

Helena Puusaari & Pipsa Savolainen

KLAMYDIAINFEKTION YHTEYS LAPSETTOMUUTEEN NAISILLA JA MIEHILLÄ

KLAMYDIAINFEKTION YHTEYS LAPSETTOMUUTEEN NAISILLA JA MIEHILLÄ

Helena Puusaari & Pipsa Savolainen
Opinnäytetyö
Syksy 2014
Hoitotyön koulutusohjelma
Oulun ammattikorkeakoulu

TIIVISTELMÄ

Oulun ammattikorkeakoulu
Hoitotyön koulutusohjelma, Kätilötyön suuntautumisvaihtoehto

Tekijät: Helena Puusaari & Pipsa Savolainen

Opinnäytetyön nimi: Klamydiainfektion yhteys lapsettomuuteen naisilla ja miehillä

Työn ohjaajat: Ulla Paananen ja Heljä-Marja Surcel

Työn valmistumislukukausi- ja vuosi: Syksy 2014

Sivumäärä: 41

Opinnäytetyömme tarkoituksena oli selvittää klamydiainfektion yhteyttä tahattomaan lapsettomuuteen käyttämällä hyväksi Terveys 2000 – tutkimuksen kyselyaineistoa ja seeruminäytteitä. Lapsettomuus koskettaa n. 15 % suomalaisista ja klamydian tiedetään vaikuttavan heikentävästi hedelmällisyyteen. Klamydian esiintyvyyden kasvu on viime vuosina tasaantunut, mutta toistuvien infektioiden määrä on noussut. Tavoitteena oli selvittää, mikä on sairastetun klamydiainfektion tai klamydiavasta-aineiden yhteys lapsettomuuteen ja raskausongelmiin sekä esimerkiksi muiden sukupuolitautilien esiintyvyyteen.

Tapauksiksi valikoituvat ne vastaajat, jotka raportoivat sairastaneensa klamydian tai kärsineensä lapsettomuudesta. Tapausten joukossa miehet raportoivat sairastaneensa klamydiainfektion hiukan useammin (33,1 %) kuin naiset (29,1 %), vaikka tämä tulos lienee harhaanjohtava johtuen naisten todennäköisestä aliraportoimisesta koetun klamydiainfektion suhteen. Seeruminäytteistä analysoitiin klamydiaspesifiset anti-MOMP ja anti-HSP60 IgG vasta-aineet. Näytteitä analysoitiin yhteensä 726 tapaukselta ja 738 verrokilta, joista kaikki olivat iältään 30–60 –vuotiaita. Klamydiaspesifisiä IgG -vasta-aineita oli merkittävästi useammin tapauksilla, jotka ilmoittivat sairastaneensa klamydiainfektion (naisilla $p < 0,001$ ja miehillä $p < 0,05$), mikä tukee vasta-aineanalyysien soveltuvuutta sairastetun klamydiainfektion tutkimiseen.

Sekä naiset että miehet huomioiden, klamydiaspesifisiä vasta-aineita oli merkittävästi useammin tapauksilla (23,7 %; 172/726) kuin verrokeilla (14,1 %; 104/738; $p < 0,001$), ja merkittävästi useammin sekä tapausnaisilla (tapaukset 26,9 % ja verrokkit 16,1 %; $p < 0,001$) että tapausmiehillä (tapaukset 17,5 % ja verrokkit 10,6 % vastaavasti; $p < 0,03$). Vasta-ainetuloksen perusteella voidaan päätellä klamydiainfektion olevan alentuneen hedelmällisyyden taustalla korkeintaan noin viidenneksellä tapauksista.

Tutkimuksessa havaitsimme että klamydiainfektion sairastaneilla naisilla oli enemmän keskenmenoja ja kohdunulkoisia raskauksia kuin verrokeilla. Raskaudenkeskeytyksiä oli enemmän niillä naisilla, jotka olivat sairastaneet klamydiainfektion. Myös muita sukupuolitauteja oli enemmän miehillä ja naisilla, joilla oli klamydiainfektioitausta. Tulos sopii siihen, että klamydiainfektioita pidetään yleisesti merkinä seksuaalisesta riskikäyttäytymisestä.

Asiasanat: Klamydia, Lapsettomuus, Sukupuolitaudit, Raskaus

ABSTRACT

Oulu University of Applied Sciences
Degree Program in Nursing and Health Care, Option of Midwifery

Authors: Helena Puusaari & Pipsa Savolainen

Title of thesis: The connection of chlamydia infection and infertility in women and men

Supervisors: Ulla Paananen & Heljä-Marja Surcel

Term and year when the thesis was submitted: Autumn 2014 Number of pages: 41

This thesis was written to investigate how chlamydia infection affects infertility using various data from Health 2000 survey. Infertility affects 15 % of the Finnish population and it is known that chlamydia infection decreases fertility. The incidence of chlamydia infections has stabilized but reoccurring infections are more frequent.

The aim of the thesis was to study the connection between chlamydia infection or *Chlamydia Trachomatis* serum antibodies and infertility or pregnancy problems. The connection between chlamydia infection or *Chlamydia Trachomatis* serum antibodies and other sexually transmitted diseases (STD) was also studied.

This study was quantitative. The data was collected from health 2000 survey using selected variables. The data was comprised of persons who reported to have had chlamydia infection or have suffered from infertility. In this study data was collected from persons who were 30-60 years old. Serum samples were analyzed for specific *Chlamydia Trachomatis* IgG-antibodies (anti-MOMP and anti-HSP). Serum samples were analyzed from 726 persons who had reported to have had chlamydia infection or have suffered from infertility. For control group serum samples were analysed from 738 persons who reported not to have chlamydia infection or infertility problem.

Chlamydia specific IgG -antibodies were found significantly more often from persons who had reported to have had chlamydia infection (23,7 %; 172/726) than persons from the control group (14,1 %; 104/738; $p < 0,001$). Antibodies were also found significantly more often in females who had reported to have had chlamydia infection than the control group (case group 26,9 % and control group 16,1 %; $p < 0,001$) and between male answerers the result was parallel (case group 17,5 % and control group 10,6 %; $p < 0,03$). Findings from analyzing serum antibodies suggested that chlamydia infection affects fertility in approximately one of five of the cases at the most.

In this study it was noticed that females who had had chlamydia infection had also had more miscarriages and extra uterine pregnancies than the control group. Females who had had chlamydia infection had also had more abortions. Other sexually transmitted diseases were also found more often from persons who had had chlamydia infection. These findings support the assumption that chlamydia infection is a sign of sexual risk behavior.

Keywords: Chlamydia, infertility, Sexual transmitted diseases, Pregnancy

SISÄLLYS

1	JOHDANTO	7
2	LAPSETTOMUUS	9
2.1	NAISEN LAPSETTOMUUS	10
2.1.1	Munasolun kypsyimis- ja irtoamishäiriöt eli ovulaatiohäiriöt	10
2.1.2	Munanjohdinvauriot	12
2.1.3	Kohdun rakenteelliset viat	13
2.1.4	Endometrioosi	14
2.1.5	Servikaaliset syyt	14
2.2	MIEHEN LAPSETTOMUUS	15
2.2.1	Varikoseelee	15
2.2.2	Tulehdukset jälkitiloiheen	15
2.2.3	Kivesten laskeutumattomuus	16
2.2.4	Synnyttäiset poikkeavuudet	16
2.2.5	Endokriiniset tekijät	16
2.2.6	Toksiset tekijät	17
2.2.7	Erektion ja siemensyöksyn häiriöt ja vaikeat yleissairaudet	17
3	KLAMYDIAINFEKTIOT	18
3.1	KLAMYDIAINFEKTION IMMUNOLOGIAA	21
3.1.1	Klamydiainfektion kehityssykli	23
4	TUTKIMUSAINEISTO JA -MENETELMÄT	25
4.1	KLAMYDIAINFEKTION IMMUNOLOGIAA	25
4.2	TUTKIMUSAINEISTON KERUU	25
4.3	KLAMYDIASPEFISTEN VASTA-AINEIDEN ANALYSOINTI	26
4.4	TILASTOLLISET MENETELMÄT	26
5	TULOKSET JA TULOSTEN TULKINTA	27
5.1	SAIRASTETUN KLAMYDIAINFEKTION YHTEYS LAPSETTOMUUTEEN TAI RASKAUSKOMPLIKAATIOIHIN	27
5.2	<i>C. TRACHOMATIS</i> – SPESIFISTEN VASTA-AINEIDEN ESIINTYVYYS	29
5.3	<i>C. TRACHOMATIS</i> – SPESIFISET VASTA-AINEET TAI DIAGNOSOITU KLAMYDIAINFEKTIO LAPSETTOMUUDEN RISKITEKIJÄNÄ	30
6	POHDINTA JA JOHTOPÄÄTÖKSET	33

6.1	TUTKIMUKSEN LUOTETTAVUUS	34
6.2	TUTKIMUKSEN EETTISYYS	35
6.3	JATKOTUTKIMUKSEN TARVE	35
7	LÄHTEET	36

1 JOHDANTO

Suomalaisista noin 15 % on kärsinyt tahattomasta lapsettomuudesta jossain vaiheessa elämää (Tiitinen & Unkila-Kallio 2011, 175). *Chlamydia trachomatis* -bakteerin aiheuttaman infektion yhteyttä lapsettomuuteen on tutkittu paljon ja sen on havaittu vaikuttavan sekä naisen (Paavonen 2011, 287) että miehen (Väestöliitto, lapsettomuusklินิกka 2012, viitattu 24.5.2012; Joki-Korpela, Sahrakorpi, Halttunen-Nieminen, Surcel, Paavonen & Tiitinen 2009) hedelmällisyyteen heikentävästi. Vuoteen 2000 jatkunut klamydiainfektioiden määrän kasvu on viime vuosina tasaantunut (Hulkko, Lyytikäinen, Kuusi, Seppälä & Ruutu 2010, 35) mutta toistuvien klamydiatapausten määrä on kaksinkertaistunut vuosien 1995–2009 välillä (Wikström ym. 2011, viitattu 27.5.2012).

Klamydiainfektion ja hedelmättömyyden välinen yhteys on parhaiten osoitettu eläinkokein. Yhteys perustuu yleensä vasta-aine määrittäisiin, joissa on toistuvasti osoitettu, että naisilla jotka kärsivät munatorvivaurion aiheuttamasta hedelmättömyydestä on useammin korkeita vasta-aine pitoisuuksia klamydia-bakteerille kuin naisilla, joilla ei ole hedelmällisyysongelmia. Osoitus sairastetusta infektiosta on positiivinen vasta-ainelöydös *C. trachomatis* – bakteeria tai sen lämpöshokkiproteiinia (HSP-60) vastaan. Jos vasta-aineita pystytään tutkimaan useista peräkkäisistä näytteistä, voidaan saada selville onko taustalla krooninen tai mahdollisesti toistuva infektio. IgG luokan vasta-aineiden puoliintumisaika verenkierrossa on noin 21–28 vrk. Klamydiabakteeri aiheuttaa immunologisen puolustusvasteen, jonka voimakkuuteen vaikuttaa yksilön geneettinen säätely ja ehkä osittain myös mikrobin määrä elimistössä. Immunologisen reaktion yhteydessä muodostuva immunologinen vaste, vasta-aineet ja soluvälitteinen vaste, on mitattavissa laboratorioskokein jopa vuosia infektion jälkeen. Klamydia spesifisten vasta-aineiden arvioidaan säilyvän mitattavissa, jopa yli 10 vuotta. (Surcel, Syrjälä, Leinonen, Saikku & Herva 1993.)

Oletuksena on että lapsettomuutta aiheuttaa krooninen tai usein toistuva klamydiainfektio, jolloin vasta-aineet säilyvät mitattavissa pidempään ja klamydian ulkomembraaniproteiinia (MOMP) vastaan syntyneiden IgG vasta-aineiden lisäksi potilailla on usein IgG-vasta-aineita myös klamydian HSP60 -proteiinia vastaan (Tiitinen, Surcel, Halttunen, Birkelund, Bloigu, Christiansen, Koskela, Morrison, Morrison & Paavonen, 2006). Klamydia-infektion yhteys ja merkitys hedelmättömyyttä alentavana tekijänä on kuitenkin epäselvä (Paavonen & Eggert-Kruse 1999) ja

infektion yhteydestä miesten lapsettomuusongelmiin on vähän julkaistua tietoa (Joki-Korpela ym. 2009).

Tämän tutkimuksen tavoitteena on selvittää klamydia-infektion yhteyttä tahattomaan lapsettomuuteen hyödyntämällä THL:n Terveys 2000 väestötutkimusaineistoa (Koponen, Luoto & Raitanen 2004, viitattu 23.4.2014). Aineisto vahvuutena on mahdollisuus tutkia klamydia-infektion yhteyttä myös miesten hedelmättömyyteen.

Hedelmättömyys on lisääntyvä ongelma, jonka tutkimukseen ja hoitoon käytetään terveydenhuollon varoja enenevässä määrin. Hedelmättömyyshoitoja suunniteltaessa on tärkeää tietää hedelmättömyyden syitä ja klamydia-infektion merkityksen varmempi tunteminen vaikuttaa hoitosuunnitelmaan ja sen toteuttamiseen.

2 LAPSETTOMUUS

Lapsettomuus voi olla tahatonta tai tietoisesti valittua. Tahattomalla lapsettomuudella tarkoitetaan sitä, ettei toivottu raskaus ole alkanut vuoden kuluessa ehkäisyn lopettamisesta, vaikka yhdyntöjä on ollut säännöllisesti. Arviolta noin 15 % kaikista pareista on kärsinyt tahattomasta lapsettomuudesta jossain vaiheessa elämää. Heistä kuitenkin monet ovat saaneet lapsen joko hoitojen avulla tai ilman hoitoja. Lapsettomuusongelman ehkäisyssä tärkeitä tekijöitä ovat sukupuoliteitse tarttuvien tautien tehokas hoito ja ehkäisy, sekä terveelliset elämäntavat. Lapsettomuus voi olla myös sekundaarista, jolloin raskaaksi tuleminen ei onnistu aikaisemman synnytyksen jälkeen. (Tiitinen & Unkila-Kallio 2011, 175.)

Lapsettomuus voi johtua miehestä, naisesta tai molemmista (Taulukko 1), mutta sitä tulee käsitellä aina parin yhteisenä ongelmana. Noin neljäsosalla pareista (10–25 %) lapsettomuuden syytä ei saada määriteltyä, jolloin kyseessä on selittämätön lapsettomuus. Tavallisimpia syitä lapsettomuuteen ovat munarakkulan kypsymis- ja irtoamishäiriöt (18–32 %), munajohdinvauriot (10–15 %), endometrioosi (6–20 %) ja miehestä johtuvat syyt (20–30 %), kuten heikentynyt sperman laatu. (Tiitinen & Unkila-Kallio 2011, 175–176.)

Selittämättömässä lapsettomuudessa tutkimuksista ei löydetä mitään syytä infertiliteettiin, jolloin kyseessä voi olla sellainen häiriö jota ei vielä pystytä lääketieteellisesti selittämään. Myös psyykkiset tekijät voivat aiheuttaa lapsettomuutta, mutta ne eivät kuitenkaan ole tavallisia hedelmättömyyden syitä. (Tiitinen & Unkila-Kallio 2011, 179.)

TAULUKKO 1. Naisten ja miesten lapsettomuuden syitä. (Halttunen, M. Raskauden ehkäisy. *TherapiaFennica.fi*. Hakupäivä 1.4.2014)

Nainen	Pari	Mies
<p>Ovulaatioon liittyvät häiriöt</p> <ul style="list-style-type: none"> – Anovulaatio – Oligo-ovulaatio – Luteaali-insuffiensi – Hyperprolaktinemia – Muut endokriiniset sairaudet <p>Munanajohdinvauriot</p> <p>Kohtuviat</p> <ul style="list-style-type: none"> – Myoomat – Polyypit – Kiinnikkeet <p>Endometrioosi</p> <p>Servikaaliset syyt</p>	<p>Seksiongelmat</p> <p>Selittämätön lapsettomuus</p>	<p>Varikosee</p> <p>Tulehdukset jälkitiloinen</p> <p>Laskeutumattomat kivekset</p> <p>Siittiövasta-aineet</p> <p>Synnyttäiset poikkeavuudet</p> <ul style="list-style-type: none"> – Kromosomipoikkeavuudet – Itusolujen puuttuminen – Siemenjohdinten agenesia <p>Endokriiniset häiriöt</p> <ul style="list-style-type: none"> – Aivolisäkkeen vajaatoiminta – Hormonireseptoriviat <p>Erektion ja siemensyöksyn häiriöt</p> <p>Selittämätön harvalukuisuus</p> <p>hidasliikkeisyys</p> <p style="text-align: right;">siittiöiden ja/tai</p>

2.1 NAISEN LAPSETTOMUUS

Naisen tärkeimmät lapsettomuutta aiheuttavat syyt ovat ovulaatioon liittyvät häiriöt, munanjohdinvauriot, kohdun rakenteelliset viat, endometrioosi ja servikaaliset syyt. (Taitinen & Unkila-Kallio 2011, 176.)

2.1.1 Munasolun kypsymis- ja irtoamishäiriöt eli ovulaatiohäiriöt

Munasolun irtoamis- ja kypsymishäiriöt ovat tavallisimpia syitä lapsettomuuteen. Ovulaatioon liittyviä häiriöitä ovat anovulaatio (ovulaatiota ei tapahdu), oligo-ovulaatio (munasoluja tuotetaan liian vähän) ja luteaali-insuffiensi (keltarauhasen vajaatoiminta). Ovulaatiohäiriöt jaotellaan

yleensä sen mukaan mistä häiriö johtuu. Syy voi olla hypotalamuksen, aivolisäkkeen tai munasarjojen toiminnassa tai ovulaatiohäiriö voi olla seurausta jostain muusta taudista. (Tiitinen & Unkila-Kallio 2011, 176.)

Synnyntäisessä hypogonadotropisessa hypogonadismissa ovulaatiohäiriö johtuu hypotalamus-aivolisäketason häiriöstä. Siinä hypotalamuksesta erittyvää gonadoliberiiniä (GnRH) tuottavia hermosoluja on vähän tai ei ollenkaan tai GnRh:n erityys tai vaikutus aivolisäkkeeseen on häiriintynyt (Laitinen 2012, 12–13). GnRH aiheuttaa naisilla aivolisäkkeen etulohkosta erittyvien sukupuolihormonien luteinisoivan hormonin (LH) ja follikkeleita stimuloivan hormonin erityksen (FSH), jotka säätelevät munasarjojen hormonien tuotantoa ja sukusolujen kypsymistä (Huhtaniemi & Tapanainen 2011, 34). Hypogonadotropinen hypogonadismi aiheuttaa murrosiän aiheuttaman kehityksen viivästymisen tai puuttumisen kokonaan. Jos sairauteen liittyy myös heikentynyt hajuaisti, on kyseessä Kallmannin oireyhtymä. Näiden sairauksien kliiniset ja geneettiset piirteet ovat monimuotoiset ja voivat ilmetä jokaisella potilaalla yksilöllisesti. (Laitinen 2012, 12–13.) Kallmannin oireyhtymää sairastavaa hoidetaan hormonihoidolla joka käynnistää murrosiän, mutta hajuaisti ei hoidolla parane. Lapsettomuus ja hormonivaje voidaan useissa tapauksissa parantaa vuosiakin kestäväällä hormonihoidolla. (Ritvanen, Tervaniemi, Tommiska & Raivio 2008, 2547–2554.)

Hypotalamus-aivolisäketoininnan häiriöistä yleisin on polykystiset munasarjat (PCOS) (Tiitinen & Unkila-Kallio 2011, 176). PCOS diagnoosiin riittää että naisella on anovulatorisia kiertoja ja merkkejä hyperandrogenismista (mieshormonien liikatuotanto). Tavallisesti monirakkulaoireyhtymää sairastavalle naiselle kuukautiset tulevat harvoin (oligoamennorrea) tai niitä ei tule ollenkaan. Mieshormonien liikatuotanto voi näkyä miehille tyypillisen karvoituksen lisääntymisenä tai aknena. Hyperandrogenismi ei välttämättä aiheuta näkyviä muutoksia naisella, vaan se voidaan havaita ainoastaan seerumin hormonimäärityksellä. Munasarjojen kaikututkimuksella voidaan todeta monirakkulainen munasarjarakenne, joka vahvistaa edellä mainittujen oireiden kanssa diagnoosia. Luotettavan diagnoosin saamiseksi tarvitaan sekä hormonimääritystä että kaikututkimusta, jotta voidaan poissulkea muut ovulaatiohäiriöitä ja hyperandrogenismia aiheuttavat sairaudet. (Hippeläinen 2002, 981–983.)

Ovulaatiohäiriö voi johtua myös munasarjojen toimintahäiriöstä. Tällaisia munasarjaperäisiä häiriöitä ovat mm. munasarjadysgenesisia (munasarjojen kehityshäiriö) ja kromosomihäiriöt, joista Turnerin oireyhtymä on tavallisin. (Tiitinen & Unkila-Kallio 2011, 176.) Turnerin oireyhtymässä

naiselta puuttuu kokonaan toinen X-kromosomi tai siinä on poikkeavuuksia. Noin 80 % sairastuneista työistä munasarjojen kehityshäiriö, jonka johdosta ne eivät kykene normaaliin hormonituotantoon. Useasti tämän sairauden diagnosointi tapahtuu, kun etsitään syytä murrosiän puuttumiseen. (Lenko & Keskinen, hakupäivä 31.3.2014)

Hyperprolaktinemiassa prolaktiinipitoisuus veressä on suurentunut ja usein syynä on aivolisäkkeen lisääntynyt prolaktiinin tuotanto. Hyperprolaktinemia voi myös johtua verenkiertoon muodostuneista "makroprolaktiineista", joissa prolaktiinimolekyylit muodostavat polymeerejä. Tämän on havaittu olevan syy noin 10–20 % tapauksissa, joissa oireettomalla henkilöllä on veren kohonnut prolaktiinipitoisuus. Hyperprolaktinemiaa voi myös aiheuttaa prolaktiinia tuottavat kasvaimet, monet lääkkeaineet ja yleissairaudet. Naisilla suurentunut prolaktiinipitoisuus voi aiheuttaa epäsäännöllistä kuukautiskiertoa tai kuukautisten täydellistä puuttumista, infertilitettä ja maitovuotoa rinnoista. (Sane 2007, viitattu 27.3.2014)

Endokriinisiä sairauksia jotka aiheuttavat ovulaatiohäiriöitä ovat mm. hypotyreoosi ja lisämunuaisen sairaudet. Lisäksi metaboliset sairaudet kuten erilaiset syömishäiriöt aiheuttavat ovulaatiohäiriöitä. (Tiitinen & Unkila-Kallio 2011, 175–193)

2.1.2 Munanjohdinvauriot

Munanjohdinvaurioissa munajohtimet voivat olla joko kokonaan tukossa tai munajohtimen kiinnikkeet haittaavat munasolun kulkeutumista munajohtimia pitkin kohtuun. Tulehduksen jälkitila on tärkein syy munajohtimen tukkeutumiselle. Myös endometrioosi, sekä lantion alueen leikkaukset voivat aiheuttaa munajohtimiin kiinnikkeitä. (Tiitinen & Unkila-Kallio 2011, 175–193) Munanjohdinvaurio voi olla toispuolinen, jolloin raskaus voi alkaa luonnollisesti. Jos kyseessä on täydellinen tukos, ei hedelmöittyminen voi tapahtua, jolloin avuksi tarvitaan koeputkihedelmöityshoitoa. Munanjohdinten tukos voidaan joissakin tapauksissa avata leikkauksella, mutta se voi altistaa kohdunulkopuoliseen raskauteen. (Väestöliitto 2012, viitattu 11.5.2012.) Klamydia-infektion aiheuttaman sisäsynnytintulehduksen jälkiseurauksena voi olla munatorvivaurio tai tukos (Tiitinen 2011, viitattu 24.5.2012), joka on seurausta elimistön puolustusreaktion voimakkuudesta ja pitkittymisestä infektion kroonistuessa tai toistuessa (Öhman 2012). Vaikka munanjohdinvaurioon altistavat immunologiset tekijät tunnetaankin melko hyvin

(Öhman 2012), perustuu klamydiainfektion ja munajohdinvaurion aiheuttaman hedelmättömyyden välinen yhteys lähinnä vasta-ainemäärityksiin. Tutkimuksissa on toistuvasti osoitettu että munatorvivaurion aiheuttamasta hedelmättömyydestä kärsivillä naisilla on useammin korkeita vasta-ainepitoisuuksia klamydia-bakteerille kuin terveillä henkilöillä. (Henkilökohtainen tieto Surcel, H-M, 26.5.2014.)

2.1.3 Kohdun rakenteelliset viat

Yleisimpiä hyvänlaatuisia kohdun kasvaimia ovat myoomat, joiden esiintyvyys kasvaa iän myötä. Myoomat ovat monesti täysin oireettomia, mutta ne voivat haitata raskauden alkamista tai sen kulkua.. Myoomien sijainti ja koko määrää niiden vaikuttavuuden hedelmällisyyteen ja raskauteen. Eniten vaikuttavat kohtuonteloon pullistuvat limakalvonlaiset eli submukoottiset myoomat. Myös kohdun lihaksensisäiset eli intramuraaliset myoomat heikentävät hedelmällisyyttä, mutta kohdun ulkopinnalle pullistuvat herakalvonlaiset eli sebseroosit myoomat ovat merkityksettömiä lapsettomuuden kannalta. Edellä mainituista vain submukoottisten myoomien poistosta on havaittu olevan hyötyä lapsettomuuden hoidossa. Niiden poiston on havaittu lisäävän spontaanin raskauden todennäköisyyttä ja pienentävän keskenmenoriskiä.(Suvitie & Perheentupa 2011,1848–56.)

Polyypit ovat yleisiä löydöksiä oireettomilla naisilla. Polyypit ovat harvinaisia alle 20-vuotiailla naisilla, mutta ne yleistyvät naisen iän noustessa. Endometriumpolyyppi on hyvälaatuinen kohdun limakalvon paikallinen liikakasvu, jossa on epiteelin alla rauhasia, stroomaa ja verisuonia. Polyypit voivat aiheuttaa vuotohäiriöitä, keskenmenoja ja vaikeuttaa alkion kiinnittymistä kohdun limakalvolle. (Härkki ym. 2007, 2043–9)

Kohtukiinnikkeet ovat kohdun limakalvoon kohdistuneen vaurion seurauksena syntyneitä kiinnikkeitä, jotka tukkivat kohtuontelon tai -kanavan kokonaan tai osittain. Siitä seurauksena ovat epäsäännölliset kuukautiset, toistuvat keskenmenot ja hedelmättömyys. Kohtukiinnikkeet ovat pääosin sidekudosta, mutta sairaus voi myös ilmetä siten että kohdun limakalvo korvautuu sidekudoksella ilman kiinnikkeitä. Kohtukiinnikkeitä voi erityisesti ilmetä toistuvien kaavintojen jälkeen. (Pohjamies 2011, 5)

2.1.4 Endometrioosi

Endometrioosissa kohtuontelon ulkopuolelle kasvaa kohdun limakalvon kaltaista kudosta ja se aiheuttaa usein naiselle kovia kuukautiskipuja, kroonisia lantion alueen kipuja sekä lapsettomuutta. Useimmiten kudosta kasvaa vatsakalvolla, munasarjoissa, emättimen ja peräsuolen välisessä seinämässä ja kohdun kannatinsiteissä. Endometrioosin hoitokeinona käytetään kasvaneiden pesäkkeiden poistoa kirurgisesti. Endometrioosille ei ole vielä toistaiseksi löydetty pysyvää hoitokeinoa, joten se uusiutuu hoidon jälkeenkin. Keskeisiä muutoksia endometrioosissa ovat verta vuotavien pesäkkeiden aiheuttama vatsaontelon krooninen tulehdustila ja häiriöt sukupuolihormonien vaikutuksissa, sekä syövillekin tyypilliset muutokset solujen kiinnityksessä, leviämisessä, verisuonituksessa ja solukuolemassa.

Endometrioosin aiheuttamat muutokset kohdun limakalvoilla aiheuttavat heikentyntä hedelmällisyyttä ja lisäävät kudoksen elinkykyä vatsaontelossa. Endometrioosin alkuperässä on vielä selvitettävää, ja tutkimusten mukaan pesäkkeitä voi aiheuttaa monet eri mekanismit. Keskeisiä tautimekanismeja ovat tulehdus sekä krooninen estrogeenialtistus ja progesteroniresistenssi, jotka aiheutuvat kudoksen omasta estrogeeniaineenvaihdunnan häiriöstä. Tulevaisuudessa endometrioosin syntymekanismien ymmärtäminen molekyylitasolla voi johtaa yksilöllisiin ja tehokkaampiin hoitomuotoihin. (Huhtinen, Perheentupa, Poutanen, & Heikinheimo 2011, 1827–35)

2.1.5 Servikaaliset syyt

Naiselle lapsettomuutta voivat aiheuttaa myös servikaaliset syyt eli kohdun kaulaan liittyvät tekijät. Kohdunkaulan tulehduksen eli servisiitin tärkeimmät aiheuttajat ovat klamydia ja tippuri, joista klamydia on 20 kertaa yleisempi aiheuttaja kuin tippuri. Servisiitin tärkeimpiä komplikaatioita ovat sisäsynnytintulehdus eli PID (pelvic inflammatory disease), kohdunkaulan solumuutokset ja perinataaliset infektiot. (Nieminen 2007, viitattu 2.4.2014.) Lapsettomuutta voivat aiheuttaa myös kohdunkaulan rakenteelliset muutokset ja vasta-aineet. (Tiitinen & Unkila-Kallio 2011, 176.)

2.2 MIEHEN LAPSETTOMUUS

Viime vuosikymmeninä miehestä aiheutuva lapsettomuus on lisääntynyt ja syitä on löytynyt suuri määrä. Yleisimmät miehestä johtuvat lapsettomuuden syyt ovat varikosee ja tulehdukset jälkitiloineen. Muita miehestä johtuvia hedelmättömyyden syitä ovat laskeutumattomat kivekset, synnynnäiset poikkeavuudet, endokriiniset häiriöt, toksiset tekijät, erektion ja siemensyöksyn häiriöt, vaikeat yleissairaudet ja selittämätön siittiöiden harvalukuisuus, hidaslukkeisuus tai epämuotoisuus. (Taulukko 1) (Tiitinen & Unkila-Kallio 2011, 177–179.)

2.2.1 Varikosee

Varikosee eli kiveskohju johtuu laskimoläppien vajaatoiminnasta ja sitä esiintyy 15–24 %:lla miehistä. Noin 15 %:lle se aiheuttaa lapsettomuutta. Kiveslaskimon läppien vajaatoiminnasta seuraa kivistä ympäröivän laskimoverkoston laajeneminen, joka aiheuttaa kivekseen pehmeän resistenssin. Varikosee ilmenee yleensä vain vasemmalla puolella, mutta se vaikeuttaa kummankin kiveksen verenkiertoa ja siten siittiömuodostusta. Varikosee on yleensä oireeton. Lapsettomuustutkimuksiin hakeutuvilta miehiltä noin 25–30 %:lta löytyy kiveskohju. Se aiheuttaa lapsettomuutta, koska kohonnut laskimopaine johtaa hapenpuutteeseen ja toksisten aineenvaihduntatuotteiden kertymiseen. Lisäksi siitä voi aiheutua Leydigin solujen toimintahäiriötä, josta johtuen siittiöiden muodostus häiriintyy. Murrosiässä varikosee voi myös haitata kiveksen koon kasvua. Lapsettomuudesta kärsivällä miehellä varikosee kannattaa hoitaa. Hoidossa vuotava kiveslaskimo tukitaan joko perkutaanisella embolisaatiolla varjoainekuvauksen avulla tai vaihtoehtoisesti leikkauksella. (Leskinen ym. 2009, viitattu 2.4.2014; Tiitinen & Unkila-Kallio 2011, 177–179.)

2.2.2 Tulehdukset jälkitiloineen

Miehen akuutti tai krooninen sukupuolielintulehdus voi kohdistua virtsaputkeen, siemenheittotiehyisiin, eturauhaseen, rakkulaurahasiin, siemenjohtimiin tai lisäkivestiehyeisiin ja aiheuttaa niissä vaurioita. Lisäkivesten tulehdukset aiheuttavat useasti lisäkivestiehyeiden tukkeutumisen mistä johtuu siittiöiden puuttuminen siemennesteestä. Eturauhasen ja

rakkularauhasten tulehdukset huonontavat siemenplasman laatua ja vähentävät siten hedelmällisyyttä. (Tiitinen & Unkila-Kallio 2011, 177–179.) Miehen siemennesteen heikkoon laatuun syynä voi olla myös sairastettu sukuelinten sairaus esim. klamydia tai siittiövasta-aineet (Väestöliitto 2012, viitattu 24.5.2012). Siittiövasta-aineita alkaa syntyä, jos siementiehyissä olevat siittiöt joutuvat kosketuksiin immuunipuolustuksesta vastaavien solujen kanssa. Myös tulehdus tai trauma voi johtaa siittiövasta-ainetuotantoon. (Tiitinen & Unkila-Kallio 2011, 177–179.)

2.2.3 Kivesten laskeutumattomuus

Vastasyntyneistä pojista n. 7 % ja vuoden ikäisistä 1 % on piilokives, eli kives ei ole laskeutunut normaalisti kivespussiin. Kiveksen jäädessä nivuskanavaan tai vatsaonteloon, se ei pääse kehittymään normaalisti. Laskeutumaton kives suositellaan korjattavan ensimmäisen ikävuoden aikana kirurgisesti. (Jalanko 2012, viitattu 3.4.2014.) Oikea hoito varhaislapsuudessa ehkäisee kivesten laskeutumattomuudesta johtuvaa siittiöiden muodostuksen häiriötä. Jos kivesten siirto kivespusseihin on tehty neljän ikävuoden jälkeen, seurauksena usein on heikentynyt siittiötuotanto ja hedelmättömyys. (Tiitinen & Unkila-Kallio 2011, 177–179.)

2.2.4 Synnynnäiset poikkeavuudet

Harvinaisia synnynnäisvikoja ovat Klinefelterin oireyhtymä (karyotyypin XXY), jossa miehellä on yksi ylimääräinen X-kromosomi. Klinefelterin oireyhtymää sairastavat miehet ovat yleensä hedelmättömiä, ja oireyhtymä havaitaan usein vasta lapsettomuustutkimuksen yhteydessä siittiöiden puuttuessa. Myös muut kromosomiviat aiheuttavat siittiötuotannon puuttumista kokonaan tai tuotanto voi olla heikentynyttä. Synnynnäisistä poikkeavuuksista siemenjohtimen tai lisäkivesten tai molempien puuttuminen on yleistä. (Tiitinen & Unkila-Kallio 2011, 177–179.)

2.2.5 Endokriiniset tekijät

Endokriiniset tekijät ovat harvinaisia miehen hedelmättömyyden syitä, niistä mm. aivolisäkkeen vajaatoiminta ja hypotyreoosi voivat aiheuttaa lapsettomuutta. (Tiitinen & Unkila-Kallio 2011, 177–

179.) Aivolisäkkeen vajaatoiminta on harvinaista ja johtuu tavallisimmin kasvaimesta. Vajaatoiminta aiheuttaa testosteronin puutetta. Pelkkä testosteronivalmisteen käyttäminen ei riitä palauttamaan hedelmällisyyttä, vaan siihen tarvitaan monimutkaisempaa hormonipistoshoitoa LH- ja FSH-hormoneilla. (Mustajoki 2014, viitattu 3.4.2014.)

2.2.6 Toksiset tekijät

Kivesvaurioita voivat aiheuttaa raskasmetallit ja torjunta-aineet, ja nämä muutokset ovat usein pysyviä. Siittiötuotantoa voivat häiritä altistumiset orgaanisille liuottimille, rikkihiilelle ja hitsaushuuruille. Alkoholilla vaurioitetaan kiveksiä ja tupakointi sperman laatua useilla eri mekanismeilla. Myös huumeet heikentävät hedelmällisyyttä, sekä tiettyjen lääkkeiden käyttö. Anaboliset steroidit ja testosteroni pysäyttävät siittiötuotannon vähentämällä gonadotropiinin muodostusta. (Tiitinen & Unkila-Kallio 2011, 177-179.)

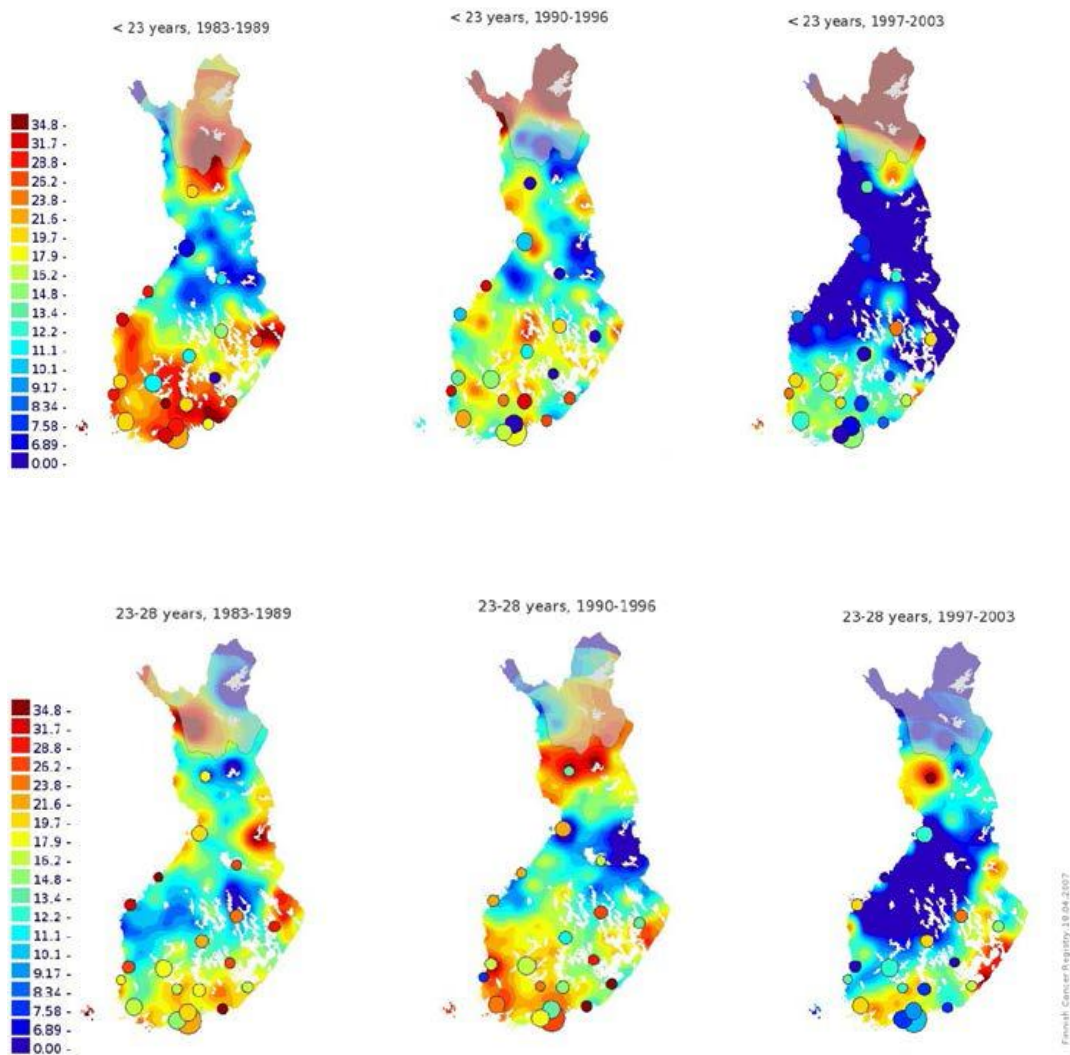
2.2.7 Erektion ja siemensyöksyn häiriöt ja vaikeat yleissairaudet

Erektiöhäiriön taustalla on usein jokin sairaus, kuten diabetes, sydäntauti tai verenkiertohäiriö. Myös psyykkiset tekijät, kuten masennus, stressi ja suorituspainet aiheuttavat erektio-ongelmia. Erektiöhäiriöihin vaikuttavat myös ikääntyminen, lääkkeet, tupakointi, runsas alkoholinkäyttö sekä lantion ja alavatsan alueen vammat ja leikkaukset. (Lukkarinen 2009, viitattu 3.4.2014.) Jos erektiöhäiriöiden takia yhdyntä ei ole mahdollinen, aiheuttaa se luonnollisestikin lapsettomuutta pariskunnalle. On huomioitava, että myös lapsettomuushoitojen henkinen paine voi aiheuttaa miehelle erektiöhäiriötä ja haluttomuutta. (ASRM 2008, viitattu 3.4.2014.) Siemensyöksyn puuttuminen johtuu useimmiten hermovauriosta. Pesäkekovettumatauti voi estää sekä erektion että ejakulaation. (Tiitinen & Unkila-Kallio 2011, 177-179.)

3 KLAMYDIAINFEKTIOT

C. trachomatis on pieni gramnegatiivinen bakteeri, joka aiheuttaa Suomessa noin 14 000 tulehdustapausta joka vuosi. Se on yleisin sukupuolitauteja aiheuttava bakteeri. Klamydiatulehduksia todetaan koko maailmassa vuosittain lähes sata miljoonaa eli neljännes kaikista sukupuolitautiltapauksista. (Ylikorkala & Tapanainen 2011, 287.) Suomessa klamydiainfektioita esiintyy eniten nuorilla aikuisilla. 80 % tartunnan saaneista on alle 25-vuotiaita. Taudin esiintyvyys on kasvussa etenkin nuorilla, alle 20-vuotiailla. Tartunnoista 61 % todetaan naisilla. (Aho & Hiltunen-Back 2007, viitattu 21.5.2012.)

Suomessa klamydiainfektioita esiintyy eniten suurissa kaupungeissa ja kasvukeskuksissa sekä Lapissa ja Itä-Suomen rajanylityspaikkojen läheisyydessä (Oulun yliopisto 2014, hakupäivä 2.4.2014). Vuosina 1995–2009 toistuvien klamydiainfektioiden määrä kaksinkertaistui (Wikström, Bloigu, Hiltunen-Back & Surcel 2011, viitattu 4.5.2014), mikä on merkittävää lapsettomuusnäkökulmasta, koska nimenomaan toistuvasti sairastetut klamydiatulehdukset moninkertaistavat jälkiseuraamuksia (Aho & Hiltunen-Back 2007, viitattu 2.4.2014).



KUVIO 1. Klamydia-spesifisten vasta-aineiden esiintyvyys alueittain raskaana olevilla naisilla (Wickström 2013, 50).

Klamydiabakteeri tarttuu suojaamattomassa seksissä. Se tarttuu helpommin miehestä naiseen kuin toisinpäin. (Ylikorkala & Tapanainen 2011, 287.) Tartunta on yleensä oireeton, minkä takia testeihin harvoin hakeudutaan ja siksi taudin esiintyvyyttä on vaikea saada vähenemään. Oireettomuuden takia myös taudin itämisaikaa on hankala määrittää. Naisilla klamydiainfektio ilmenee yleisimmin kohdunkaulan tulehduksena eli servisiittinä, jonka oireita voivat olla epätavallinen valkovuoto, tihentynyt virtsaamisentarve, kively virtsatessa sekä niukka verinen vuoto yhdynnän jälkeen. Klamydiaservisiittiin voi liittyä myös endometriitti eli kohdun limakalvon tulehdus tai virtsaputken tulehdus. (Reunala, Paavonen & Rostila 2003, 24–25.)

Naisilla klamydiainfektion merkittävin komplikaatio on sisäsynnytintulehdus eli PID (pelvic inflammatory disease). PID voi esiintyä lähes oireettomana tai vaihtoehtoisesti vaikeana, sairaalahoitoa vaativana tapauksena. Taudin esiintyvyydestä ei ole olemassa luotettavaa tilastoa. PID lisää merkittävästi munanjohdinperäistä lapsettomuutta sekä kohdunulkoisen raskauden vaaraa. Myös oireeton klamydiatulehdus voi arpeuttaa naisen munanjohtimia ja aiheuttaa lapsettomuutta. Usein klamydiadiagnoosi tehdään vasta 5-10 vuotta ensitulehduksen sairastamisen jälkeen, kun munanjohdinraskaus tai hedelmättömyys ilmenee. (Reunala, Paavonen & Rostila 2003, 24–25.)

Miehillä infektio ilmenee yleensä virtsaputkentulehduksena eli uretriittina, joka voi aiheuttaa niukkaa, vaalenaharmaata tai kellertävää vuotoa virtsaputkesta. Harvinaisempia ilmenemismuotoja ovat lisäkivestulehdus ja peräsuolitulehdus. Hoitamaton lisäkivestulehdus eli epididymiitti voi aiheuttaa sterilitettä. Miehellä hoitamaton klamydiatulehdus voi laukaista myös niveltulehduksen ja aiheuttaa Reiterin taudin. (Raunala, Paavonen & Rostila 2003, 25–26.)

Klamydiatartunta on helppo todeta nukleinihapon monistustestillä, joka tehdään ensivirtsanäytteestä tai tikkunäytteestä. Tikkunäyte voidaan ottaa virtsaputkelta, peräsuolesta, nielusta, silmän sidekalvolta, kohdunkaulakanavalta tai emättimen limakalvolta tartuntatavasta riippuen. Tulevaisuudessa kotitestausta, joka perustuu ensivirtsanäytteeseen, mahdollistaa taudin omatoimisen testaamisen, kunhan siihen liittyvät käytännön ongelmat ratkaistaan. Myös vasta-ainetestausta voidaan käyttää munanjohdinperäisen lapsettomuuden ja reaktiivisen artriitin diagnostiikassa, mutta komplisoitumattoman ja pinnallisen akuutin infektion tapauksissa sillä ei ole merkitystä. (Tiitinen 2013, viitattu 23.4.2014.)

Klamydianäyte tulisi ottaa niissä tapauksissa, kun potilas sitä pyytää, potilaalla esiintyy klamydiainfektioon viittavia oireita, kumppanilla epäillään tai on todettu klamydiainfektio, potilaalla on muu sukupuolitauti, potilaalla on uusi seksikumppani, virtsanäytteessä todetaan steriili pyuria, naispotilaalla esiintyy yhdynnänjälkeistä veristä vuotoa tai toistuvia virtsatie-infektioita tai kun potilaalla on aiemmin todettu klamydiainfektio. Hoitona on yleensä yhden gramman kerta-annos atsitromysiinia. Tärkeää on ehkäistä uusia tartuntoja kondomiehkäisyllä. Neljän viikon kuluttua hoidosta potilas tulee jälkitarkastukseen, jossa varmistetaan mikrobiologinen paraneminen. Myös tartunnan saaneen potilaan kumppanit on tärkeää jäljittää ja ohjata testeihin. (Tiitinen 2013, viitattu 23.4.2014.)

Klamydiainfektio on merkittävä kansanterveydellinen ongelma, koska se voi aiheuttaa hoitamattomana sisäsynnyttimien tulehduksen, lisääntymisongelmia ja joillakin naisilla raskausongelmiakin. Klamydiainfektion aiheuttamista lisääntymisterveyden ongelmista seuraa merkittäviä kustannuksia, koska hoidoiksi vaaditaan keinohedelmöitystä tai munanjohtimien leikkausta. Klamydiainfektio olisi edullisesti ja tehokkaasti hoidettavissa, mutta oireettomuuden takia taudin torjunta on haastavaa. (Euroopan tautien ehkäisy- ja valvontakeskus 2011, viitattu 23.4.2014.)

Klamydiaseulonnan tiedetään olevan kustannustehokasta, kun taudin esiintyvyys on 3,1–10,0 % (Honey ym. 2002). Suomessa klamydian suunnitelmallinen seuranta ei kuitenkaan ole yleistä (Sannisto 2011, 192). Vuonna 2014 ilmestyneessä seksuaali- ja lisääntymisterveyden toimintaohjelman Edistä, ehkäise ja vaikuta mukaan keskeistä klamydiatartuntojen vähentämisessä on toistuvien infektioiden ehkäiseminen, kohdennetun testaamisen lisääminen sekä tartuntojen jäljittämisen tehostaminen. Muualla maailmassa käytössä olevat kotitestauspaketit ovat saatavilla Suomessakin, mutta ne ovat maksullisia. Ongelmana on se, miten hoidetaan positiivisen tuloksen saanut henkilö ja kuinka tartunta jäljitetään. (Klemetti & Raussi-Lehto 2014, 137–139.)

3.1 KLAMYDIAINFEKTION IMMUNOLOGIAA

Klamydiainfektion saaneille kehittyy muutamassa viikossa spesifinen vasta-aine (IgG, IgM ja IgA) ja soluvälitteinen immuunivaste. Vasta-aineet eivät suojaa uudelta tartunnalta vaan immunologinen suoja on riippuvainen antigeenispesifisten T-imusolujen toiminnasta. Klamydia-bakteeri pystyy lisääntymään kohdekudoksessa, koska immunologinen suoja ei pysty täydellisesti estämään sitä. Immuunipuolustus pystyy kuitenkin hävittämään nopeammin bakteereja tartunnan uusiutuessa. (Surcel 2004, hakupäivä 25.5.2012.)

Vasta-aine välitteisestä eli humoraalisesta immunitetistä ovat vastuussa B-imusolut. Kohdatessaan antigeenin ne aktivoituvat plasmasoluiksi, jotka alkavat tuottaa liukoisia antigeeniä sitovia vasta-aineita (immunoglobuliineja) verenkiertoon. Osasta B-soluja tulee muistisoluja, jotka säilyvät elimistössä infektion jälkeen ja kohdatessaan antigeenin uudestaan ne aiheuttavat voimakkaamman reaktion (hankittu immunitetti). Jokainen imusolu tunnistaa yhden

antigeenityypin, joten immuunijärjestelmän täytyy tuottaa hieman toisistaan poikkeavia imusolukantoja. (Tirri ym. 2001, 269.)

Soluvälitteisessä immunitetissä T-imusolut ovat vastuussa. Antigeenin aktivoimina niistä erilaistuu kolmenlaisia soluja: tappaja/supressori-T-soluja (CD8+-soluja), jotka pystyvät tuhoamaan vieraita soluja, auttajasoluja (CD4+-soluja) jotka avustavat muiden imusolujen toimintaa erittämällä mm. interleukiineja ja interferoneja, ja muistisoluja, joiden vaikutuksesta immuunireaktio on nopeampi ja voimakkaampi seuraavalla tartuntakerralla. T-imusolujen pinnalla on antigeenispesifisiä proteiinireseptoreita, jotka reagoivat tiettyyn antigeeniin, jonka esim. makrofagi esittelee T-imusoluille. (Tirri ym. 2001, 269.) Auttaja- T-solun proteiinireseptorit tunnistavat kohdesolun pinnalta antigeenin HLA (Human Leukocyte Antigen) II -molekyylin yhteydessä. Auttaja-T-soluille antigeeniä esittelevät dendriittisolut, monosyytit, makrofagit ja B-solut. Tappaja-T-solujen antigeenin tunnistus tapahtuu kohdesolun pinnalla olevien HLA I-molekyyliden avulla. (Surcel 2004, hakupäivä 25.5.2012.)

Klamydiainfektion alkuvaiheessa tappaja-T-soluilla näyttäisi olevan tärkeä rooli, koska ne pystyvät tunnistamaan mikrobi-antigeenin myös sellaisista soluista (epiteeli- ja endoteelisolut), joilla on liian heikko valmius bakteerin tuhoamiseen. Tappaja-T-solujen sytotoksisen toiminnan avulla soluissa piileskelevät bakteerit saadaan ulos tehokkaampien puolustusmekanismien ulottuville. (Surcel 2004, hakupäivä 25.5.2012.)

Solunsisäisten mikrobien tuhoamisessa tärkeitä soluja ovat fagosytoivat solut, makrofagit ja dendriittisolut, jotka tappavat mikrobeja ja esittelevät niistä tulleita antigeenisia rakenteita spesifisille T-soluille. (Surcel 2004, hakupäivä 25.5.2012.) Auttaja-T-solut aktivoituvat kohdatessaan antigeenin ja voivat erikoistua tietyn sytokiinin vaikutuksesta Th1- tai Th2-auttajasoluiksi. Th1-solut voimistavat sytokiinin tuotannolla (mm. interferonigamma) T-tappajasolujen ja luonnollisten tappajasolujen (NK) kypsymistä. Th2-solut erittävät sytokiineja (mm. Interleukiini-4, IL-4), jotka voimistavat vasta-ainevälitteistä immuunipuolustusta mm. aktivoimalla B-solujen vasta-ainetuotantoa. Säätelijäsolut (Th3), voivat erittää joko IL-10 tai TGF- β (transformoiva kasvutekijä beeta), jotka voivat vaimentaa tilanteen mukaan joko Th1 tai Th2-soluja. (Duodecim 2007, hakupäivä 26.5.2012.) Klamydia-bakteeri ja muut solunsisäiset bakteerit aiheuttavat auttaja-T-solujen erilaistumisen Th1-soluiksi. Th1-solujen aktivaatio on välttämätön, koska se vahvistaa makrofagien antimikrobisia reaktioita, lisää niiden HLA-molekyyliden tuotantoa ja vahvistaa sytotoksisten T-solujen toimintaa. Th1-solujen aktivaatio myös estää Th2-solujen

aktivoitumista, jolloin niiden aiheuttama humoraalisen immuunipuolustuksen vahvistuminen estyy. (Surcel 2004, hakupäivä 25.5.2012.)

Klamydiabakteerit pystyvät välttelemään ja jopa estämään makrofagien antimikrobisia mekanismeja. Ne pystyvät vaikuttamaan isäntäsolun HLA-molekyylien ja niiden T-soluja säätelevien sytokiinien tuotantoon. Klamydiat voivat välttää klamydiainklusion tuhoutumisen estämällä sitä liittymästä fagolysosomaalisen rakkulaan (fagosomin ja lysosomin fuusio), sekä joidenkin tutkimusten mukaan tietyt klamydia-lajit voivat jopa karata inklusion sisältä isäntäsolun solulimaan. (Surcel 2004, hakupäivä 25.5.2012.)

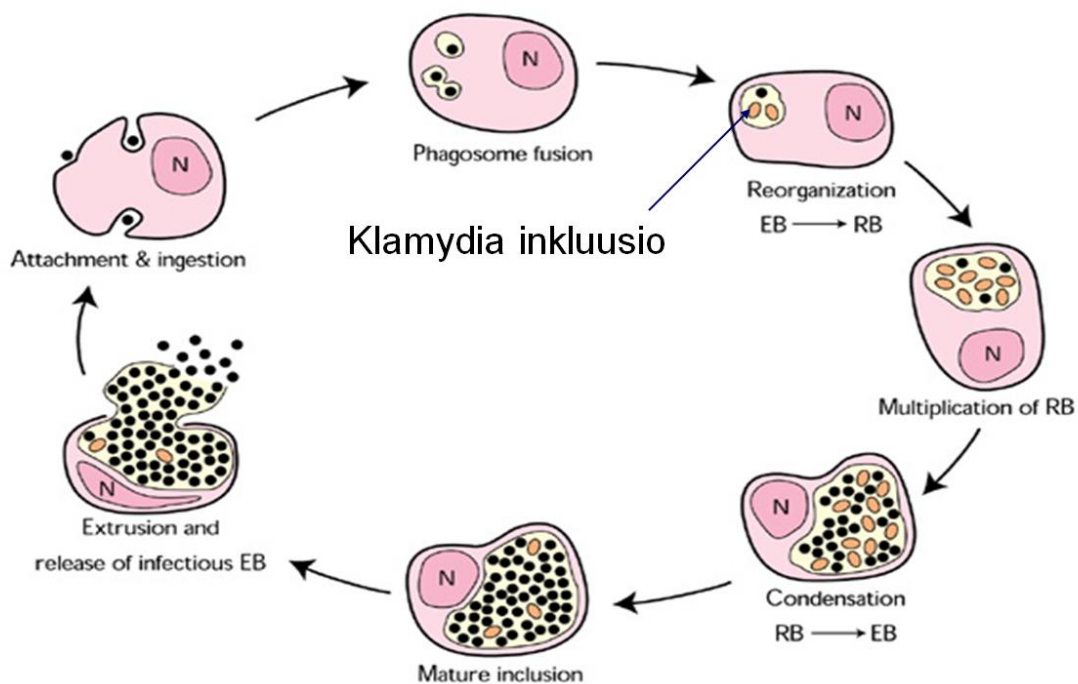
Kroonisen klamydiainfektion tutkimisessa on kiinnitetty huomiota erityisesti 60 kDa lämpösokkiproteiiniin (HSP60), jonka tuotanto kiihtyy tulehduksen uusiutuessa. Lämpösokkiproteiineja löytyy lähes kaikista elävistä soluista ja niiden tuotanto kiihtyy erilaisissa stressireaktioissa esim. mikrobin vaikutuksesta tai kemiallisesta ärsytyksestä. Mikrobin tuottamat lämpösokkiproteiinit ovat erityisen tärkeitä antigenejä ja klamydian HSP60 kohtaan tuotetut vasta-aineet nousevat infektion aikana. Kroonista klamydiaa sairastavilla klamydian HSP60 spesifiset vasta-aineet ovat korkeampia kuin terveillä tai vain kerran klamydian sairastaneilla henkilöillä. Klamydian HSP60 saa aikaan interleukiini-10 tuotannon T-soluista, joka on aikaisemmin mainitun interferonigamma vastavaikuttaja. Interferonigamma on tärkein osatekijä klamydiainfektioista selviämässä, jolloin sen heikentynyt tuotanto vähentää Th1-tyypin vastetta ja se voi olla osatekijänä klamydian kroonisen tulehduksen kehityksessä. (Öhman 2012.)

3.1.1 Klamydiainfektion kehityssykli

Klamydiabakteerit muodostavat solujen sisälle omat kalvorakenteensa, joilla ne eristäytyvät isäntäsolun solulimasta. Kalvorakenteen omat peptidit huolehtivat klamydiabakteerin ravitsemuksesta. (Hedman ym. 2011, 221.) *C. trachomatis* esiintyy kahdessa muodossa, EB:na (elementary body) ja RB:na (reticulate body). EB on bakteerin tartuttava muoto, joka kiinnittyy isäntäsoluun. EB:n rakenne suojaa sitä ympäristöltään ja mahdollistaa bakteerin selviämisen isäntäsolun ulkopuolella. Isäntäsoluun kiinnittyttyään EB muotoutuu RB:ksi, joka on *C. trachomatis* suurempi, metabolisesti aktiivinen muoto. RB kykenee DNA-, RNA- ja proteiinisynteesiin. *C. trachomatis* on kykenemätön muodostamaan itse ATP-energiaa, joten se

toimii isäntäsolunsa loisena. Lisäksi se ottaa isäntäsolultaan aminohappoja ja nukleotideja. RB lisääntyy jakaantumalla kahdeksi klamydiainklusion sisällä. Muutaman kasvu- ja jakaantumiskierroksen jälkeen RB:t muotoutuvat jälleen tartuttavaan muotoon, eli EB:ksi. Isäntäsolun hajotessa klamydiabakteerit pääsevät aloittamaan kehityksensä alusta. (Kinnunen 2002, 18–19.)

Soluviljelmissä kehityssykli kestää 2-3 päivää, mutta ihmisen infektioiden tilanne on monimutkaisempi ja klamydiabakteerin tavanomainen kehitys häiriintyy. Jotkin olosuhteet, kuten esimerkiksi antibioottikuuri, voivat johtaa siihen, että RB:t muotoutuvat epätyypilliseksi klamydiainfektion muodoiksi ja aiheuttaa immuunipuolustusmekanismien aktivoitumisesta huolimatta kroonisen infektion. (Karinen 2006, 19.)



KUVIO 2. *Chlamydia trachomatis* -bakteerin kehityssykli (Surcel, H-M.)

4 TUTKIMUSAINEISTO JA -MENETELMÄT

4.1 KLAMYDIAINFEKTION IMMUNOLOGIAA

Terveys 2000 -tutkimuksen otanta valittiin niin että perusjoukoksi määriteltiin manner -Suomen 18 -vuotta täyttänyt aikuisväestö. Perusjoukko ositettiin viiden yliopistosairaalan vastuualueiden mukaan väestömäärän suhteellista kiintiöintiä käyttäen. Koko maasta tutkimukseen osallistui 80 terveyskeskuspäiriä, joista valittiin otos tutkittavia systemaattisen otannan avulla. (Koponen, Luoto & Raitanen 2004, viitattu 23.4.2014.)

Lisääntymisterveyden kannalta aineistojen keruu ja kenttätutkimus jakaantuivat kahteen osaan. Ensimmäiseen ryhmään kuuluivat 30 vuotta täytäneiden terveystutkimus, johon kuului haastattelu ja terveystarkastus sekä itse täytettäviä kyselylomakkeita. Lisääntymisterveyteen liittyvät kysymykset olivat mukana haastattelussa, itse täytettävässä peruskyselyssä sekä lisäkyselyssä. Toiseen ryhmään kuuluivat nuoret aikuiset (18–29 –vuotiaat), johon kuului terveysthaastattelu ja yksi itse täytettävä kysely. (Koponen, Luoto & Raitanen 2004, viitattu 23.4.2014.)

Tahattomaan lapsettomuuteen liittyviin kysymyksiin vastasi yhteensä 4389 yli 20-vuotiasta naista ja 3733 miestä, joista 14,4 % naisista ja 7,9 % miehistä vastasi kokeneensa tahatonta lapsettomuutta jossain vaiheessa elämäänsä. Tutkimusraportissa ei suoraan ole analysoitu tai arvioitu lapsettomuuden syitä, koska niitä ei ole kysytty eikä niiden tutkiminen olisi ollut mahdollista tämän tutkimuksen puitteissa. (Koponen, Luoto & Raitanen 2004, viitattu 23.4.2014.)

4.2 TUTKIMUSAINEISTON KERUU

Tutkimusaineisto koottiin pyytämällä T2000-aineistosta tarvittavat muuttajat tutkimuksen ohjeiden mukaan (Pekkarinen 2010, viitattu 17.6.2014). Tutkimus toteutettiin rekisteritutkimuksena analysoimalla T2000 aineistossa lapsettomuuskokemuksen ja hedelmöityshoitojen yhteysraportoituihin sukupuolitauteihin.

Aineistona ovat Terveys 2000 tutkimuksessa mukana olleet naiset ja miehet, jotka

- 1) raportoivat aiemmin sairastaneensa klamydiainfektion
- 2) raportoivat aiemmin sairastaneensa jonkin muun sukupuolitautin (STI).
- 3) raportoivat tahattomasta lapsettomuudesta Terveys 2000 -kyselytutkimuksessa.

Verrokkeina on tutkimukseen osallistunut samaa sukupuolta ja olevat saman ikäiset henkilöt, jotka eivät ole raportoinut lapsettomuusongelmista. Lapsettomuuteen tai hedelmällisyyteen liittyvät kysymykset ja vastaukset koottiin T2000 -datasta ja niiden perusteella muodostettiin lopullinen tutkimusasetelma. T2000 aineistosta pyydettiin seeruminäytteet, joista analysoitiin *C.trachomatis* -spesifiset IgG- ja kroonisen tai toistuvan infektion markkerina HSP60- vasta-aineet. Tässä tutkimuksessa jätettiin huomioimatta yli 60 -vuotiaiden vastaukset. Alle 30 -vuotiaille oli käytettävissä vain kyselyvastaukset ja 30–60 -vuotiaille tutkimukseen osallistujille oli käytettävissä sekä kyselyvastaukset että seeruminäyt-teet.

4.3 KLAMYDIASPEFISTEN VASTA-AINEIDEN ANALYSOINTI

C.trachomatis -bakteerin MOMP pinta-antigeenia vastaan muodostuneet klamydiaspesifiset IgG vasta-aineet analysoitiin kaupallisella entsyymi-immunologisella (EIA) menetelmällä (Ani Labsystems Ltd Oy) valmistajan ohjeen mukaan. Kaikista klamydiaspesifisiä vasta-aineita sisältävistä näytteistä analysoitiin lisäksi klamydian 60 kDa:n lämpöhokkiproteiinia (HSP-60) vastaan muodostuneet vasta-aineet kaupallisella EIA-kitillä (Merdac diagnostican cHSP60-IgG-ELISA Medac). HSP60 vasta-aineet ristireagoivat eri klamydialajien kesken, mutta niiden todentamista pidetään kroonisen klamydiainfektion markkerina. Vasta-aineiden analysoinnin teki bioanalyttikko-opiskelija Eerika Pesonen osana omaa opinnäytetyötään.

4.4 TILASTOLLISET MENETELMÄT

Tutkimusaineisto analysoitiin SPSS 21.0 Windows-ohjelmalla (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) huomioimatta otos- ja otantakokoja. Tässä opinnäytetyössä tulokset edustavat kysymyksiin vastanneita henkilöitä. Analyysin toteutti THL:n asiantuntija.

5 TULOKSET JA TULOSTEN TULKINTA

5.1 SAIRASTETUN KLAMYDIAINFEKTION YHTEYS LAPSETTOMUUTEEN TAI RASKAUSKOMPLIKAATIOIHIN

Terveys 2000 – tutkimukseen osallistuneista 1859 henkilöä vastasi lapsettomuutta ja sukupuolitauteja koskeviin kysymyksiin. Heistä 168/1208 (13,9 %) naista ja 116/651 (17,8 %) miestä raportoi sairastaneensa klamydiainfektion jossakin vaiheessa elämäänsä. Miesten korkeampi osuus infektion sairastavuudessa on ristiriidassa THL:n ylläpitämän tartuntatautirekisterin tiedon kanssa, jossa yli puolet ilmoitetuista klamydiatapauksista on naisilla (Jaakola, Lyytikäinen, Rimhanen-Finne, Salmenlinna, Savolainen-Kopra, Pirhonen, Vuopio, Jalava, Toropainen, Nohynek, Toikkanen, Löfdahl, Kuusi, & Salminen 2014, 25).

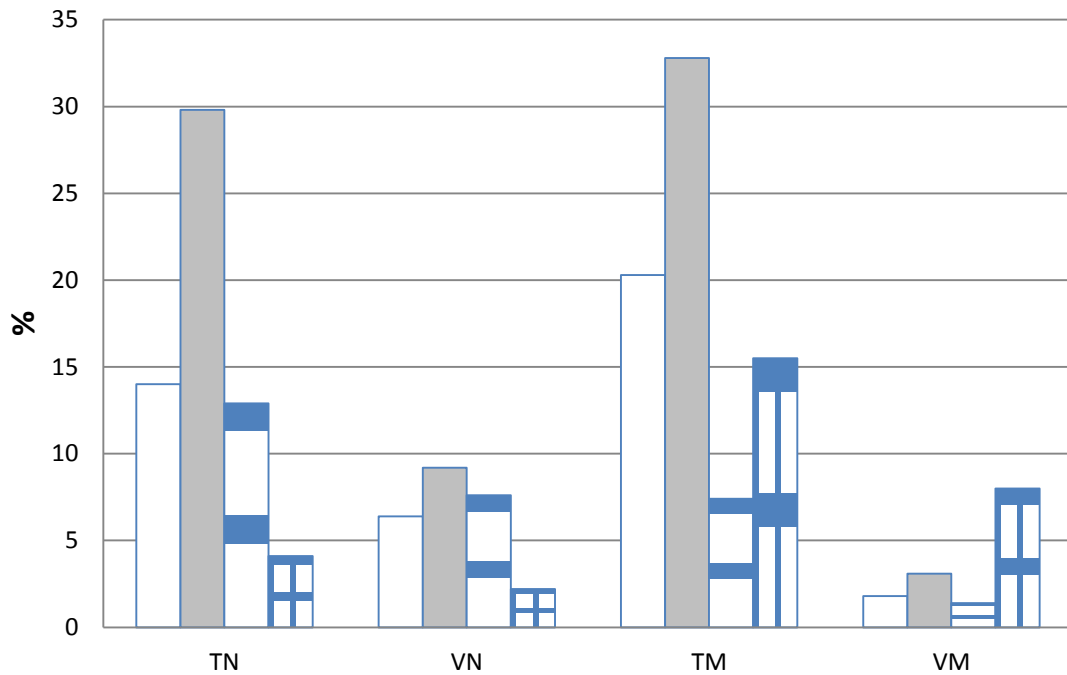
Ensimmäiset klamydiainfektiot ilmaantuvat yleisimmin alle 25-vuotiailla nuorilla (Wikström 2011). Wikströmin ja työryhmän tutkimusten mukaan miesten suhteellinen osuus raportoiduista infektioista kuitenkin nousee 30 ikävuotta lähestyttäessä (Wikström, Bloigu, Öhman, Hiltunen-Back, Virtanen, Tasanen, Paavonen, Lehtinen & Surcel 2012, 968–72), mikä osaltaan selittää itse raportoitujen klamydiainfektioiden suurempaa osuutta miehillä. Tähän tutkimukseen sisällytettyjen tutkittavien keski-ikä oli yli 40 vuotta, ja on mahdollista että naiset eivät muista tai halua muistaa sairastettua infektiota, josta voi olla jo vuosia.

Tutkittaessa klamydiainfektion yhteyttä alentuneeseen hedelmällisyyteen huomioitiin kyselyvastaukset vain henkilöiltä, jotka tutkimushetkellä olivat alle 60 vuotiaita. Tapaukseksi valittiin henkilö, joka raportoi sairastaneensa klamydia-infektion tai kokeneensa alentunutta hedelmällisyyttä yli 12 kuukauden jakson jossakin vaiheessa elämäänsä. Aineiston tapauksena oli näin yhteensä 577 naista ja 350 miestä. Tulostemme mukaan valtaosa alentunutta hedelmällisyyttä kokeneista tapausryhmän naisista (70,8 %) tai miehistä (66,9 %) oli sellaisia, joilla ei ollut itse raportoituja klamydiainfektioita. Miehillä klamydiainfektion osuus alentuneen hedelmällisyyden mahdollisena taustatekijänä oli hiukan yleisempää (33,1 %) kuin naisilla (29,1 %), vaikka tämä tulos lienee harhaanjohtava johtuen naisten todennäköisestä aliraportoimisesta koetun klamydiainfektion suhteen.

Kuten Taulukossa 3 on osoitettu, tapausnaisilla oli selvästi enemmän aiemmin koettuja keskenmenoja ($p < 0.002$) ja kohdunulkoisia raskauksia ($p < 0.001$) kuin verrokeilla. Verrattaessa koko tapausjoukkoa verrokkeihin, ei aborttien luku-määrässä ollut eroja ($p=0,537$), mutta ainoastaan klamydiainfektion raportoineilla naisilla oli abortteja selvästi suuremmalla osalla kuin verrokeilla (39,4 % vrt 21,4 %; $p < 0.001$). Aborttien yhteys klamydiainfektiohistoriaan sopii siihen, että klamydiainfektiota pidetään yleisesti seksuaalisen riskikäyttäytymisen markkerina (Back-Hiltunen, Ruutu, Kautiainen, Ådahl, Savolainen, Paavonen & Reunala 2009, viitattu 17.6.2014). Riskikäyttäytymiseen sopii myös tulos, jossa havait-simme klamydiainfektion raportoineilla tapauksilla myös muita sukupuolitartuntana leviäviä infektioita selvästi useammin kuin verrokeilla (Kuvio 3).

TAULUKKO 2. Tapausten alaryhmien (CTR historia, CTR historia ja >12 kk lapsettomuustausta ja >12 kk lapsettomuustausta ilman CTR historiaa) ja verrokkiaineiston raskauskomplikaatioiden (kohdunulkoiset raskaudet, raskauden keskeytykset ja keskenmenot) ja hedelmöityshoitoihin osallistumisen yleisyys.

RYHMÄ	NAISET					
	N (%)	Kohdunulkoiset raskaudet N (%)	Abortteja N (%)	KESKENMENOT N (%) 1km > tai 2		Hedelm.hoito N (%)
Tapaus: CTR historia	133 (23,0)	4 (4,0)	39 (39,4)	16 (16,2)	8 (8,1)	0/133
Tapaus: CTR historia ja >12 kk yritys	35 (6,1)	3 (12,5)	4 (16,7)	8 (33,3)	3 (12,5)	22 (62,9)
Tapaus: >12 kk yritys	409 (70,8)	32 (9,3)	57 (16,6)	82 (23,8)	29 (8,4)	223(54,5)
TAPAUKSET yhteensä	577	39 (8,4)	100 (21,4)	106 (22,7)	40 (8,6)	443 (76,7)
VERROKIT	630	16/480 (3,3)	92 (19,2)	67 (14,0)	20 (4,2)	-



KUVIO 3. Terveys 2000 aineistossa ilmoittamien Herpes (HSV), kondylooma (HPV), munasarja tai kivistulehdukset ja kohtu- tai eturauhastulehduksen sairastaneiden prosentuaalinen osuus *C.trachomatis* –infektion sairastaneilla naisilla (TN) ja miehillä (TM) ja verrokkinaisilla (VN) ja –miehillä (VM). Pylväät: Herpes = valkoinen pylväs; kondylooma = tumma tasainen väri; munasarja- tai kivistulehdus=vaakaviiva ja kohtu- tai eturauhastulehdukset =ruutukuvio.

Tapausnaisista 8,6 % (35/577) ja verrokeista 4,1 % (17/630) ei ollut synnyttänyt. Kun tarkasteltiin synnyttämättömien tapausten taustaa, todettiin kahdeksan heistä olleen naimattomia, jolloin voidaan epäsuorasti päätellä, että he eivät ehkä ole tahattomasti lapsettomia.

5.2 C. TRACHOMATIS – SPESIFISTEN VASTA-AINEIDEN ESIINTYVYYS

Klamydia-spesifisten IgG-vasta-aineiden analyysieihin sisällytettiin yhteensä 1464 näytettä, joista 516 miehiltä (251 tapausta ja 265 verrokkia) ja 948 naisilta (475 tapausta ja 473 verrokkia). Koska T2000-aineistossa ei tehty terveystarkastuksia tai otettu seeruminäytteitä alle 30-vuotiailta, rajattiin tapausten ja verrokkien ikä 30–60 vuoteen. Tapausten ikäkeskiarvo oli 43,4 + 8,2 ja verrokkien 45,0 + 4,7 vuotta.

Huolimatta siitä, että raportoituja klamydiainfektioita oli useammin miehillä kuin naisilla, oli klamydiaspesifisten vasta-aineiden esiintyvyys koko tutkimusaineistossa merkittävästi korkeampi naisilla kuin miehillä (16,5 % vs 9,5 %; $p < 0.001$). Tulos sopii tartuntatautirekisteritietoon siitä, että naisilla on diagnosoituja infektioita enemmän kuin miehillä (Jaakola ym. 2014, 25) ja vastaa hyvin aiemmin raportoitua klamydiaspesifistä seroprevalenssia eli vasta-aineiden esiintyvyyttä väestössä 2000-luvun vaihteessa (Lyytikäinen, Kaasila, Koskela, Lehtinen, Patama, Pukkala, Tasanen, Surcel, & Paavonen 2008, 19–22).

Sekä naiset että miehet huomioiden, klamydiaspesifisiä vasta-aineita oli merkittävästi useammin tapauksilla (23,7 %; 172/726) kuin verrokeilla (14,1 %; 104/738; $p < 0,001$), ja merkittävästi useammin sekä tapausnaisilla (tapaukset 26,9 % ja verrokkit 16,1 %; $p < 0,001$) että tapausmiehillä (tapaukset 17,5 % ja verrokkit 10,6 % vastaavasti; $p < 0,03$). Vasta-ainetuloksen perusteella voidaan päätellä klamydia-infektion olevan alentuneen hedelmällisyyden taustalla korkeintaan noin viidenneksellä tapauksia.

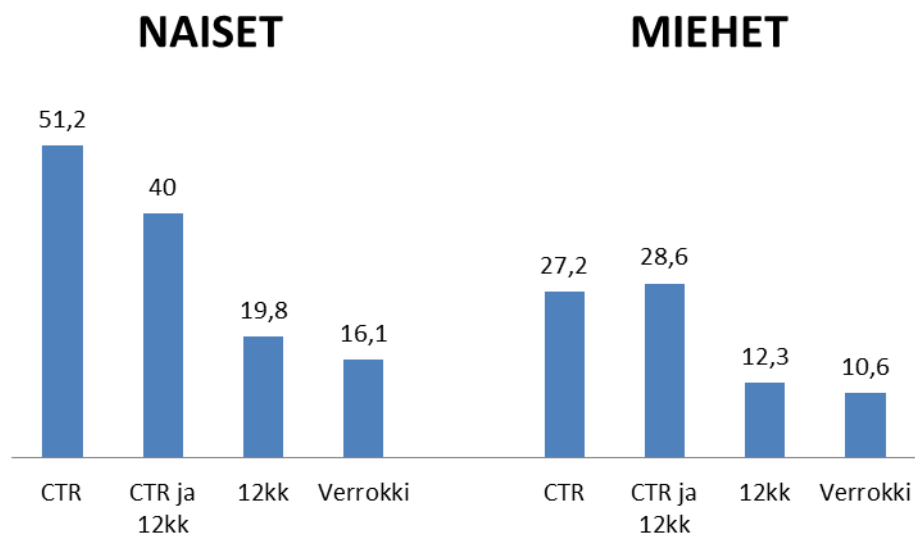
Kun klamydiavasta-aine positiivista näytteistä mitattiin HSP60-spesifiset vasta-aineet, todettiin että HSP60-vasta-ainepositiivisten osuus ei juuri eronnut tapauksen ja verrokeiden välillä naisilla (68 % tapauksista ja 61,8 % verrokeista) eikä miehillä (65,9 % vrt. 60,7 %; $p > 0,05$).

5.3 C. TRACHOMATIS – SPESIFISET VASTA-AINEET TAI DIAGNOSOITU KLAMYDIAINFECTIO LAPSETTOMUUDEN RISKITEKIJÄNÄ

Tämän jälkeen tarkasteltiin, eroavatko tapauksen alaryhmät (CTR historia, CTR historia ja >12 kk lapsettomuustausta ja >12 kk lapsettomuustausta) toisistaan vasta-ainepositiivisten suhteellisen osuuden suhteen. Oletuksena oli, että ilman klamydiahistoriaa lapsettomuusongelmista kärsivien joukossa on yhtä paljon vasta-ainepositiivisia kuin verrokeissa ja vähemmän kuin muissa tapauksen alaryhmissä. Kuten kuviossa 4 on esitetty, klamydiavasta-ainepositiivisia on merkittävästi enemmän tapauksilla, jotka ovat raportoineen sairastaneensa klamydiainfektion ($p < 0.001$ naisilla ja $p < 0,05$ miehillä) verrattuna verrokkiryhmään. On kuitenkin huomattava, että infektion raportoinneillakaan ei kaikilla ole ja toisaalta verrokeillakin on mitattavia määriä vasta-aineita.

Vasta-aineiden puuttuminen infektion sairastaneilta henkilöiltä on selitettävissä muun muassa sillä, että kaikki raportoidutkaan infektiot eivät välttämättä ole olleet oireisia, eikä immunologista vastetta ole muodostunut. Osa infektioista todetaan klinikoilla sattumalta oireettomilta ihmisiltä, jotka haluavat testauttaa sukupuolitaudit esimerkiksi oltuaan seksikontaktissa aiemmin tuntemattoman henkilön kanssa. Toisaalta T2000 -aineiston pohjalta meillä ei ole tietoa, kuinka pitkä aika sairastetusta infektiosta on. Vaikka immunologinen vaste olisikin tuottanut vasta-aineita, niiden lähtötasoista riippuu, kuinka pitkään niitä on seerumista mitattavissa. Ellei infektio ole uusiutunut, ne häipyvät vuosien kuluessa mittaamattomalle tasolle. (Surcel ym. 1993.)

Verrokkien vasta-ainepositiivisten joukko selittyy sillä, että klamydiainfektio on tyypillisesti oireeton, eikä infektiota ole koskaan diagnosoitu eikä todennäköisesti hoidettu (Reunala, Paavonen & Rostila 2003, 24–25). Vasta-ainepositiivisten osuuden vertailukelpoisuus niiden verrokkien ja tapausten kesken, jotka eivät raportoi sairastaneensa klamydia-infektiota, tukee käsitystä, että valtaosalla hedelmällisyshoitoihin osallistuvista taustalla on nykyään hormonaaliset tai muut syyt (Tiitinen 2013, viitattu 17.6.2014).



KUVIO 4: *C. Trachomatis* -spesifisten vasta-ainepositiivisten prosentuaalinen osuus tapausten alaryhmien (CTR historia, CTR historia ja >12 kk lapsettomuustausta ja >12 kk lapsettomuustausta ilman CTR historiaa) ja verrokkien joukossa naisilla ja miehillä.

Tapausnaisista 8,6 % (35/577) ja verrokeista 4,1 % (17/630) ei ollut synnyttänyt. Kun tarkasteltiin synnyttämättömien tapausten taustaa, todettiin kahdeksan heistä olleen naimattomia, jolloin voidaan epäsuorasti päätellä, että he eivät ehkä ole tahattomasti lapsettomia.

6 POHDINTA JA JOHTOPÄÄTÖKSET

Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, mikä on klamydiainfektion yhteys tahattomaan lapsettomuuteen miehillä ja naisilla sekä koettuihin raskauskomplikaatioihin. Hyödynsimme Terveys 2000 – kyselyn aineistoa, josta valikoitui tapaukset ja verrokkit, joiden seeruminäytteistä analysoitiin klamydiaspesifiset MOMP- ja HSP60 – vasta-aineet.

Seeruminäytteiden analysoinnista kävi ilmi, että MOMP-spesifisiä vasta-aineita oli sekä miehillä että naisilla huomattavasti useammin niillä tapauksilla, joilla oli infektiot historia (naisilla $p < 0,001$ ja miehillä $p < 0,05$) kuin verrokeilla. Aiemmissä tutkimuksissa on havaittu samanlainen vasta-aineiden seerumipitoisuuden ja klamydiainfektion välinen yhteys naisilla väestöpohjaisesta FMC aineistossa (Wickström 2013). Myös miehillä on havaittu samanlainen yhteys infektion ja seerumipitoisuuden välillä. Aikaisemman tutkimuksen mukaan infektion sairastaneella miehellä on todennäköisemmin vasta-aineita seerumissa kuin terveillä verrokeilla. (Greendale, Haas, Holbrook, Walsh, Schachter & Phillips 1993.) On myös havaittu, että lapsettomuudesta kärsivien pariskuntien miehillä löytyy useammin klamydiaspesifisiä vasta-aineita, kuin niiden pariskuntien miehiltä, joilla lapsettomuus ongelmaa ei ole ollut (Joki-Korpela ym. 2009).

Vasta-aineiden esiintyvyydessä ei ollut merkittävästi eroa verrokeiden ja niiden tapausten välillä, jotka eivät olleet ilmoittaneet infektiot historiaa. Mielenkiintoista oli, että vasta-aineita löytyi kaikkien ryhmien seeruminäytteistä huolimatta siitä, oliko tiedossa sairastettua klamydiainfektiota. Toisaalta infektion sairastaneiden näytteistä ei aina löytynyt vasta-aineita.

HSP60 – spesifisten vasta-aineiden esiintyvyys ei juurikaan eronnut naisilla eikä miehillä tapausten ja verrokkien välillä. Tästä voisi päätellä, että HSP60 – vasta-aineen muodostuminen ei ole oleellista lapsettomuuden kannalta, kuten on aiemmin raportoitu (Karinen, Pouta, Hartikainen, Bloigu, Paldanius, Leinonen, Saikku & Järvelin 2004). Toisaalta tässä tutkimuksessa mitattiin anti-HSP60 vasta-aineet vain niistä näytteistä, joissa oli jo osoitettu anti-MOMP spesifisiä vasta-aineita, mikä saattaa hiukan vääristää HSP60-spesifisten vasta-aineiden ennustearvoa klamydiaperäisen munatorvivaurion toteamisessa (Tiitinen ym. 2006, 1553–1538).

Havaitsimme, että tapauksilla oli selkeästi enemmän koettuja keskenmenoja ja kohdunulkoisia raskauksia kuin verrokeilla. Tämä löydös on linjassa sen kanssa, että klamydian tiedetään lisäävän

kohdunulkoisten raskauksien riskiä (Tiitinen 2013, viitattu 17.6.2014). Myös klamydiainfektion ja keskenmenojen välinen yhteys on todettu aiemminkin (Baud, Goy, Jatou, Osterheld, Blumer, Borel, Vial, Hohlfeld, Pospischil & Greub 2011). Kun koko tapausjoukkoa verrattiin verrokkeihin, ei raskaudenkeskeytysten lukumäärässä ollut eroja, mutta pelkän klamydiainfektion sairastaneilla naisilla oli taustalla keskeytyksiä verrokkeja useammin. Tämä sopii siihen tietoon, että klamydiainfektiota pidetään yleisesti merkinä seksuaalisesta riskikäyttäytymisestä (Hiltunen-Back, Ruutu, Kautiainen, Ådahl, Savolainen, Paavonen & Reunala 2009). Tähän sopii myös havaitsemamme tulos, että klamydiainfektion raportoineilla miehillä ja naisilla oli muitakin sairastettuja sukupuolitauteja useammin kuin verrokeilla (Kirschfink & Strowitzki 2014).

6.1 TUTKIMUKSEN LUOTETTAVUUS

Reliabiliteetilla tarkoitetaan tutkimusmenetelmän tai mittarin kykyä antaa luotettavia ja toistettavia tuloksia. Validiteetti eli tutkimuksen luotettavuus ja pätevyys tarkoittaa tutkimuksen kykyä mitata juuri sitä asiaa mitä on tarkoituskin tutkia. (Tilastokeskus 2013, viitattu 17.6.2014.)

Opinnäytetyömme tutkimuksen tulokset saatiin Terveys 2000 – aineistosta. Teimme muuttujapyyntöjä Terveys 2000 – tutkimuksen datantilausohjeiden mukaan eli tutkimussuunnitelman on hyväksynyt sekä T2000 aihealueen suunnitteluryhmä että tutkimussuunnitelmien arviointiryhmä. Myös seeruminäytteiden tilaus ja analysointi toteutettiin ohjeiden mukaan. Mielestämme tutkimuksen reliabiliteettia tukee se, että teimme yhteistyötä THL:n ammattilaisten kanssa ja tutkimusaineisto on kerätty valtakunnallisesta T2000 – aineistosta. Kyselytutkimuksessa virheitä voi aiheuttaa vastaajan huolimattomuus tai epärehellisyys. Aineiston laajuuden takia uskomme tutkimustulosten olevan kuitenkin luotettavia. Aineiston on analysoinut THL:n ammattilainen SPSS-ohjelmalla, mikä mielestämme lisää luotettavuutta.

Tutkimuksen tapausten ikäkeskiarvo oli 43,4 + 8,2 vuotta. Tiedetään, että klamydiaa esiintyy eniten nuorilla aikuisilla (Aho & Hiltunen-Back 2007, viitattu 21.5.2012) ja vasta-aineet saattavat poistua noin kymmenen vuoden kuluttua infektiosta (Surcel ym. 1993). Toisaalta infektio ei aina aiheuta immunologista vastetta eli vasta-aineita ei aina muodostu. Näillä tekijöillä saattaa olla vaikutusta tulosten luotettavuuteen. Tulosten perusteella vasta-aineet eivät ole merkittävä tekijä lapsettomuudessa.

6.2 TUTKIMUKSEN EETTISYYS

Tutkimuslupa ja tietosuojavaltuutetun lupa olivat edellytyksenä tutkimuksen toteutukselle. Kaikki data ja näytteet on käsitelty THL:n sisällä eikä niistä ole ollut mahdollista tunnistaa henkilötietoja. Tutkimustiedoista on muodostettu henkilörekisteri, jonka avulla kyselytutkimustiedot on yhdistetty syntymärekisteriin säilyttäen anonymiteetti.

6.3 JATKOTUTKIMUKSEN TARVE

Tämän tutkimuksen tulosten perusteella miesten ja naisten seerumin klamydiavasta-aineet olivat luotettavampi markkeri sairastetusta infektiosta kuin itse raportoitu sairastettu infektio. Jatkotutkimusten kannalta olisi mielenkiintoista saada tietää miksi joillekin ihmisille klamydiabakteeri aiheuttaa infektion ja toisilla se jää oireettomaksi. Pystyttäisiinkö tulevaisuudessa estämään klamydian aiheuttamaa lapsettomuutta ennen klamydiainfektiota? Kyseessä on maailmanlaajuinen ongelma, jonka tutkiminen jatkossakin on välttämätöntä.

7 LÄHTEET

Aho, K. & Hiltunen-Back, E. 2007. Klamydia. Terveellistä seksiä. Hakupäivä 21.5.2012 http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=tes00006.

American society for reproductive medicine. 2008. Sexual dysfunction and infertility. Viitattu 3.4.2014 https://www.asrm.org/Sexual_Dysfunction_and_Infertility/.

Hiltunen-Back, E., Ruutu, P., Kautiainen, H., Ådahl, L., Savolainen, R., Paavonen, J. & Reunala, T. 2009. Sukupuolitartuntojen anturiverkosto 1995–2006: Toistuvat sukupuolitauditartunnat ovat yleisiä. Suomen lääkärilehti 37/2009 vsk 64, s. 2999–3004.

Baud, D., Goy, G., Jatou, K., Osterheld, M-C., Blumer, S., Borel, N., Vial, Y., Hohlfeld, P., Pospischil, A. & Greub, G. 2011. Role of Chlamydia trachomatis in miscarriage. Emerging Infectious diseases 17(9): 1630-1635.

Duodecim, terveyskirjasto. 2007. Immuunivasteen ohjautuminen Th2-tyyppiseen allergiseen tai Th1-tyyppiseen soluvälitteiseen immuunivasteeseen. Hakupäivä 26.5.2012 http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=alk00013&p_teos=alg&p_selaus=9011.

ECDC Corporate. 2011. Tiivistelmä tärkeimmistä julkaisuista 2010. Tukholma: Euroopan tautien ehkäisy- ja valvontakeskus. Viitattu 23.4.2014 http://www.ecdc.europa.eu/fi/publications/Publications/1104_COR_Summary_key_publications_2010.pdf.

Eggert-Kruse, W., Scholz, S., Kirschfink, M. & Strowitzki, T. 2014. Recurrent miscarriages, innate immunity, and autoimmune reaction to chlamydial 60-kDa heat shock protein - is there an association? Fertility and Sterility. 101(6): 1675-1680.

Greendale, G., Haas, S., Holbrook, K., Walsh, B., Schachter, J. & Phillips, R. 1993. The relationship of Chlamydia trachomatis infection and male infertility. American journal of Public Health 83 (7):996-1001.

Halttunen, M. Raskauden ehkäisy. TherapiaFennica.fi. Viitattu 1.4.2014
http://www.therapiafennica.fi/wiki/index.php?title=Raskauden_ehk%C3%A4isy.

Hedman, K., Heikkinen, T., Huovinen, P., Järvinen, A., Meri, S & Vaara, M. 2011. Immunologia. Mikrobiologia, immunologia ja infektiosairaudet, kirja 2. Helsinki: Duodecim s.221.

Hippeläinen, M. 2002. Munasarjojen monirakkulaoireyhtymä on terveystriikki. Duodecim 118:981–983.

Honey, M., Augood, C., Templeton, A., Russel, I., Paavonen, J., Mårdh, P-A., Stary, A. & Stray-Pedersen, P. 2002. Cost effectiveness of screening chlamydia trachomatis: a review of published studies. Hakupäivä 27.5.2012 <http://sti.bmj.com/content/78/6/406.full.pdf+html>.

Huhtaniemi, I. & Tapanainen, J. 2011. Kuukautiskierron hormonaalinen säätely. Teoksessa Ylikorkkala, O. & Tapanainen, J. (toim.) Naistentaudit ja synnytykset. 5. uudistettu painos. Helsinki: Duodecim.

Huhtinen, K., Perheentupa, A., Poutanen, M. & Heikinheimo, O. 2011. Endometriosisin patogeenisistä. Duodecim 127:1827–35.

Hulkko, T., Lyytikäinen, O., Kuusi, M., Seppälä, S. & Ruutu, P. 2010. Tartuntataudit Suomessa 1995–2009. Terveysten ja hyvinvoinnin laitos, Raportti 17/2010: 35.

Härkki, P., Fraser, J., Heikkinen, A-M., Jalkanen, J., Kauko, M., Mäkinen, J., Sjöberg, J. & Tomás, E. 2007. Pitääkö kaikki endometriumpolyypit poistaa? Suomen Lääkärilehti 2007;62:2043–9.

Jaakola, S., Lyytikäinen, O., Rimhanen-Finne, R., Salmenlinna, S., Savolainen-Kopra, C., Pirhonen, J., Vuopio, J., Jalava, J., Toropainen, M., Nohynek, H., Toikkanen, S., Löflund, J-E., Kuusi, M. & Salminen, M. 2014. Tartuntataudit Suomessa 2013. Terveysten ja hyvinvoinnin laitos (THL), raportti 16/2014. s.25.

Jalanko, H. 2012. Kivesongelmat pojilla. Viitattu 3.4.2014
http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dlk00429.

Joki-Korpela, P., Sahrakorpi, N., Halttunen, M., Surcel, H-M., Paavonen, J. & Tiitinen, A. 2009. The role of Chlamydia trachomatis infection in male infertility. *Fertility and sterility*, 91(4):1448-1450.

Karinen, L., Pouta, A., Hartikainen, A-L., Bloigu, A., Paldanius, M., Leinonen, M., Saikku, P. & Järvelin, M-R. 2004. Antibodies to Chlamydia trachomatis heat shock proteins Hsp60 and Hsp10 and subfertility in general population at age 31. *American Journal of Reproductive Immunology*. 52(5): 291-297.

Karinen, L. 2006. Chronic chlamydial infection: impact on human reproductive health. Oulu: Oulun yliopisto.

Kinnunen, A. 2002. Chlamydial heat shock protein 60 and cell-mediated immunity in tubal factory infertility. Oulu: KTL.

Kinnunen, A. 2006. Väitöskirja-artikkeli: Klamydia 60kDa-lämpösokkiproteiini on tärkeä T-soluvälitteisen immuunivasteen säätelijä. Terveyden ja hyvinvoinnin laitos. Hakupäivä 26.5.2012 http://www.ktl.fi/portal/suomi/julkaisut/kansanterveyslehti/lehdet_2004/2_2004/klamydia_60kda-lamposokkiproteiini_on_tarkea_t-soluvalitteisen_immuunivasteen_saatelija.

Klemetti, R & Raussi-Lehto, e. 2014. Edistä, ehkäise, vaikuta - Seksuaali- ja lisääntymisterveyden toimintaohjelma 2014–2020. Terveyden ja hyvinvoinnin laitos, opas 33/2014. s. 137–139.

Koponen, P., Luoto, R. & Raitanen J. 2004. Aineisto ja menetelmät. Lisääntymisterveys Suomessa, Terveys 2000 –tutkimus 14-19. Viitattu 23.4.2014 <http://www.terveys2000.fi/julkaisut/lister.pdf>.

Käypä hoito. 2010. Sukupuolitaudit. Hakupäivä 27.5.2012 <http://www.kaypahoito.fi/web/kh/suosituksset/naytaartikkeli/tunnus/hoi50087>.

Laitinen, E-M. 2012. Kallmann Syndrome - Clinical and Molecular Genetic Features in Finland. Helsingin yliopisto, lääketieteellinen tiedekunta, kliininen laitos. Väitöskirja.

Lenko, H. & Keskinen P. Tietoa Turnerin oireyhtymästä. Tays lastentautien klinikka. Hakupäivä 31.3.2014

http://www.google.fi/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=13&ved=0CHkQFjAM&url=http%3A%2F%2Fwww.lastenendokrinologit.fi%2F%40Bin%2F171208%2Ftietoa_turnerin_oireyhtymasta.pdf&ei=Pko5U43SEK344QSRvICgBQ&usg=AFQjCNEo1kmr3yTZT811VRPe2ErTqe6quw&sig2=JXGW5-kdFWK50qMRGDeSQ&bvm=bv.63808443,d.bGE.

Leskinen, M., Ala-Lipasti M., Marttila, T., Paaso, I. & Raitanen, M. 2009. Kivespussin resistenssit aikuisilla. Hakupäivä 2.4.2014 <http://www.terveyskirjasto.fi/xmedia/duo/duo98273.pdf>.

Lukkarinen, O. 2009. Erektiohäiriöt. Hakupäivä 3.4.2014 http://www.terveyskirjasto.fi/terveysportti/tk.koti?p_artikkeli=seh00104.

Lyytikäinen, E., Kaasila, M., Koskela, P., Lehtinen, M., Patama, T., Pukkala, E., Tasanen, K., Surcel, H-M. & Paavonen, J. 2008. Chlamydia trachomatis seroprevalence atlas of Finland 1983–2003. *Sexually Transmitted Infections*. 84(1):19–22.

Mustajoki, P. 2014. Aivolisäkkeen vajaatoiminta (hypopituitarismi). Hakupäivä 3.4.2014 http://www.terveyskirjasto.fi/kotisivut/tk.koti?p_artikkeli=dlk00996

Omo-Aghoja, L., Okonofua, F., Onemu, S., Larsen, U. & Bergström, S. 2007. Association of Chlamydia trachomatis serology with tubal infertility in Nigerian women. *Journal of Obstetrics and Gynecology Research* 33(5):688-695.

Oulun yliopisto. 2014. Väitöstilaisuus Oulun yliopistossa. Viitattu 2.4.2014 <http://www.oulu.fi/yliopisto/node/2132>.

Paavonen, J. 2011. Gynekologiset infektiot. Teoksessa Ylikorkala, O. & Tapanainen, J. (toim.) *Naistentaudit ja synnytykset*. 5. uudistettu painos. Helsinki: Duodecim.

Paavonen, J. & Eggert-Kruse, W. 1999. Chlamydia trachomatis: impact on human reproduction. *Human reproduction update*. 5(5): 433–447.

Pekkarinen, M. 2010. Lomakkeet. *Terveys 2000*. Viitattu 17.6.2014 <http://www.terveys2000.fi/data.html>.

Pohjanmies, M. 2011. Ashermanin syndrooma. Tampereen yliopisto, lääketieteen yksikkö. Syventävien opintojen kirjallinen työ.

Reunala, T., Paavonen, J. & Rostila, T. 2003. Sukupuolitaudit. Helsinki: Duodecim.

Ritvanen, E-M., Tervaniemi, M., Tommiska, J. & Raivio, T. 2008. Kalmannin oireyhtymä. Duodecim 124:2547–54.

Sane, T. Aivolisäkkeen sairaudet. TherapiaFennica.fi. Hakupäivä 27.3.2014
http://therapiafennica.fi/wiki/index.php?title=Aivolis%C3%A4kkeen_sairaudet#Hyperprolaktinemia_ja_prolaktinooma

Sannisto, T. 2011. Seksuaaliterveyspalvelut terveyskeskuksissa. Tampere: Tampereen yliopisto.

Sosiaali- ja terveysministeriö. 2007. Seksuaali- ja lisääntymisterveyden edistäminen: toimintaohjelma 2007-2011. Helsinki: Sosiaali- ja terveysministeriö.

Surcel, H-M. 2004. Klamydiainfektiot ja immunologinen puolustus. Terveyden ja hyvinvoinnin laitos. Viitattu 25.5.2012
http://www.ktl.fi/portal/suomi/julkaisut/kansanterveyslehti/lehdet_2004/2_2004/klamydiainfektiot_ja_immunologinen_puolustus

Surcel, H-M., Syrjälä, H., Leinonen, M., Saikku, P. & Herva, E. 1993. Cell-mediated immunity to Chlamydia pneumoniae measured as lymphocyte blast transformation in vitro. Infection and Immunity. 61(5): 2196-2199.

Suvitie, P & Perheentupa, A. 2011. Myoomat ja hedelmällisyys. Duodecim 2011:127:1848–56.

Tiitinen, A. 2013. Lapsettomuus. Lääkärikirja Duodecim. Viitattu 17.6.2014
http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dlk00151.

Tiitinen, A. 2013. Klamydia. Lääkärikirja Duodecim. Viitattu 23.4.2014
http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dlk00139.

Tiitinen, A., Surcel, H-M., Halttunen, M., Birkelund, S., Bloigu, A., Christiansen, G., Koskela, P., Morrison, S-G., Morrison, R-P. & Paavonen, J. 2006. Chlamydia trachomatis and chlamydial heat shock protein 60-specific antibody and cell-mediated responses predict tubal factor infertility. Human reproduction. 21(6):1533-1538.

Tiitinen, A. & Unkila-Kallio, L. 2011. Lapsettomuus. Teoksessa Ylikorkala, O. & Tapanainen, J. (toim.) Naistentaudit ja synnytykset. 5. uudistettu painos. Helsinki: Duodecim.s.175-193.

Tilastokeskus 2013. Käsitteet ja määritelmät. Viitattu 17.6.2014, <http://www.stat.fi/meta/kas/index.html>.

Tirri R, Lehtonen J, Lemmetyinen R, Pihakaski, S. & Portin, P. 2001 Biologian sanakirja. Suomi: Otava. s.269.

Väestöliitto, lapsettomuusklินิกka. 2012. Miehen hedelmättömyys. Viitattu 24.5.2012 <http://www.vaestoliitto.fi/lapsettomuusklินิกka/tietoa-lapsettomuudesta/miehen-hedelmattomyys/>.

Väestöliitto, lapsettomuusklินิกka. 2012. Mistä lapsettomuus johtuu? Viitattu 11.5.2012 <http://www.vaestoliitto.fi/lapsettomuusklินิกka/tietoa-lapsettomuudesta/>.

Wikström, E., Bloigu, A., Öhman, H., Hiltunen-Back, E., Virtanen, M., Tasanen, K., Paavonen, J., Lehtinen, M. & Surcel H-M. 2012. An increasing proportion of reported Chlamydia trachomatis infections are repeated diagnoses. Sexually Transmitted Diseases. 39(12):968–72.

Wickström, E., Bloigu, A., Hiltunen-Back, E. & Surcel, H-M. 2011. Raportoiduista klamydiainfektioista suuri osa on toistuvia tapauksia. Viitattu 4.5.2014 http://www.thl.fi/fi_FI/web/fi/organisaatio/rakenne/yksikot/seli/verkostokirje/2011/raportoidut_klamydiainfektiot.

Wickström, E. 2013. Epidemiology of Chlamydia trachomatis infection in Finland during 1983–2009. Oulun yliopisto. Väitöskirja. s. 50,61.

Öhman, H. 2012. Immunogenetic risk factors of Chlamydia-induced tubal factor infertility. Oulun yliopisto, lääketieteellinen tiedekunta. Väitöskirja.