

Hanna Savolainen-Peltonen ja Antti Perheentupa

# Koronavirusinfektion vaikutukset lisääntymisterveyteen

## – koronavirusrokotteista ilmeinen hyöty

Raskaana olevien riski saada koronavirusinfektion (COVID-19) vaikea tautimuoto, joutua tehohoitoon ja synnyttää ennenaikaisesti on suurempi kuin raskaana olemattomien (1). Vaikka jatkuvasti lisääntyvä tutkimustieto ja kertynyt käyttökokemus eivät ole nostaneet esille riskejä hedelmällisyyden, alkuraskauden tai sikiön kannalta, huoli rokotteiden turvallisuudesta lisääntymisterveyden kannalta on merkittävä syy jättää rokote ottamatta (2,3).

Kun COVID-19-infektio tuli yleiseen tietoisuuteen keväällä 2020, sen vaikutuksista ihmisen sukusoluihin, raskauteen tai raskaana oleviin ei ollut tietoa. Kansainväliset lisääntymislääketieteen alan järjestöt suosittelivat lapsettomuushoitujen tauottamista. Uusien mRNA-rokotteiden tultua markkinoille joulukuussa 2020 niiden valmistajat suosittelivat turvallisuussyistä raskaudenehkäisyn käyttöä kahden kuukauden ajan rokotteen antamisen jälkeen. Tämän jälkeen julkisuudessa on keskusteltu ja uutisoitu laajalti myös muista lisääntymisterveyteen liittyvistä huolista, kuten kuukautiskierron häiriöistä rokotteen ottamisen jälkeen.

Säännöllinen kuukautiskierto on merkki hormonaalisen säätelyjärjestelmän normaalista toiminnasta ja hedelmällisyydestä. Useimpien naisten kuukautiskierron normaali vaihteluväli on muutamia päiviä, jopa viikon verran. Hormonaalinen säätelyjärjestelmä on altis stressitekijöille, ja muun muassa painonvaihtelut, raskas liikunta, sairastuminen tai psyykinen stressi saattavat johtaa kuukautishäiriöihin (4).

Koronavirusrokotusten vaikutuksia kuukautiskiertoon tutkittiin keräämällä tietoa mobiilisovelluksen avulla (5). Yhdysvaltalaisen 18–45-vuotiaiden naisten (n = 2 403 rokotettua ja n = 1 556 rokottamatonta, 23 754 kiertoa) kierto piteni keskimäärin alle yhden päivän rokotuksen jälkeisissä kierroissa, kun taas rokottamattomien kierron pituus pysyi tasaisena. Kiertomuutoksia oli erityisesti niillä naisil-

la, jotka saivat tehosterokotuksen saman kuukautiskierron aikana. Muutos oli kliinisesti merkittävä (kuukautisvuodon myöhästymisen vähintään kahdeksan päivää) 10,6 %:lla rokotetuista, rokottamattomien joukossa vastaava

osuus oli 4,3 %. Kierto tasoittui kahden seuraavan kuukauden aikana.

Lievien kuukautiskierron muutosten taustalla epäillään olevan rokotteiden aiheuttaman immuunivasteen, joka voi väliaikaisesti vaikuttaa hormonaaliseen säätelyjärjestelmään. Muutosten korostuminen lyhyen tehostevälin käytössä tukee tätä hypoteesia. Myös monien yleissairauksien ja kroonisten infektioiden tai niiden hoitojen tiedetään vaikuttavan kuukautiskierron säätelyyn (6,7). Koronavirusinfektioon sairastuneista naisista 16–28 %:lla on havaittu kuukautiskierron muutoksia (8,9). Pienessä etenevässä tutkimuksessa nämä kestivät 28–222 päivää (mediaani 58 päivää) positiivisen testituloksen jälkeen ja liittyivät vaikeampiin infektio-oireisiin (9).

Koronavirusinfektion ja -rokotusten vaikutuksista sukusoluihin on toistaiseksi vain vähän tietoa (10). Teoriassa infektion vaikutus

tukset ovat mahdollisia, sillä ACE2-reseptoria on osoitettu munasarjan granuloos soluissa, kohdun limakalvolla, emättimessä sekä kivекsen Leydigin ja Sertolin soluissa. Toistaiseksi kertynyt tutkimustieto ei kuitenkaan ole osoittanut lievän infektion tai rokotuksen vaikuttavan munasoluvärsästä kertovan Müllerin tiehyitä surkastuttavan peptidin (anti-Müllerian hormone, AMH) pitoisuuksiin verenkierrassa, munarakkulan steroidihormonisysteisiin, munasolujen laatuun tai hedelmöityshoidon kliinisiin mittareihin (11–14).

COVID-19-infektion aiheuttamat terveysriskit ovat osoittautuneet miesten osalta suuremmiksi verrattuna raskaana olemattomiin naisiin, sillä esimerkiksi miesten tehohoitoon joutumisen riski on suurempi. Infektion on osoitettu vähentävän seerumin testosteronipitoisuutta ja libidoa, heikentävän siemennesteen laatua ja aiheuttavan jopa erektiohäiriötä (15). Testosteronipitoisuus pienenee sitä enemmän, mitä vakavampi tauti on (16).

Osa vaikeammin sairastuneista miehistä on valittanut kiveskipua, ja tutkimuksissa osalla miehistä on todettu orkiittiin sopivat löydökset. Virusta löytyy kuitenkin vain pienen osan sairastuneista siemennesteestä. mRNA-rokote ei vähennä siemennesteen siittiömäärää tai liikkuvien siittiöiden määrää, eikä tästä lähtökohdasta ole syytä epäillä negatiivista vaikutusta miehen hedelmällisyyteen (17). Laajassa takautuvassa tutkimuksessa rokotetuilla miehillä esiintyi vähemmän orkiittia ja epididymiittiä kuin rokottamattomilla (18).



**HANNA SAVOLAINEN-PELTONEN,** dosentti, naistentautien ja synnytysten erikoislääkäri, osastonylilääkäri HUS, naistentaudit ja synnytykset, Helsingin yliopisto

### SIDONNAISUDET

**Hanna Savolainen-Peltonen:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Exeltis, Ferring, Mehiläinen, Merck, Orion), luottamustoimet (Suomen Menopausitutkimusseura, puheenjohtaja 2018–2021; Synnytys- ja naistentautiopin tutkimussäätiö, sihteeri 2018–2021; Suomen fertilitteettiyhdistys, varapuheenjohtaja 2020–; Suomen gynekologiyhdistys, hallituksen jäsen 2022–; Palveluvalikoimanuosto, lisääntymisterveyden jaosto 2022–)



**ANTTI PERHEENTUPA,** dosentti, naistentautien erikoislääkäri, osastonylilääkäri Tyks, naistenklinikka, Turun yliopisto

Koronavirusrokotteen vaikutuksia alkuraskauteen on analysoitu sekä satunnaistetuissa lumekontrolloiduissa kliinisissä rokotetutkimuksissa että rekisteritutkimuksissa. Rokote- ja lumeryhmän välillä ei ollut eroa raskauden alkamisen tai keskenmenojen osalta (raskauden menetyks ennen raskausviikkoa 23) (19). Yhdysvaltalaisessa tutkimuksessa ennen raskausviikkoa 20 rokotteen saaneiden (n = 2456) spontaanin keskenmenon kumulatiivinen riski oli 14,1 %, mikä vastasi aikaisemmissa tutkimuksissa osoitettua yleistä keskenmenoriskiä (20). Rekisteritutkimuksissa alkuraskauden keskenmenon saaneiden naisten koronarokotealtistus ei eronnut niistä naisista, joiden raskaus jatkui normaalisti (21,22). Ennenaikaisen synnytyksen, pienipainoisuuden tai vastasyntyneiden kuolleisuuden riskissä ei todettu muutosta raskauden aikana rokotuksen saaneilla naisilla (23).

Toistaiseksi kertynyt tutkimustieto ja rokotuksista saatu maailmanlaajuinen käyttökokemus eivät herätä huolta koronavirusrokotteen turvallisuudesta lisääntymisterveyden kannalta. Rokote päinvastoin suojaa miehen lisääntymistoimintoja estämällä sairastumista vakavaan infektiin. Raskaana olevat naiset kuuluvat vakavan koronavirustaudin riskiryhmään, ja vakavalta taudilta suojautuminen ilman rokotusta on vaikeaa. Terveystenhuollon ammattilaisten tehtävä oikean tiedon välittämisessä on tärkeä. ■

**Antti Perheentupa:** Apuraha (Forendo Ltd), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Ferring, Merck), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Gedeon Richter, Ferring, Merck), luottamustoimet (Pohjoismainen Fertilitteettiyhdistys, executive board; International Federation of Fertility Societies (IFFS), board of directors; Palveluvalikoimanuosto, lisääntymisterveyden jaosto 2022–), muut sidonnanisuudet (Fertia, osakas; Aura Klinikka, puoliso osakas)

## KIRJALLISUUTTA

1. Chinn J, Sedghim S, Kirby KA, ym. Characteristics and outcomes of women with COVID-19 giving birth at US academic centers during the COVID-19 pandemic. *JAMA Netw Open* 2021;4:e2120456. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.20456.
2. Centers for Disease Control and Prevention COVID-19 vaccines while pregnant or breastfeeding 2021 [päivitetty 28.1.2022]. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/pregnancy.html>
3. Diaz P, Zizzo J, Balaji NC, ym. Fear about adverse effect on fertility is a major cause of COVID-19 vaccine hesitancy in the United States. *Andrologia* 2021;53:e14361. doi: 10.1111/and.14361.
4. Abnormal uterine bleeding. Kirjassa: Fritz MA ja Speroff L, toim. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. Philadelphia, USA. Lippincott Williams & Wilkins 2011, s. 591–620.
5. Edelman A, Boniface ER, Benhar E, ym. Association between menstrual cycle length and coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccination: a U.S. cohort. *Obstet Gynecol, julkaistu verkossa* 5.1.2022. doi: 10.1097/AOG.0000000000004695.
6. Karagiannis A, Harsoulis F. Gonadal dysfunction in systemic diseases. *Eur J Endocrinol* 2005;152:501–13.
7. Monin L, Whettlock EM, Male V. Immune responses in the human female reproductive tract. *Immunology* 2020;160:106–15.
8. Li K, Chen G, Hou H, ym. Analysis of sex hormones and menstruation in COVID-19 women of child-bearing age. *Reprod Biomed Online* 2021;42:260–7.
9. Khan SM, Shilen A, Heslin KM, ym. SARS-CoV-2 infection and subsequent changes in the menstrual cycle among participants in the Arizona CoVHORT study. *Am J Obstet Gynecol* 2022;226:270–3.
10. Chen F, Zhu S, Dai Z, ym. Effects of COVID-19 and mRNA vaccines on human fertility. *Hum Reprod* 2021;37:5–13.
11. Bentov Y, Beharier O, Moav-Zafir A, ym. Ovarian follicular function is not altered by SARS-CoV-2 infection or BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccination. *Hum Reprod* 2021;36:2506–13.
12. Orvieto R, Noach-Hirsh M, Segev-Zahav A, ym. Does mRNA SARS-CoV-2 vaccine influence patients' performance during IVF-ET cycle? *Reprod Biol Endocrinol* 2021;19:69.
13. Kolanska K, Hours A, Jonquière L, ym. Mild COVID-19 infection does not alter the ovarian reserve in women treated with ART. *Reprod Biomed Online* 2021;43:1117–21.
14. Mohr-Sasson A, Haas J, Abuhassira S, ym. The effect of Covid-19 mRNA vaccine on serum anti-Müllerian hormone levels. *Hum Reprod* 2021;36:deab282. doi: 10.1093/humrep/deab282.
15. Dubin JM, Bennett NE, Halpern JA. The adverse impact of COVID-19 on men's health. *Curr Opin Urol* 2022;32:146–51.
16. Salonia A, Pontillo M, Capogrosso P, ym. Severely low testosterone in males with COVID-19: a case-control study. *Andrology* 2021;9:1043–52.
17. Gonzalez DC, Nassau DE, Khodamoradi K, ym. Sperm parameters before and after COVID-19 mRNA vaccination. *JAMA* 2021;326:273–4.
18. Carto C, Nackeeran S, Ramasamy R. COVID-19 vaccination is associated with a decreased risk of orchitis and/or epididymitis in men. *Andrologia* 2021;53:e14281.
19. Hillson K, Clemens SC, Madhi SA, ym. Oxford COVID vaccine trial group. Fertility rates and birth outcomes after ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccination. *Lancet* 2021;398:1683–4.
20. Zauche LH, Wallace B, Smoots AN, ym. CDC v-safe Covid-19 pregnancy registry team. Receipt of mRNA Covid-19 vaccines and risk of spontaneous abortion. *N Engl J Med* 2021;385:1533–5.
21. Kharbanda EO, Haapala J, DeSilva M, ym. Spontaneous abortion following COVID-19 vaccination during pregnancy. *JAMA* 2021;326:1629–31.
22. Magnus MC, Gjessing HK, Eide HN, ym. Covid-19 vaccination during pregnancy and first-trimester miscarriage. *N Engl J Med* 2021;385:2008–10.
23. Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, ym. CDC v-safe COVID-19 pregnancy registry team. Preliminary findings of mRNA Covid-19 vaccine safety in pregnant persons. *N Engl J Med* 2021;384:2273–82.