1997) kuvaaman klinisen pisteytyksen mukaan heistä 14 arvioitiin eutyreoottisiksi, kukaan potilaista ei ollut selvästi hypotyreoottinen ja kuuden potilaan (M3, M8, M10, N1, N2, N6) pisteytys oli välimuotoinen. Kahden potilaan (N3, M13)

pisteytys puuttui. Välimuotoiset pisteet saaneista potilaista vain kahdella oli muutoksia kilpirauhasarvoissa: toisella (N1) oli kohonnut TPOAb ja toisella (N6) subkliininen primaarinen hypotyreoosi sekä kohonnut TPOAb. Muilla poikkeavia kilpirauhasarvoja omaavista ei ollut kliinisessä tutkimuksessa havaittavia löydöksiä, vaikka kahdella potilaalla (M1, M15) oli todettavissa primaarinen hypotyreoosi verikokeiden perusteella. Potilaskohtaiset löydökset on koottu taulukkoon 10. Akuutti- tai kontrollivaiheen kilpirauhasarvoilla tai kilpirauhasen tilavuudella ei ollut tilastollisesti merkitseviä korrelaatioita akuuttivaiheen hypotyreoosipisteiden kanssa tarkasteltaessa koko tutkimusväestöä, taulukko 11. Tarkasteltaessa erikseen potilaita, joilla oli poikkeavia löydöksiä akuutti- tai kontrollivaiheen kilpirauhasarvoissa (13/22 potilasta), tilastollisesti merkitsevä korrelaatio tuli esiin akuuttivaiheen hypotyreoosipisteiden sekä akuuttivaiheen TPOAb-pitoisuuden kanssa. Muilla akuutti- tai kontrollivaiheen kilpirauhasarvoilla tai kilpirauhasen tilavuudella ei ollut tilastollisesti merkitsevää korrelaatiota akuuttivaiheen hypotyreoosipisteiden kanssa, taulukko 12.

Kontrollivaiheessa tutkija ja tutkimushoitaja haastattelivat ja tutkivat 18 potilasta (13 miestä ja 5 naista). Hypotyreoosipisteytyksen mukaan heistä 13 oli eutyreoottisia, kukaan ei ollut hypotyreoottinen ja viiden potilaan (M3, M4, M5, M14, N1) pisteytys oli välimuotoinen. Neljän potilaan (M6, M9, N3, N7) pisteytys puuttui. Välimuotoiset pisteet saaneista potilaista kahdella oli muutoksia kilpirauhasarvoissa: toisella (M5) oli sekundaarinen (sentraalinen) hypotyreoosi ja toisella (M14) subkliininen, primaarinen hypotyreoosi. Kahdella välimuotoiset pisteet saaneista oli muutoksia akuuttivaiheen kilpirauhasarvoissa, mutta kontrollivaiheessa arvot olivat normalisoituneet: toisella (N1) TPOAb oli ollut koholla ja toisella (M4) oli todettu sekundaarinen hypotyreoosi. Muilla poikkeavia kilpirauhasarvoja omaavista ei ollut kliinisiä löydöksiä kontrollivaiheessa. Potilaskohtaiset löydökset on koottu taulukkoon 13. Akuutti- tai kontrollivaiheen kilpirauhasarvoilla tai akuuttivaiheen kilpirauhasen tilavuudella ei ollut tilastollisesti merkitseviä korrelaatioita kontrollivaiheen hypotyreoosipisteiden kanssa koko tutkimusväestöä tarkasteltaessa, taulukko 11. Tilastollisesti merkitseviä korrelaatioita ei myöskään tullut esiin tarkasteltaessa vain potilaita, joilla havaittiin poikkeavia kilpirauhasarvoja akuutti- tai kontrollivaiheessa, taulukko 12.

Taulukko 10. Akuuttivaiheen kilpirauhaslaboratoriokokeiden löydökset, kliinisen tutkimuksen hypotyreoosioireet ja -löydökset sekä hypotyreoosipisteet potilaittain.

Sukupuoli, nro, ikä	Kilpirauhasarvot	Hypotyreoosioireet	Kliiniset löydökset	Hypotyreoosipisteet
M1, 45	Primaarinen hypotyreoosi	poikkeava tuntoaisti	silmäluomien turvotus	2
N1, 50	TPOAb ↑	äänen käheys, kuiva iho, kuulo↓	silmäluomien turvotus	5
M2, 56	Sekundaarinen hypotyreoosi	0	0	0
M3, 57	Norm.	äänen käheys, ummetus, kuulo↓, paino↑	0	4
M4, 52	Sekundaarinen hypotyreoosi	0	0	0
M5, 37	Norm.			
M6, 21	Norm.	äänen käheys	silmäluomien turvotus	2
M7, 46	Norm.	ummetus, paino↑	0	2
N2, 63	Norm.	poikkeava tunto, kuiva iho, paino↑	0	3
M8, 39	Norm.	äänen käheys, poikkeava tunto	silmäluomien turvotus	3
N3, 25		0	0	1
M9, 29	Subkliininen primaarinen hypotyreoosi	0		
N4, 50	Norm.	0	0	1
M10, 67	Norm.	kuulo↓, paino↑	silmäluomien turvotus	3
M11, 30	Norm.	0	silmäluomien turvotus	1
N5, 52	Norm.	0	0	1
M12, 66	Norm.	kuiva iho	0	1
N6, 61	Subkliininen primaarinen hypotyreoosi, TPOAb↑	kuiva iho, paino↑	silmäluomien turvotus	3
N7, 51	Norm.	0	0	1
M13, 64		paino↑	hidas akillesheijaste	2
M14, 67	Subkliininen primaarinen hypotyreoosi	0	0	0
M15, 27	Primaarinen hypotyreoosi	0	silmäluomien turvotus	1

M = mies, N = nainen, nro = tutkittavien yksilöinti numeroinnin avulla. Tyhjä kohta = puuttuva tieto, ↑ = kohonnut, ↓ = alentunut, Norm. = normaalit arvot, 0 = ei poikkeavia löydöksiä. Hypotyreoosipisteiden tulkinta: >5 p = hypotyreoottinen, 3–5 p = välimuotoinen, <3 p = eutyreoottinen ²³.

Taulukko 11. Kilpirauhasarvojen ja kilpirauhasen tilavuuden sekä hypotyreoosipisteiden väliset korrelaatiot akuutti- ja kontrollivaiheessa koko tutkimusväestöä tarkasteltaessa.

Muuttuja 1	Muuttuja 2	Korrelaatiokerroin	P-arvo
Hypotyreoosipisteet akuutti	TSH akuutti	0,054	0,833
Hypotyreoosipisteet akuutti	T4V akuutti	0,039	0,877
Hypotyreoosipisteet akuutti	TPOAb akuutti	-0,287	0,265
Hypotyreoosipisteet akuutti	Kilpirauhasen tilavuus	0,22	0,451
Hypotyreoosipisteet akuutti	TSH 1kk	0,279	0,277
Hypotyreoosipisteet akuutti	T4V 1kk	0,391	0,121
Hypotyreoosipisteet akuutti	TPOAb 1kk	-0,073	0,781
Hypotyreoosipisteet 1kk	TSH akuutti	-0,228	0,396
Hypotyreoosipisteet 1kk	T4V akuutti	-0,284	0,286
Hypotyreoosipisteet 1kk	TPOAb akuutti	0,246	0,377
Hypotyreoosipisteet 1kk	Kilpirauhasen tilavuus	-0,391	0,234
Hypotyreoosipisteet 1kk	TSH 1kk	0,06	0,838
Hypotyreoosipisteet 1kk	T4V 1kk	-0,019	0,948
Hypotyreoosipisteet 1kk	TPOAb 1kk	-0,353	0,215

Korrelaatiot on määritetty Spearmanin järjestyskorrelaatiokertoimen avulla. $p < 0,05$ = tilastollisesti merkitsevä.

Taulukko 12. Kilpirauhasarvojen ja kilpirauhasen tilavuuden sekä hypotyreoosipisteiden väliset korrelaatiot akuutti- ja kontrollivaiheessa potilailla, joilla oli poikkeavia kilpirauhasarvoja akuutti- tai kontrollivaiheessa.

Muuttuja 1	Muuttuja 2	Korrelaatiokerroin	p-arvo
Hypotyreoosipisteet akuutti	TSH akuutti	-0,096	0,766
Hypotyreoosipisteet akuutti	T4V akuutti	0,032	0,921
Hypotyreoosipisteet akuutti	TPOAb akuutti	-0,613	0,045*
Hypotyreoosipisteet akuutti	Kilpirauhasen tilavuus	0,389	0,267
Hypotyreoosipisteet akuutti	TSH 1kk	0,065	0,849
Hypotyreoosipisteet akuutti	T4V 1kk	0,351	0,290
Hypotyreoosipisteet akuutti	TPOAb 1kk	-0,199	0,558
Hypotyreoosipisteet 1kk	TSH akuutti	-0,31	0,383
Hypotyreoosipisteet 1kk	T4V akuutti	-0,057	0,876
Hypotyreoosipisteet 1kk	TPOAb akuutti	0,335	0,378
Hypotyreoosipisteet 1kk	Kilpirauhasen tilavuus	-0,156	0,711
Hypotyreoosipisteet 1kk	TSH 1kk	-0,338	0,374
Hypotyreoosipisteet 1kk	T4V 1kk	-0,483	0,188
Hypotyreoosipisteet 1kk	TPOAb 1kk	-0,426	0,253

Korrelaatiot on määritetty Spearmanin järjestyskorrelaatiokertoimen avulla. * = tilastollisesti merkitsevä, $p < 0,05$.

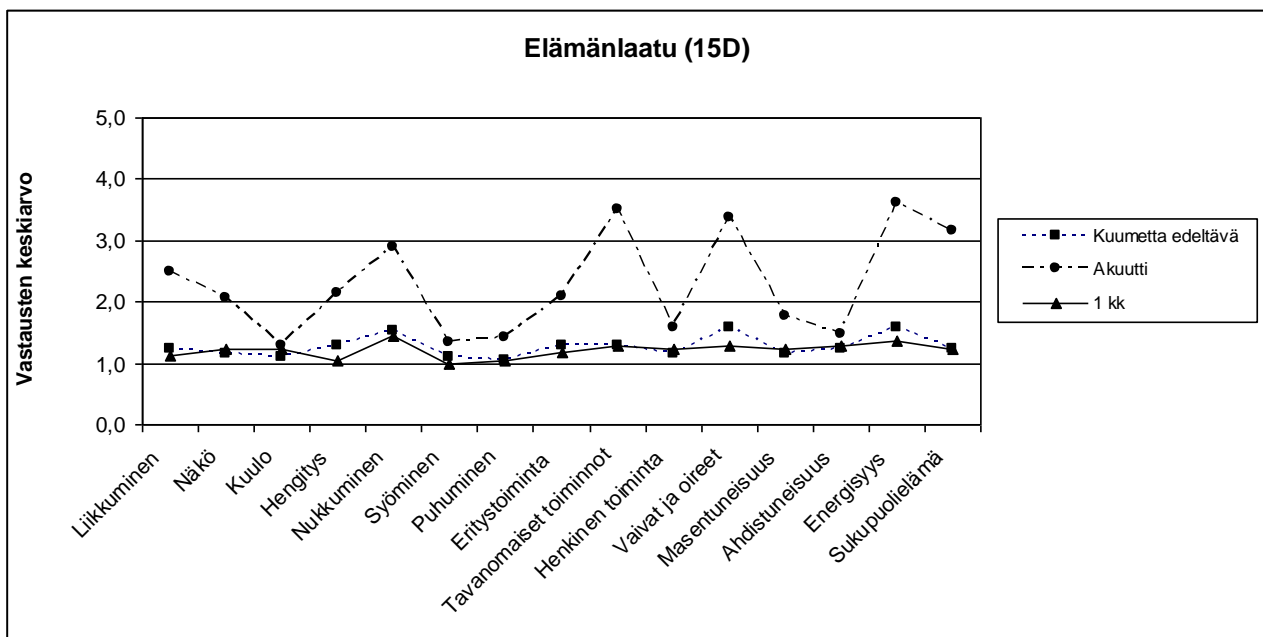
Taulukko 13. Kuukauden kontrollivaiheen kilpirauhaslaboratoriokokeiden löydökset, kliinisen tutkimuksen hypotyreoosioireet ja -löydökset sekä hypotyreoosipisteet potilaittain.

Sukupuoli, nro, ikä	Kilpirauhasarvot	Hypotyreoosioireet	Kliiniset löydökset	Hypotyreoosipisteet
M1, 45	Norm.	kuiva iho	ihon karheus	2
N1, 50	Norm.	hikoilu↓, äänen käheys	0	3
M2, 56	Norm.	0	0	0
M3, 57	Norm.	hikoilu↓, äänen käheys, kuulo↓	0	3
M4, 52	Norm.	hikoilu↓, poikkeava tunto, ummetus, paino↑	0	4
M5, 37	Sekundaarinen hypotyreoosi	äänen käheys, poikkeava tunto, kuiva iho	0	3
M6, 21				
M7, 46	Subkliininen primaarinen hypotyreoosi	poikkeava tunto	0	1
N2, 63	Norm.	poikkeava tunto, paino↑	0	2
M8, 39	Norm.	äänen käheys	0	1
N3, 25				
M9, 29				
N4, 50	Norm.	0	0	1
M10, 67	Subkliininen primaarinen hypotyreoosi	poikkeava tunto	kylmä iho	2
M11, 30	Subkliininen primaarinen hypotyreoosi	0	0	0
N5, 52	Norm.	kuiva iho	0	2
M12, 66	Subkliininen primaarinen hypotyreoosi	äänen käheys, kuiva iho	0	2
N6, 61	Subkliininen primaarinen hypotyreoosi, TPOAb↑	0	0	0
N7, 51				
M13, 64	Norm.	0	ihon karheus	1
M14, 67	Subkliininen primaarinen hypotyreoosi	äänen käheys, kuiva iho	ihon karheus	3
M15, 27	Norm.	paino↑	ihon karheus	2

M = mies, N = nainen, nro = tutkittavien yksilöinti numeroinnin avulla. Tyhjä kohta = puuttuva tieto, ↑ = kohonnut, ↓ = alentunut, Norm. = normaalit arvot, 0 = ei poikkeavia löydöksiä. Hypotyreoosipisteiden tulkinta: >5 p = hypotyreoottinen, 3-5 p = välimuotoinen, <3 p = eutyreoottinen ²³.

3.9 Vaikutukset elämänlaatuun

Tutkittavat vastasivat sekä akuutti- että kontrollivaiheessa 15D-elämänlaatukyselyyn, liite 1. Akuuttivaiheessa tutkittavat vastasivat kyselyyn sekä sairastumista edeltävän kuukauden että akuutin sairastamisvaiheen osalta. Kyselyn kysymykset koskivat 15 elämänlaadun osa-aluetta: liikuntakyky, näkö, kuulo, hengitys, nukkuminen, syöminen, puhuminen, eritystoiminta, tavanomaiset toiminnot, henkinen toiminta, vaivat ja oireet, masentuneisuus, ahdistuneisuus, energisyys sekä sukupuolielämä. Kysymykset oli pisteytetty asteikolla 1–5, joista 1 oli normaali ja 5 erittäin huono. Sairastumista edeltävän kuukauden osalta kyselyyn vastasi 21 potilasta, akuuttivaiheessa 21 potilasta, joista 4 vastasi kyselyn puutteellisesti, ja kontrollivaiheessa 18 potilasta, joista 1 vastasi kyselyyn puutteellisesti. Kuvan 3 kuvaaja on piirretty tutkittavien vastausten keskiarvojen pohjalta. Mitä korkeammat pisteet kyselystä sai, sitä huonompi oli elämänlaatu.



Kuva 3. Elämänlaatu 15D-kyselyn vastausten keskiarvojen perusteella kuumetta edeltävän kuukauden aikana, myyräkuumeen akuuttivaiheessa sekä kontrollikäynnillä kuukauden kuluttua. Vastaukset on pisteytetty asteikolla 1–5, 1 = normaali, 5 = erittäin huono.

Verrattaessa sairastumista edeltäviä vastauksia akuuttivaiheen vastauksiin, tilastollisesti merkitsevä ero tuli esiin 13 osa-alueella. Ainoastaan kuulossa ja syömisessä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa. Verrattaessa akuuttivaiheen ja kontrollikäynnin vastauksia, tilastollisesti merkitsevä ero tuli esiin myös 13 osa-alueella. Tällöin vain kuulossa ja henkisessä toiminnassa ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa. Verrattaessa sairastumista edeltäviä vastauksia kontrollikäynnin vastauksiin, tilastollisesti merkitsevä ero tuli esiin ainoastaan hengityksen kohdalla. Tulokset on koottu taulukkoon 14.

Taulukko 14. 15D-elämänlaatukyselyn eri aikapisteiden vastausten väliset p-arvot osa-alueittain.

Osa-alueet	Sairastumista edeltävä vrt. akuuttivaihe p-arvo	Akuuttivaihe vrt. 1 kk kontrolli p-arvo	Sairastumista edeltävä vrt. 1 kk kontrolli p-arvo
Liikkuminen	0,001*	<0,001*	0,655
Näkö	0,001*	0,004*	0,564
Kuulo	0,206	0,180	0,564
Hengitys	0,003*	0,002*	0,025*
Nukkuminen	<0,001*	0,001*	0,480
Syöminen	0,059	0,014*	0,317
Puhuminen	0,011*	0,023*	1,000
Eristystoiminta	<0,001*	0,001*	0,480
Tavanomaiset toiminnot	<0,001*	0,001*	1,000
Henkinen toiminta	0,013*	0,053	1,000
Vaivat ja oireet	<0,001*	0,001*	0,058
Masentuneisuus	0,001*	0,003*	0,655
Ahdistuneisuus	0,025*	0,034*	0,655
Energisyys	<0,001*	<0,001*	0,157
Sukupuolielämä	0,001*	0,005*	1,000

P-arvo on määritetty Wilcoxonin parittaisella testillä. * = tilastollisesti merkitsevä, $p < 0,05$.

Tarkasteltaessa 15D-elämänlaatukyselyn kokonaispisteiden sekä kilpirauhasarvojen ja kilpirauhasen tilavuuden välistä yhteyttä akuutti- ja kontrollivaiheessa, muuttujien välillä ei tullut esiin tilastollisesti merkitseviä korrelaatioita. Myöskään elämänlaatukyselyn ja hypotyreoosipisteiden välillä ei ollut merkitsevää yhteyttä, taulukko 15.

Taulukko 15. 15D-elämänlaatukselyn kokonaispisteiden, kilpirauhasarvojen ja kilpirauhasen tilavuuden sekä hypotyreoosipisteiden väliset korrelaatiot akuutti- ja kontrollivaiheessa.

Muuttuja 1	Muuttuja 2	Korrelaatiokerroin	P-arvo
Elämänlaatu akuutti	TSH akuutti	-0,355	0,136
Elämänlaatu akuutti	T4V akuutti	-0,085	0,730
Elämänlaatu akuutti	TPOAb akuutti	0,252	0,314
Elämänlaatu akuutti	Kilpirauhasen tilavuus	0,063	0,824
Elämänlaatu 1kk	TSH 1kk	-0,043	0,864
Elämänlaatu 1kk	T4V 1kk	-0,208	0,408
Elämänlaatu 1kk	TPOAb 1kk	0,135	0,593
Elämänlaatu 1kk	Kilpirauhasen tilavuus	0,112	0,690
Elämänlaatu akuutti	Hypotyreoosipisteet akuutti	-0,295	0,206
Elämänlaatu akuutti	Hypotyreoosipisteet 1kk	0,28	0,277
Elämänlaatu 1kk	Hypotyreoosipisteet akuutti	0,195	0,409
Elämänlaatu 1kk	Hypotyreoosipisteet 1kk	0,067	0,790

Korrelaatiot on määritetty Spearmanin järjestyskorrelaatiokertoimen avulla. $p < 0,05$ = tilastollisesti merkitsevä.

4 POHDINTA

Vastaavanlaista prospektiivista seurantatutkimusta myyräkuumepotilaiden hormonimuutoksista ei aikaisemmin ole tehty. Aiemmin tutkimuksissa on selvitetty lähinnä vain sentraalisia vikoja. Tutkimuksessamme keskityttiin erityisesti hormonijärjestelmän perifeerisiin vikoihin, ja tässä syventävien opintojen työssäni primaariseen kilpirauhasen vajaatoimintaan. Aikaisemmista tutkimuksista poiketen tutkimuksessa huomioitiin myös kliiniset oireet ja löydökset, vaikutukset elämänlaatuun sekä kilpirauhasen ultraäänitutkimuksen tulokset veren hormonipitoisuuksien lisäksi.

Tutkimuksessa havaittiin muutoksia yksittäisten tutkimuspotilaiden kilpirauhasarvoissa (TSH, T4V, TPOAb). Yhteensä 13 potilaalla 22:sta (59 %) oli havaittavissa muutoksia kilpirauhasen toiminnassa tutkimuksen aikana. Kahdeksalla potilaalla (36 %) oli poikkeavuutta akuuttivaiheen

kilpirauhasarvoissa; kahdella oli kliininen, primaarinen hypotyreoosi, kahdella subkliininen, primaarinen hypotyreoosi, kahdella sekundaarinen (sentraalinen) hypotyreoosi, yhdellä TPOAb oli koholla ja yhdellä oli sekä subkliininen, primaarinen hypotyreoosi että TPOAb koholla. Kontrollivaiheessa poikkeavia kilpirauhasarvoja havaittiin seitsemällä potilaalla (32 %); neljällä todettiin uusi subkliininen, primaarinen hypotyreoosi, yhdellä uusi sekundaarinen (sentraalinen) hypotyreoosi, yhdellä akuuttivaiheessa todettu subkliininen, primaarinen hypotyreoosi ei ollut korjaantunut ja yhdellä akuuttivaiheessa todetut subkliininen, primaarinen hypotyreoosi sekä koholla oleva TPOAb eivät olleet korjaantuneet. Kilpirauhasarvoissa ei kuitenkaan tullut esiin tilastollisesti merkitseviä eroja akuuttivaiheen ja kuukauden kontrollin välillä koko tutkimusväestöä tarkasteltaessa. Tähän on luultavimmin vaikuttanut merkittävästi tutkimusväestön pieni koko (22 potilasta), mutta myös kilpirauhasarvojen muutosten vaihtelevuus: osalla potilaista havaittiin akuuttivaiheessa sentraalinen ja osalla perifeerinen hypotyreoosi, jolloin toipumisvaiheessa TSH:n muutokset olivat suunnaltaan vastakkaiset. Potilaat myös joutuivat sairaalahoitoon ja tutkimukseemme eri vaiheissa sairauttaan, mikä aiheuttaa variaatiota kilpirauhasarvoihin; vaikeasta sairaudesta toipuessa nähdään monesti lyhytkestoinen TSH-nousu elimistön toipuessa matalan T3-arvon oireyhtymä -tilanteesta^{24,25}. Osalla potilaista tämä TSH-nousu on voinut näkyä jo akuuttivaiheen laboratoriotutkimuksissa, osalla vasta kuukauden kontrollissa ja osalla se ei mahdollisesti osunut kumpaankaan aikapisteeseen.

Kilpirauhasen ultraäänitutkimuksessa havaittiin viidellä potilaalla kystia kilpirauhasessa, mutta kaikilla kilpirauhasen yleinen kaikuisuus oli normaali. Kenelläkään ei ollut rakenteellisia poikkeavuuksia sylkirauhasissa, patologisia imusolmukkeita tai kilpirauhasta ympäröivää turvotusta. Kilpirauhasen tilavuus oli kaikilla paitsi yhdellä potilaalla normaali eli välillä 5–30 ml²². Potilaalla, jonka kilpirauhanen oli tavanomaista suurempi, ei kuitenkaan havaittu muutoksia kilpirauhasarvoissa. Kilpirauhasen tilavuuteen vaikuttavat monet tekijät kuten potilaan ikä ja paino^{22,26}. Tässä tutkimuksessa kilpirauhasen tilavuuden ja potilaan BMI:n tai iän välillä ei kuitenkaan ollut merkitsevää korrelaatiota. Yksittäinen mittaus sairastamisen aikana ei kerro, onko kilpirauhasen koko tai rakenne muuttunut myyräkuumetta edeltäneestä tilanteesta, eikä sitä, korjaantuvatko tai lisääntyvätkö muutokset jatkossa. Kilpirauhasen ultraäänitutkimuksen kontrollointi sairastamisen jälkeen toisi lisätietoa mahdollisista myyräkuumeen aiheuttamista muutoksista.

Kilpirauhasen tilavuus korreloi käänteisesti kontrollivaiheen TSH-pitoisuuteen eli mitä suurempi kilpirauhanen akuuttivaiheessa oli, sitä matalampi TSH-pitoisuus oli kuukauden kuluttua tutkittuna. Muihin kilpirauhasarvoihin akuutti- tai kontrollivaiheessa kilpirauhasen tilavuudella ei ollut tilastollisesti merkitsevää korrelaatiota. Kilpirauhasen tilavuus määritettiin vain 15 potilaalta eli löydös on merkittävä ja vaatii lisätutkimuksia.

Tutkimuksessa potilaan suuri painonmuutos kilogrammoissa sairaalahoidon aikana korreloi suurempaan kilpirauhasen tilavuuteen, mutta korrelaatiota ei tullut esiin tarkasteltaessa prosentuaalista painonmuutosta. Myyräkuumeen oliguria-vaiheessa elimistöön kertyy nestettä ja potilaan paino nousee. Polyuria-vaiheessa virtsaa erittyy runsaasti ja paino laskee. Sairaaloa aikana mitattu painoero kuvastaa nestekertymän määrää. Mitattuun painoeroon vaikuttaa NE:n vaikeuden lisäksi potilaan koko. Löydös voisi näin ollen selittyä potilaiden kokoeroilla enemmän kuin myyräkuumeen taudin vaikeusasteella. Muilla myyräkuumeen vaikeusastetta kuvaavilla muuttujilla ei ollut korrelaatiota kilpirauhasen tilavuuden kanssa.

Muuttujien välisiä korrelaatioita tarkasteltaessa kävi ilmi, että akuuttivaiheen korkeat tulehdusparametrit (leukosyytit ja CRP) sekä suuri prosentuaalinen painonmuutos korreloivat akuuttivaiheen matalan T4V-arvon kanssa. Sairaalahoidon aikana mitattu korkea verenpaineso taas korreloi akuuttivaiheen korkean TSH arvon kanssa. Leukosytoosi, suuri painonmuutos ja nesteretentio ovat yhteydessä vaikeaan taudinkuvaan^{1,7}. Tämän perusteella vaikea taudinkuva heikentäisi kilpirauhasen toimintaa akuuttivaiheessa. Löydös sopii matalan T3-arvon oireyhtymään²⁴. Verenpaineson nousu liittyy taudin toipumisvaiheeseen, johon oireyhtymän mukaisesti sopii myös TSH-arvon kohoaminen. Akuuttivaiheen löydöksistä huolimatta vaikealla taudinkuvalla ei tutkimuksessa ollut yhteyttä kontrollivaiheen kilpirauhasarvoihin. Kontrollissa havaittiin poikkeavuutta kilpirauhasarvoissa 7 potilaalla (32 %), joista vain kahdella poikkeavuudet olivat havaittavissa jo akuuttivaiheessa. Neljälle potilaalle oli kehittynyt uusi, subkliininen hypotyreoosi ja yhdelle uusi, sekundaarinen hypotyreoosi. Tutkimuksen seuranta-aika oli melko lyhyt, vain yksi kuukausi, joten osalla potilasta taudista toipuminen oli mahdollisesti vielä kesken. Näin ollen osa poikkeavista arvoista voisi liittyä akuutin sairastamisen aiheuttamiin muutoksiin kilpirauhasen toiminnassa, mutta mahdollisesti myös pysyvämpään kilpirauhasen toiminnan muutokseen. Tutkimuksen tulosten perusteella kilpirauhasen vajaatoiminnan myöhempää kehittymistä ei voisi

ennustaa myyräkuumeen vaikeusasteen perusteella. Löydös on samassa linjassa tutkimusryhmämme aikaisemmin julkaiseman tutkimuksen kanssa¹⁷.

Tarkasteltaessa koko tutkimusväestöä hypotyreoosipisteiden sekä kilpirauhasarvojen ja kilpirauhasen tilavuuden välillä ei tullut esiin tilastollisesti merkitseviä korrelaatioita. Ainoa merkitsevä korrelaatio tuli esiin akuuttivaiheen hypotyreoosipisteiden sekä akuuttivaiheen TPOAb:n välillä tarkasteltaessa vain potilaita, joilla oli muutoksia kilpirauhasarvoissa joko akuuttivaiheessa tai kontrollivaiheessa. Tarkasteltaessa potilaita yksilötasolla niillä, joilla akuuttivaiheen laboratoriokokeet viittasivat primaariin hypotyreoosiin, ei havaittu hypotyreoosiin sopivia oireita tai kliinisiä löydöksiä. Kuudella potilaalla oli kilpirauhasen vajaatoiminnan välimuotoisen asteen oireita ja löydöksiä, mutta vain kahdella heistä oli poikkeavuuksia kilpirauhasen laboratoriokokeissa. Silmäluomien turvotus oli yleisin kliininen löydös (8/20, 40 %) akuuttivaiheessa. Myyräkuumeeseen liittyvä nesteretentio on luultavasti ollut osasyynä turvotukseen kilpirauhasen vajaatoiminnan lisäksi. Tutkijoina toimi 4 eri henkilöä, joten löydösten tulkinta on myös saattanut erota eri tutkijoiden välillä.

Aikaisemmissa tutkimuksissa hypotyreoosipisteytyks on korreloinut poikkeavien kilpirauhasarvojen kanssa^{23,27,28}. Vigário ym. (2009) tutkimuksessa hypotyreoosipisteytyks korreloi sekä TSH:n ($r = 0,33, p < 0,01$) että T4V:n ($r = -0,36, p < 0,01$) kanssa hypotyreoosia tai subkliinistä hypotyreoosia sairastavia sekä terveitä verrokkeja tarkasteltaessa. Tutkimuksessa oli mukana 232 naista. Meier ym. (2001) kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa selvitettiin L-tyroksiinihoidon vaikutusta subkliinistä hypotyreoosia sairastavien potilaiden veren rasva-arvoihin sekä kliinisiin oireisiin. Tutkimuksessa seurattiin 63 naista 48 viikon ajan. Hypotyreoosipisteet paranivat tilastollisesti merkitsevästi ($p = 0,02$) L-tyroksiinilla hoidetuilla potilailla, joilla myös kilpirauhasarvoissa havaittiin tilastollisesti merkitsevä muutos eutyreoottiselle tasolle (TSH $p < 0,001$). Näin ollen tutkimuksemme aineisto on mahdollisesti ollut liian pieni, jotta voima riittäisi hypotyreoosipisteiden ja kilpirauhasarvojen välisten korrelaatioiden näkymiseen. Myös aineiston heterogeenisyydellä on voinut olla vaikutusta, sillä sentraaliset viat voivat estää ainakin TSH:n korrelaation hypotyreoosioireisiin²⁹. Akuutisti sairailta potilailla voi olla hypotyreoosiin sopivia oireita, vaikka kilpirauhasen toiminta olisikin normaali. Hypotyreoosipisteytyks ei näin ollen ole välttämättä luotettava sairauden akuutissa vaiheessa. Tutkimuksemme löydös akuuttivaiheen

pisteiden ja TPOAb:n välisestä korrelaatiosta poikkeavia kilpirauhasarvoja omaavilla potilailla on mielenkiintoinen. Analyysi koski vain 13 potilasta, joten löydös on merkittävä. Aikaisemmissa tutkimuksissa on keskitytty tutkimaan hypotyreoosipisteityksen yhteyttä vain TSH- ja T4V-arvoihin, joten jatkossa tulisi selvittää myös pisteityksen ja TPOAb:n yhteys.

Tutkittaessa myyräkuumeen vaikutusta potilaiden elämänlaatuun, havaittiin akuutin sairauden heikentävän merkittävästi elämänlaatua. Kuukauden kuluttua sairastamisesta potilaiden elämänlaatu oli kuitenkin palannut sairautta edeltävälle tasolle tai jopa hieman parantunut hengityksen osalta. Elämänlaatukyselyn kokonaispisteillä ei havaittu yhteyttä kilpirauhasarvojen, kilpirauhasen tilavuuden tai hypotyreoosipisteiden kanssa. Klaver ym. (2013) tutkimuksessa ei myöskään havaittu merkittävää yhteyttä elämänlaatuasteiden ja poikkeavien kilpirauhasarvojen kanssa. Tutkimuksessa käytettiin elämänlaadun arvioimisessa RAND SF-36 -terveyskyselyä³⁰. Tanskalainen tutkimusryhmä on kehittänyt kilpirauhasairauksia sairastaville potilaille oman elämänlaatua mittaavan 84 kohdan ThyPRO -kyselyn³¹. Watt ym. (2014) tutkimuksessa arvioitiin ThyPRO -kyselyn asteikkojen kattavuutta sekä yritettiin löytää mahdollisia kehitettäviä alueita. Tutkimuksen tulokset puolsivat kyselyn validiteettia, mutta osoittivat myös kyselyn vaativan vielä lisäkehittelyä sekä mahdollisesti sopimattomien tai toisista riippuvien kohtien poistoa. Lisäkehittelyn myötä ThyPRO -kysely voisi olla hyödyllinen kilpirauhaspotilaiden elämänlaadun arvioimisessa.

Vaikka tutkimuksessamme kilpirauhaslöydösten ja elämänlaatukyselyn pisteiden välillä ei tullutkaan esiin tilastollisesti merkitsevää korrelaatiota, hypotyreoosi voi vaikuttaa merkittävästi potilaan elämänlaatuun. Taudin tyypillisiä oireita ovat mm. väsymys, aloitekyvyttömyys, palelu, ummetus, painon nousu, masentuneisuus sekä muistihäiriöt³². Lisäksi subkliinisen hypotyreoosin on todettu lisäävän sepelvaltimotaudin riskiä ja sairauden hoidon on osoitettu parantavan veren rasva-arvoja^{28,33}. Hypotyreoosia sairastavilla diagnosoidaan psykiatrisia sairauksia kontrolliväestöä useammin sekä ennen että jälkeen hypotyreoosin diagnosoimisen. Lisäksi diagnosoimattomilla potilailla on kontrolliväestöön verrattuna useammin lääkitys psykoosi-, masennus- tai ahdistusoireisiin, ja hypotyreoosidiagnoosin asettamisen jälkeenkin heillä on useammin käytössä masennus- tai ahdistuslääkitys³⁴. Lievänkin vajaatoiminnan havaitseminen on potilaan kannalta

tärkeää, jotta tarvittava korvaushoito voidaan aloittaa ajoissa em. oireiden, valtimosairauksien sekä turhien psyykenlääkitysten välttämiseksi.

Tutkimuksen tulokset viittaavat myyräkuumeen vaikuttavan kilpirauhasen toimintaan ja mahdollisesti aiheuttavan sairaudesta toipumisen jälkeistä hypotyreoosia. Suurin osa akuuttivaiheessa havaituista muutoksista kilpirauhasen toiminnassa korjaantui kuukauden kontrolliin mennessä (6 tapausta 8:sta), mutta toisaalta kontrollissa todettiin myös uusia muutoksia kilpirauhasarvoissa (5 tapausta 7:stä). Yhteyttä potilaiden kliinisiin oireisiin ja löydöksiin tai elämänlaatuun ei tutkimuksessa tullut esille. Yllättävänä löydöksenä akuuttivaiheessa ultraäänellä määritetyllä kilpirauhasen koolla oli käänteinen korrelaatio kontrollivaiheen TSH-arvoon. Tämän löydöksen vuoksi lisäselvittely myyräkuumeen vaikutuksesta kilpirauhasen kokoon ja rakenteeseen sekä näiden yhteydestä kilpirauhasen toimintaan on aiheellinen.

Tutkimuksessa potilaita seurattiin vain kuukauden ajan. Myyräkuumeen on osoitettu aiheuttavan kroonisia muutoksia hormonaalisessa toiminnassa, joten jatkotutkimuksissa olisi aiheellista seurata potilaita pidemmällä aikavälillä mahdollisten myyräkuumeen aiheuttamien pidempiaikaisten hormonaalisten, kliinisten sekä kilpirauhasen rakenteellisten muutosten havaitsemiseksi. Samalla selviäisi myös sairastamisen jälkeisen kilpirauhasseurannan tarpeellisuus.

5 LÄHTEET

1. Vapalahti O, Mustonen J, Lundkvist A, Henttonen H, Plyusnin A, Vaheri A. Hantavirus infections in Europe. *Lancet Infect Dis.* 2003;3(10):653-661.
2. Vaheri A, Strandin T, Hepojoki J, et al. Uncovering the mysteries of hantavirus infections. *Nat Rev Microbiol.* 2013;11(8):539-550.
3. Brummer-Korvenkontio M, Vapalahti O, Henttonen H, Koskela P, Kuusisto P, Vaheri A. Epidemiological study of nephropathia epidemica in Finland 1989-96. *Scand J Infect Dis.* 1999;31(5):427-435.
4. Crowcroft NS, Infuso A, Ilef D, ym. Risk factors for human hantavirus infection: Franco-Belgian collaborative case-control study during 1995-6 epidemic. *BMJ.* 1999;318(7200):1737-1738.

5. Van Loock F, Thomas I, Clement J, Ghoo S, Colson P. A case-control study after a hantavirus infection outbreak in the south of Belgium: Who is at risk? *Clin Infect Dis.* 1999;28(4):834-839.
6. Vapalahti K, Virtala AM, Vahe A, Vapalahti O. Case-control study on Puumala virus infection: Smoking is a risk factor. *Epidemiol Infect.* 2010;138(4):576-584.
7. Lahdevirta J. Nephropathia epidemica in Finland. A clinical histological and epidemiological study. *Ann Clin Res.* 1971;3:1-54.
8. Mustonen J, Brummer-Korvenkontio M, Hedman K, Pasternack A, Pietila K, Vahe A. Nephropathia epidemica in Finland: A retrospective study of 126 cases. *Scand J Infect Dis.* 1994;26(1):7-13.
9. Settergren B, Juto P, Trollfors B, Wadell G, Norrby SR. Clinical characteristics of nephropathia epidemica in Sweden: Prospective study of 74 cases. *Rev Infect Dis.* 1989;11(6):921-927.
10. 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. *Clin Infect Dis.* 2002;35(1):96-101.
11. Sane T, Farkkila M. Hypopituitarism and hepatitis as complications of nephropathia epidemica. *Duodecim.* 2002;118(5):457-461.
12. Forslund T, Saltevo J, Anttinen J, ym. Complications of nephropathia epidemica: Three cases. *J Intern Med.* 1992;232(1):87-90.
13. Valtonen M, Kauppila M, Kotilainen P, ym. Four fatal cases of nephropathia epidemica. *Scand J Infect Dis.* 1995;27(5):515-517.
14. Hautala T, Mahonen SM, Sironen T, ym. Central nervous system-related symptoms and findings are common in acute Puumala hantavirus infection. *Ann Med.* 2010;42(5):344-351.
15. 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.* 2008;93(7):2722-2728.
16. Jin HY, Kang SM, Kim SY, Park JH, Baek HS, Park TS. A case of Graves' disease combined with Hantaan virus infection. *J Korean Med Sci.* 2009;24(1):158-161.
17. Makela S, Jaatinen P, Miettinen M, ym. Hormonal deficiencies during and after Puumala hantavirus infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010;29(6):705-713.
18. Jain G, Devpura G, Gupta BS. Abnormalities in the thyroid function tests as surrogate marker of advancing HIV infection in infected adults. *J Assoc Physicians India.* 2009;57:508-510.
19. Mori K, Yoshida K. Viral infection in induction of Hashimoto's thyroiditis: A key player or just a bystander? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2010;17(5):418-424.
20. Fimlab Laboratoriot Oy. Ohjekirja. http://www.fimlab.fi/lake/ohjekirja/index.html?sivu_id=194.
21. Vitti P, Lampis M, Piga M, ym. Diagnostic usefulness of thyroid ultrasonography in atrophic thyroiditis. *J Clin Ultrasound.* 1994;22(6):375-379.
22. Hegedus L. Thyroid ultrasound. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2001;30(2):339-60.
23. Zulewski H, Muller B, Exer P, Miserez AR, Staub JJ. Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: Evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(3):771-776.
24. Matikainen N. Sairaudet ja lääkkeet kilpirauhasongelmien aiheuttajana. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim.* 2010;126(20):2439.
25. Economidou F, Douka E, Tzanela M, Nanas S, Kotanidou A. Thyroid function during critical illness. *Hormones (Athens).* 2011;10(2):117-124.
26. Hegedus L. Thyroid size determined by ultrasound. Influence of physiological factors and non-thyroidal disease. *Dan Med Bull.* 1990;37(3):249-263.

27. Vigario P, Teixeira P, Reuters V, ym. Perceived health status of women with overt and subclinical hypothyroidism. *Med Princ Pract.* 2009;18(4):317-322.
28. Meier C, Staub JJ, Roth CB, ym. TSH-controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: A double blind, placebo-controlled trial (Basel Thyroid Study). *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(10):4860-4866.
29. Grunenwald S, Caron P. Central hypothyroidism in adults: Better understanding for better care. *Pituitary.* 2014.
30. Klaver EI, van Loon HC, Stienstra R, ym. Thyroid hormone status and health-related quality of life in the LifeLines cohort study. *Thyroid.* 2013;23(9):1066-1073.
31. Watt T, Groenvold M, Deng N, ym. Confirmatory factor analysis of the thyroid-related quality of life questionnaire ThyPRO. *Health Qual Life Outcomes.* 2014;12(1):126.
32. Schalin-Jääntti C. Hypotyreoosi. Lääkärin käsikirja. Kustannus Oy Duodecim. 2014.
33. Rodondi N, Aujesky D, Vittinghoff E, Cornuz J, Bauer DC. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease: A meta-analysis. *Am J Med.* 2006;119(7):541-551.
34. Thvilum M, Brandt F, Almind D, Christensen K, Brix TH, Hegedus L. Increased psychiatric morbidity before and after the diagnosis of hypothyroidism: A nationwide register study. *Thyroid.* 2014;24(5):802-808.

6 LIITTEET

Liite 1

MYRÄKUUMETUTKIMUS - kyselylomake oireista kuumesairauden aikana (täytetään sairaalahoidon aikana)

Nimi: _____

Syntymäaika: _____

Lomakkeen täyttö-pvm _____

TERVEYTEEN LIITTYVÄ ELÄMÄNLAATU

Ohje: Lukekaa ensin läpi huolellisesti kunkin kysymyksen kaikki vastausvaihtoehdot. Merkitkää sitten rasti (x) sen vaihtoehdon kohdalle, joka parhaiten kuvaa **terveydentilaanne nykyisen kuumesairautenne aikana**. Menetelkää näin kaikkien kysymysten 1-15 kohdalla. Kustakin kysymyksestä rastitetaan siis yksi vaihtoehto.

KYSYMYS 1. Liikuntakyky

- 1 () Pystyn kävelemään normaalisti (vaikeuksitta) sisällä, ulkona ja portaissa.
- 2 () Pystyn kävelemään vaikeuksitta sisällä, mutta ulkona ja/tai portaissa on pieniä vaikeuksia.
- 3 () Pystyn kävelemään ilman apua sisällä (apuvälinein tai ilman), mutta ulkona ja/tai portaissa melkoisin vaikeuksin tai toisen avustamana.
- 4 () Pystyn kävelemään sisälläkin vain toisen avustamana.
- 5 () Olen täysin liikuntakyvytön ja vuoteenoma.

KYSYMYS 2. Näkö

- 1 () Näen normaalisti eli näen lukea lehteä ja TV:n tekstejä vaikeuksitta (silmälaseilla tai ilman).
- 2 () Näen lukea lehteä ja/tai TV:n tekstejä pienin vaikeuksin (silmälaseilla tai ilman).
- 3 () Näen lukea lehteä ja/tai TV:n tekstejä huomattavin vaikeuksin (silmälaseilla tai ilman).
- 4 () En näe lukea lehteä enkä TV:n tekstejä ilman silmälaseja tai niiden kanssa, mutta näen kulkea ilman opasta.
- 5 () En näe kulkea oppaatta eli olen lähes tai täysin sokea.

KYSYMYS 3. Kuulo

- 1 () Kuulen normaalisti eli kuulen hyvin normaalia puheääntä (kuulokojeella tai ilman).
- 2 () Kuulen normaalia puheääntä pienin vaikeuksin.
- 3 () Minun on melko vaikea kuulla normaalia puheääntä, keskustelussa on käytettävä normaalia kovempaa puheääntä.
- 4 () Kuulen kovaakin puheääntä heikosti; olen melkein kuuro.
- 5 () Olen täysin kuuro.

KYSYMYS 4. Hengitys

- 1 () Pystyn hengittämään normaalisti eli minulla ei ole hengenahdistusta eikä muita hengitysvaikeuksia.
- 2 () Minulla on hengenahdistusta raskaassa työssä tai urheillessa, reippaassa kävelyssä tasamaalla tai lievässä ylämäessä.
- 3 () Minulla on hengenahdistusta, kun kävelen tasamaalla samaa vauhtia kuin muut ikäiseni.
- 4 () Minulla on hengenahdistusta pienenkin rasituksen jälkeen, esim. peseytyessä tai pukeutuessa.
- 5 () Minulla on hengenahdistusta lähes koko ajan, myös levossa.

KYSYMYS 5. Nukkuminen

- 1 () Nukun normaalisti eli minulla ei ole mitään ongelmia unen suhteen.
- 2 () Minulla on lieviä uniongelmia, esim. nukahtamisvaikeuksia tai satunnaista yöheräilyä.
- 3 () Minulla on melkoisia uniongelmia, esim. nukun levottomasti tai uni ei tunnu riittävältä.
- 4 () Minulla on suuria uniongelmia, esim. joudun käyttämään usein tai säännöllisesti unilääkettä, herään säännöllisesti yöllä ja/tai aamuisin liian varhain.
- 5 () Kärsin vaikeasta unettomuudesta, esim. unilääkkeiden runsaasta käytöstä huolimatta nukkuminen on lähes mahdotonta, valvon suurimman osan yöstä.

KYSYMYS 6. Syöminen

- 1 () Pystyn syömään normaalisti eli itse ilman mitään vaikeuksia.
- 2 () Pystyn syömään itse pienin vaikeuksin (esim. hitaasti, kömpelästi, vavisten tai erityisapuneuvoin).
- 3 () Tarvitsen hieman toisen apua syömisessä.
- 4 () En pysty syömään itse lainkaan, vaan minua pitää syöttää.
- 5 () En pysty syömään itse lainkaan, vaan minulle pitää antaa ravintoa letkun avulla tai suonensisäisesti.

KYSYMYS 7. Puhuminen

- 1 () Pystyn puhumaan normaalisti eli selvästi, kuuluvasti ja sujuvasti.
- 2 () Puhuminen tuottaa minulle pieniä vaikeuksia, esim. sanoja on etsittävä tai ääni ei ole riittävän kuuluva tai se vaihtaa korkeutta.
- 3 () Pystyn puhumaan ymmärrettävästi, mutta katkonaisesti, ääni vavisten, sammaltaen tai änkyttäen.
- 4 () Muilla on vaikeuksia ymmärtää puhettani.
- 5 () Pystyn ilmaisemaan itseäni vain elein.

KYSYMYS 8. Eritystoiminta

- 1 () Virtsarakkoni ja suolistoni toimivat normaalisti ja ongelmitta.
- 2 () Virtsarakkoni ja/tai suolistoni toiminnassa on lieviä ongelmia, esim. minulla on virtsaamisvaikeuksia tai kova tai löysä vatsa
- 3 () Virtsarakkoni ja/tai suolistoni toiminnassa on melkoisia ongelmia, esim. minulla on satunnaisia virtsanpidätysvaikeuksia tai vaikea ummetus tai ripuli.
- 4 () Virtsarakkoni ja/tai suolistoni toiminnassa on suuria ongelmia, esim. minulla on säännöllisesti "vahinkoja" tai peräruiskeiden tai katetroinnin tarvetta.
- 5 () En hallitse lainkaan virtsaamista ja/tai ulostamista.

KYSYMYS 9. Tavanomaiset toiminnot

- 1 () Pystyn suoriutumaan normaalisti tavanomaisista toiminnoista (esim. ansiotyö, opiskelu, kotityö, vapaa-ajan toiminnot).
- 2 () Pystyn suoriutumaan tavanomaisista toiminnoista hieman alentuneella teholla tai pienin vaikeuksin.
- 3 () Pystyn suoriutumaan tavanomaisista toiminnoista huomattavasti alentuneella teholla tai huomattavin vaikeuksin tai vain osaksi.
- 4 () Pystyn suoriutumaan tavanomaisista toiminnoista vain pieneltä osin.
- 5 () En pysty suoriutumaan lainkaan tavanomaisista toiminnoista.

10. Henkinen toiminta

- 1 () Pystyn ajattelemaan selkeästi ja johdonmukaisesti ja muistini toimii täysin moitteettomasti.
- 2 () Minulla on lieviä vaikeuksia ajatella selkeästi ja johdonmukaisesti, tai muistini ei toimi täysin moitteettomasti
- 3 () Minulla on melkoisia vaikeuksia ajatella selkeästi ja johdonmukaisesti, tai minulla on jonkin verran muistinmenetystä
- 4 () Minulla on suuria vaikeuksia ajatella selkeästi ja johdonmukaisesti, tai minulla on huomattavaa muistinmenetystä
- 5 () Olen koko ajan sekaisin ja vailla ajan tai paikan tajua

KYSYMYS 11. Vaivat ja oireet

- 1 () Minulla ei ole mitään vaivoja tai oireita, esim. kipua, särkyä, pahoinvointia, kutinaa jne.
- 2 () Minulla on lieviä vaivoja tai oireita, esim. lievää kipua, särkyä, pahoinvointia, kutinaa jne.
- 3 () Minulla on melkoisia vaivoja tai oireita, esim. melkoista kipua, särkyä, pahoinvointia, kutinaa jne.
- 4 () Minulla on voimakkaita vaivoja tai oireita, esim. voimakasta kipua, särkyä, pahoinvointia, kutinaa jne.
- 5 () Minulla on sietämättömiä vaivoja ja oireita, esim. sietämätöntä kipua, särkyä, pahoinvointia, kutinaa jne.

KYSYMYS 12. Masentuneisuus

- 1 () En tunne itseäni lainkaan surulliseksi, alakuloiseksi tai masentuneeksi.
- 2 () Tunnen itseni hieman surulliseksi, alakuloiseksi tai masentuneeksi.
- 3 () Tunnen itseni melko surulliseksi, alakuloiseksi tai masentuneeksi.
- 4 () Tunnen itseni erittäin surulliseksi, alakuloiseksi tai masentuneeksi.
- 5 () Tunnen itseni äärimmäisen surulliseksi, alakuloiseksi tai masentuneeksi.

KYSYMYS 13. Ahdistuneisuus

- 1 () En tunne itseäni lainkaan ahdistuneeksi, jännittyneeksi tai hermostuneeksi.
- 2 () Tunnen itseni hieman ahdistuneeksi, jännittyneeksi tai hermostuneeksi.
- 3 () Tunnen itseni melko ahdistuneeksi, jännittyneeksi tai hermostuneeksi.
- 4 () Tunnen itseni erittäin ahdistuneeksi, jännittyneeksi tai hermostuneeksi.
- 5 () Tunnen itseni äärimmäisen ahdistuneeksi, jännittyneeksi tai hermostuneeksi.

KYSYMYS 14. Energisyys

- 1 () Tunnen itseni terveeksi ja elinvoimaiseksi.
- 2 () Tunnen itseni hieman uupuneeksi, väsyneeksi tai voimattomaksi.
- 3 () Tunnen itseni melko uupuneeksi, väsyneeksi tai voimattomaksi.
- 4 () Tunnen itseni erittäin uupuneeksi, väsyneeksi tai voimattomaksi, lähes "loppuun palaneeksi".
- 5 () Tunnen itseni äärimmäisen uupuneeksi, väsyneeksi tai voimattomaksi, täysin "loppuun palaneeksi".

KYSYMYS 15. Sukupuolielämä

- 1 () Terveystilani ei vaikeuta mitenkään sukupuolielämääni.
- 2 () Terveystilani vaikeuttaa hieman sukupuolielämääni.
- 3 () Terveystilani vaikeuttaa huomattavasti sukupuolielämääni.
- 4 () Terveystilani tekee sukupuolielämäni lähes mahdottomaksi.
- 5 () Terveystilani tekee sukupuolielämäni mahdottomaksi.

Liite 2

MYRRÄKUUMETUTKIMUS - hypotyreoosioireet ennen myyräkuumeeseen sairastumista (tutkija/tutkimushoitaja täyttää sairaalahoidon aikana)

Nimi _____

Syntymäaika _____

Lomakkeen täyttö-pvm _____

Oletteko havainnut jotakin tässä mainituista oireista **viimeisen kuukauden aikana ennen sairastumistanne** nykyiseen kuumetautiin?

	Kyllä (1)	Ei (0)
1. vähentynyt hikoilu (lämpimässä huoneessa tms)	_____	_____
2. käheys (puheääni, lauluääni)	_____	_____
3. poikkeavat tuntoaistimukset (puutuminen, pistely, muuttunut kiputunto)	_____	_____
4. ihon kuivuminen (subjektiivinen, spontaani havainto, rasvauksen tarve)	_____	_____

5. ummetus

(hidastunut suolen toiminta tai ummetuslääkitys) _____

6. kuulon heikentyminen (vähitellen etenevä) _____

7. painon nousu (tai vaatteiden kiristäminen) _____

Pisteet yhteensä _____ / 7

Lomakkeen täyttäjä _____

Liite 3

MYYRÄKUUMETUTKIMUS - löydökset akuuttivaiheessa (tutkija täyttää sairaalahoidon aikana)

Nimi _____

Syntymäaika _____

Lomakkeen täyttö-pvm _____

Löydökset (status)	Kyllä (1)	Ei (0)
1. hidasliikkeisyys (esim. riisuminen, pukeminen)	_____	_____
2. hidas akillesrefleksi (relaksaatiovaihe)	_____	_____
3. ihon karheus/paksuuntuminen (kädet, kyynärvarret, kyynärpäät)	_____	_____
4. silmäluomien turvotus	_____	_____
5. kylmä iho (vertaa tutkijan käsiin)	_____	_____
Pisteet yhteensä	_____ / 5	

Kilpirauhasen palpaatio:

Kyllä

Ei

1. aristus _____
2. kyhmyt _____
 - jos todetaan kyhmy: sijainti, koko ym.
kuvaus: _____
3. muu löydös _____

Kivesten palpaatio:

1. aristus _____
2. muu löydös _____

Lomakkeen täyttäjä _____