

**PARODONTOLOGISEN HOIDON VAIKUTTAVUUS REUMAN  
HOITOTASAPAINOON**

Koskela, Saara  
Syventävien opintojen  
tutkielma  
Hammaslääketieteen tutkinto-  
ohjelma  
Lääketieteellinen tiedekunta  
Syyskuu 2020  
Pekka Ylöstalo

# OULUN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta  
Hammaslääketieteen tutkinto-ohjelma

## TIIVISTELMÄ

Koskela, Saara

Parodontologisen hoidon vaikuttavuus reuman  
hoitotasapainoon

Syventävien opintojen tutkielma

37 sivua

---

Parodontiitti on krooninen suun tulehdussairaus. Vuonna 2010 vaikeaa parodontiittia arvioitiin esiintyvän 10,8%:lla ihmisistä maailmanlaajuisesti. Ikä, sukupuoli, etnisyys ja sosio-ekonominen asema vaikuttavat parodontiitin yleisyyteen. Parodontiittia voidaan hoitaa tehokkaasti hammaskiven poistolla ja juurenpinnan kuntoutuksella.

Nivelreuma on krooninen autoimmuunisairaus, jossa tapahtuu etenevää nivelten tuhoutumista. Taudin patogeenisissa oleellista on vasta-aineiden muodostuminen sitrullinoiduille proteiineille ja peptideille. Reuman aktiivisuuden arviointiin on kehitetty useita mittareita, näistä yleisimmin käytetty on niin kutsuttu DAS28-arvo (taudin aktiivisuusarvo, joka ottaa huomioon 28 niveltä). Aiemmissä tutkimuksissa on todettu, että parodontologinen tutkimus ja varhainen hoito ovat tärkeitä nivelreumaa sairastavilla.

Käsittelen tässä kirjallisuuskatsauksessani parodontologisen hoidon vaikuttavuutta nivelreuman hoitotasapainoon. Keskityin käsittelemään tutkimuksia, joissa toteutettiin parodontologista hoitoa ja arvioitiin sen vastetta nivelreuman aktiivisuuteen. Seuloin löytämäni artikkelit Scopus- ja Pubmed-tietokannoista hakusanoilla PERIODONTITIS AND RHEUMATOID ARTHRITIS. Esittelemissäni tutkimuksissa nivelreuman aktiivisuuden mittareina käytettiin DAS28-arvoa, CRP-tasoa sekä laskoa. Useassa tutkimuksessa havaittiin parodontologisen hoidon vähentävän nivelreuman aktiivisuutta. Kaikki tutkimustulokset eivät kuitenkaan olleet täysin yksiselitteisiä, ja aiheesta tarvitaan lisää tutkimusta. Käsittelemissäni tutkimuksissa seuranta-aika vaihteli neljän viikon ja kuuden kuukauden välillä, tulevaisuudessa tehtävissä tutkimuksissa pidemmistä seuranta-ajoista lienee hyötyä.

Asiasanat: nivelreuma, parodontiitti, parodontologinen hoito

## SISÄLLYSLUETTELO

SISÄLLYSLUETTELO.....	3
JOHDANTO .....	4
1. METODIT .....	5
2. PARODONTIITTI .....	6
2.1 Parodontiitin yleisyys.....	6
2.2 Parodontiitin etiologia.....	6
2.3 Parodontiitin hoito.....	6
3. NIVELREUMA .....	8
3.1 Nivelreuman yleisyys.....	8
3.2 Nivelreuman etiologia.....	8
3.3 Nivelreuman diagnosointi .....	9
3.4 Nivelreuman aktiivisuuden arviointi.....	10
3.5 Nivelreuman hoito.....	11
4. NIVELREUMA JA PARODONTIITTI .....	11
4.1 Nivelreuman ja parodontiitin yhteys.....	11
4.2 Porfyromonas gingivaliksen ( <i>P. gingivalis</i> ) osuus nivelreumassa.....	12
4.3 Parodontiitin ja nivelreuman tautimekanismien yhtäläisyydet.....	13
5. PARODONTOLOGISEN HOIDON VAIKUTTAVUUS NIVELREUMAN AKTIIVISUUTEEN .....	14
5.1 Yksittäisissä tutkimuksissa saatu näyttö parodontologisen hoidon vaikuttavuudesta nivelreuman aktiivisuuteen .....	14
5.1.1 Tilastollisesti merkitsevä muutos DAS28-arvossa, DAS28-CRP-arvossa tai DAS28-ESR- arvossa .....	14
5.1.2 Tutkimuksia, joissa tilastollisesti merkitsevä muutos CRP-arvossa tai laskossa.....	18
5.1.3 Tutkimuksia, joissa tulehdusvälittäjäainetasot laskivat tilastollisesti merkitsevästi .....	21
5.1.4 Tutkimus, jossa anti-syklisen sitrullinoidun peptidin vasta-ainetasot laskivat (ACAP- tasot).....	22
5.1.5 Tutkimus, jossa DAS28-ESR-arvo ei laskenut.....	23
5.1.6 Tutkimuksia, joissa lasko ja CRP-arvo eivät laskeneet tilastollisesti merkitsevästi .....	23
5.2 Systemaattisissa kirjallisuuskatsauksissa saatu näyttö parodontologisen hoidon vaikuttavuudesta nivelreuman aktiivisuuteen .....	25
6. POHDINTA .....	28
7. LÄHDELUETTELO.....	30

## JOHDANTO

Parodontiitissa elimistön systeeminen tulehdusvaste aktivoituu, mikä ilmenee paikallisena tulehduksena ja voi näkyä hampaan kiinnityskudoksen tuhoutumisena. (Genco & Borgnakke 2013, Kim & Amar 2006). Parodontiittiin vahvasti yhdistettyjä riskitekijöitä ovat tupakointi, ylipaino ja diabetes (Genco & Borgnakke 2013). Tutkimuksissa on todettu, että parodontiitin tehokkaalla hoidolla voitaisiin mahdollisesti parantaa nivelreuman ennusteen lisäksi myös tyypin 2 diabeteksen, osteoporoosin, sydän- ja verisuonisairauksien sekä raskauskomplikaatioiden ennustetta (Kim & Amar 2006).

Parodontiitti on mahdollinen reuman riskitekijä (Kaur ym. 2014). Reuman vaikeusaste vaihtelee: lievimmillään se voi olla nopeasti ohimenevä, mutta pahimmillaan invalidisoiva (Martio ym. 2009). Lääkehoidon kehitys on parantanut nivelreuman hoitotuloksia. Kaushal ym. (2019) esittävät, että vähentämällä systeemistä tulehduskuormitusta parodontologisella hoidolla voitaisiin vaikuttaa suotuisasti nivelreuman aktiivisuuteen.

Tässä kirjallisuuskatsauksessa käsittelen parodontologisen hoidon vaikuttavuutta nivelreuman aktiivisuuteen ja hoitotasapainoon. Käsittelen aihetta siitä tehtyjen kliinisten hoitokokeiden pohjalta ja esittelen myös aiheesta tehtyjä systemaattisia katsauksia.

## 1. METODIT

Tein kirjallisuuskatsaukseni tiedonhaun PubMed- ja Scopus-tietokantoihin. Hakutuloksista valitsin tutkimukset, joissa oli tutkittu parodontiittia ja nivelreumaa sairastavia potilaita. Edellytin, että potilaille toteutettiin tutkimuksessa ei-kirurginen parodontologinen hoito ja huomioin tutkimukset, joiden julkaisukieli oli englanti. Pubmed-tietokannasta artikkeleita löytyi 283 kappaletta (13.5.2020) ja Scopus-tietokannasta artikkeleita löytyi 418 kappaletta (13.5.2020). Pubmed- ja Scopus-tietokannoissa artikkelit menivät osittain päällekkäin: Scopus-tietokannasta mukaan otettavia tutkimuksia löytyi 28 kappaletta (12.5.2020) ja Pubmed-tietokannasta 25 kappaletta, joista 24 olivat samoja kuin Scopus-tietokannassa. Hakusanoina käytin "PERIODONTITIS" ja "RHEUMATOID ARTHRITIS". Valitsin otsikon ja tiivistelmän perusteella ne artikkelit, jotka käsitelivät kyseistä aihetta.

PubMed-tietokannassa haun tiedot olivat:

```
("periodontitis"[MeSH Terms] OR "periodontitis"[All Fields]) AND ("arthritis,
rheumatoid"[MeSH Terms] OR ("arthritis"[All Fields] AND "rheumatoid"[All Fields]) OR
"rheumatoid arthritis"[All Fields] OR ("rheumatoid"[All Fields] AND "arthritis"[All
Fields])) AND (("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR
"therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]) OR ("therapy"[Subheading]
OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR
"therapeutics"[All Fields])) AND English[lang]
```

Scopus-tietokannassa haun tiedot olivat:

```
( TITLE-ABS-KEY ( periodontitis ) AND TITLE-ABS-KEY ( rheumatoid W/3 arthritis
) AND TITLE-ABS-KEY ( therap* OR treatment ) ) AND ( LIMIT-TO ( LANGUAGE
, "English" ) )
```

## **2. PARODONTIITTI**

### **2.1 Parodontiitin yleisyys**

Yhdysvalloissa yli 30-vuotiaalla väestöllä lähes puolella esiintyy parodontiittia (Eke ym. 2015). Sen vaikeaa tautimuotoa arvioitiin vuonna 2010 esiintyvän 10,8 prosentilla ihmisistä maailmanlaajuisesti (743 miljoonaa ihmistä). Parodontiitin yleisyyteen vaikuttavat ikä, sukupuoli, etnisyys ja sosioekonominen asema (Kassebaum ym. 2014).

### **2.2 Parodontiitin etiologia**

Parodontiitti on krooninen suun tulehdussairaus, joka vaikuttaa hampaan kiinnityskudoksiin; juurisementtiin, parodontaaliligamentiin sekä alveolaariluuhun (Albandar 2011). Parodontiitin puhkeamiseen vaikuttaa ienrajaan kertyvä plakki, jossa proteolyyttisten ja anaerobisten bakteerilajien määrä lisääntyy (Sanz ym. 2017). Tämän muutoksen seurauksena ikenenalaisessa biofilmissä anaerobiset bakteerilajit pääasiassa gram-negatiiviset saavat aikaan tulehdusvasteen (Darveau 2010).

Patogeenisten bakteerilajien aikaan saama tulehdusvaste aiheuttaa kroonistuessaan muutoksia parodontiumissa parodontiitille alttiilla henkilöillä (Sanz ym. 2017). Nämä muutokset voivat olla palautumattomia (Könönen ym. 2019). Tulehduksen jatkuessa ja edetessä syvemmälle kudoksiin aktivoituu osteoklastogeneesi ja sen seurauksena alveolaariluuta alkaa palautumattomasti tuhoutua (Kassebaum ym. 2017). Osteoklastien aktivaatio tapahtuu tulehdusproteiinien (sytokiinien) ja entsyymien välityksellä (Könönen ym. 2019). Alveolaariluun tuhoutumisen seurauksena hampaan kiinnitys parodontiumiin heikentyy, mikä voi hoitamattomana johtaa hampaiden menettämiseen (Kassebaum ym. 2017, Könönen ym. 2019). Hampaiden menetys vaikuttaa negatiivisesti suun terveyteen ja elämänlaatuun (Kassebaum ym. 2017).

Parodontiitin syntyyn ja etenemiseen vaikuttaa yksilön geneettinen alttius (Könönen ym. 2019). Sen kehittymiseen vaikuttavat myös ympäristötekijät ja yksilön käyttäytyminen. Parodontiitti on yhdistetty useisiin sairauksiin.

### **2.3 Parodontiitin hoito**

Parodontologisen hoidon tavoite on vähentää tulehdusta ja estää kudostuhhoa (Könönen ym. 2019). Poistamalla patogeeninen biofilmi ja vähentämällä tulehdusta saadaan estettyä parodontiumin tuhoutumista. Parodontiumin muutosten palautumiskyky riippuu potilaan

iästä, terveydentilasta sekä kudospuutosten muodosta (Reynolds ym. 2015). Ei-kirurginen hoito, eli hammaskiven poisto ja juurenpinnan kuntoutus, on tehokasta parodontiitin hoitoa (Isola ym. 2018). Vakavissa tautimuodoissa anti-infektiiviseen hoitoon voidaan yhdistää parodontaalista kirurgiaa, jolloin tavoitteena on eliminoida jäännöstaskut (Reynolds ym. 2015). Anti-infektiivisen hoidon lisänä voidaan myös käyttää systeemistä antibioottia.

### 3. NIVELREUMA

#### 3.1 Nivelreuman yleisyys

Nivelreuman esiintyvyys Euroopassa ja Pohjois-Amerikassa vaihtelee 0,5–1 prosentin välillä, muun muassa Yhdysvalloissa nivelreuma on todettu noin 1,5 miljoonalla aikuisella (Barbour ym. 2017, Smolen ym. 2016). Nivelreuman on todettu olevan 2–3 kertaa yleisempää naisilla verrattuna miehiin (van Vollenhoven 2009).

#### 3.2 Nivelreuman etiologia

Nivelreuma on krooninen autoimmuunisairaus, jossa tapahtuu etenevää nivelten tuhoutumista (Smolen ym. 2016). Nivelreuma vaikuttaa pääasiassa nivelten synoviaalikalvoon ja voi johtaa luun ja ruston tuhoutumiseen (Monsarrat ym. 2013). Nivelkalvon tulehdus vaikuttaa tyypillisesti pieniin niveliin käsissä ja jaloissa (Białowas ym. 2020, Persson 2012). Hoitamattomana nivelreuma voi vaikuttaa nivelen rakenteeseen ja toimintaan ja johtaa potilaan toimintakyvyn heikkenemiseen.

Tarkkaa syytä nivelreuman puhkeamiseen ei tiedetä (Persson 2012). On arvioitu, että sen puhkeamiseen vaikuttavat ympäristötekijät sekä geneettiset, hormonaaliset ja tulehdukselliset tekijät. Nivelreuman riskitekijöiksi on havaittu tupakointi ja matala sosioekonominen asema (Silman ym. 1996, Millar ym. 2013). Tietyt HLA-tyypit on yhdistetty aggressiivisempaan erosiiviseen taudinkuvaan ja korkeampaan kuolleisuuteen (Viatte ym. 2015).

Nivelreuman patogeenisissä oleellista on vasta-aineiden muodostuminen sitrullinoituille proteiineille ja peptideille (Bartold ym. 2005, Szodoray ym. 2010). Sitrullinaatioksi kutsutaan geneettistä muuttumista, jossa proteiinin aminohappo arginiini muuttuu sitrulliiniksi; muutoksen saa aikaan entsyymi nimeltään peptidyylamiinideaminaasi (PAD) (Persson 2012). Reuman puhkeamiseen yhteydessä esiintyy vasta-aineita syklisiä sitrullinoituja peptidejä kohtaan (anti-CCP) (Rodríguez-Rodríguez 2011). Nivelreumapotilailla, joilla esiintyy vasta-aineita syklisiä sitrullinoituja peptidejä kohtaan, on kuvattu vaikeampaa taudinkuvaa verrattuna potilaisiin, joilla tätä vasta-ainetta ei esiinny (Kastbom 2004, Ospelt ym. 2011). Proteiinien sitrullinaation lisäksi proteiinit voivat muuttua karbamyloitiassa translaation eli peptidiketjun rakentumisen jälkeen (Shi ym. 2011). Karbamyloituneita ja sitrullinoituja proteiineja kohtaan voi muodostua autovasta-



aineita, jotka laukaisevat tulehduksen, mikä voidaan havaita kohonneina tulehduksen välittäjäainepitoisuuksina.

Tutkimuksissa on havaittu, kohonneet sytokiini- ja kemokiinitasot jo ennen kuin nivelten tuhoutumista on tapahtunut ja nivelreuma kehittynyt (Kokkonen ym. 2010). Immuunijärjestelmän aktivoitumiseen viittaavat sytokiinien interleukiini 2 ja 6 (IL-2, IL-6) kohonneet pitoisuudet. Näiden sytokiinien pitoisuudet olivat koholla etenkin potilailla, joilla oli vasta-aineita syklisiä sitrullinoituja peptidejä kohtaan, sekä potilailla, joilla esiintyi reumatekijää.

Tulehdusvälittäjäaine tuumorinekroositekijä alfa (TNF- $\alpha$ ) lisää valkosolujen määrää ja säätelee osteoklastien aktivoitumista (McInnes 2007). Tulehdusta aiheuttavan sytokiinin TNF- $\alpha$ :n on havaittu aiheuttavan luun tuhoutumista reumapotilailla (Bartold ym. 2005). TNF- $\alpha$ :n on havaittu aiheuttavan myös ruston ja luun tuhoutumista leukanivelessä nivelreumapotilailla (Ahmed ym. 2015).

Nivelreuman aiheuttamaan autoimmuunireaktioon liittyvät myös neutrofiilien muodostamat solunulkoiset verkot (NET) (Brinkmann ym. 2004). Neutrofiiliverkot, jotka koostuvat kromatiinista, histoneista ja antimikrobisista proteiineista, voivat toimia sitrullinoituneen peptidin lähteenä (Khandpur ym. 2013, Sur Chowdhury ym. 2014). Aiemmissä tutkimuksissa on havaittu lisääntyntä neutrofiiliverkkojen (NET) muodostumista seerumissa ja nivelkalvon nesteessä nivelreumaa sairastavilla potilailla.

Reumaan on liitetty myös geenien toimimattomuus, joka voi olla seurausta epigeneettisistä muutoksista (Ospelt ym. 2011). Epigeneettiset muutokset voivat kuitenkin palautua, jolloin niillä ei ole vaikutuksia geenien toimimattomuuteen (Persson 2012). Epigeneettiset muutokset selittynevät ympäristötekijöillä (Youinou 2010).

### **3.3 Nivelreuman diagnosointi**

Nivelreuman diagnosointi perustuu kliiniseen kuvaan ja verikokeeseen (Persson 2012). Verikokeessa tutkitaan lasko (erytrosyyttien eli punasolujen laskeutumisenopeus eli ESR), seerumin C-reaktiivinen proteiini (CRP) ja immunoglobuliini reumatekijä (RF). Potilaan niveliä voidaan myös kuvantaa röntgen- ja magneettikuvauksella. Yleensä reuma oireilee nivelen tulehduksena, jolloin ilmenee kipua, turvotusta ja punoitusta. Tulehdus aiheuttaa nivelpinnan kulumista ja tuhoutumista, minkä seurauksena potilaan nivelen liikerata

heikkenee ja liikkeeseen yhdistyy usein kipua. Reumatekijän (RF) määrittäminen ei ole sensitiivinen eikä spesifinen reuman diagnostiikassa (Arnett ym. 1988). Reumatekijää voi esiintyä myös muissa autoimmuunisairauksissa, syövässä, kroonisissa tulehduksissa ja terveillä ikääntyneillä. Nivelreuman diagnostiikassa voitaisiin tutkimusnäytön perusteella käyttää karbamyloituneiden proteiinien (CarP) vasta-aineiden määrää. Kuitenkin diagnostista-arvoa heikentää vasta-aineen määrittämisen heikko sensitiivisyys nivelreuman suhteen (Li ym. 2016).

Sitrullinoidun syklistä peptidin vasta-ainetta (ACCP) on havaittu olevan hyvin sensitiivinen ja spesifinen nivelreuman diagnostiikassa ja sitä myös esiintyy taudin hyvin varhaisessa vaiheessa (Soós ym. 2007).

### **3.4 Nivelreuman aktiivisuuden arviointi**

Reuman tulehdustilan aktiivisuutta voidaan arvioida laboratoriotesteillä sekä taudin kliinisellä kuvalla (kuten potilaan kertomus kivusta, uupumus ja fyysinen tutkiminen) (Kaur ym. 2014). Laboratorioarvoja, joilla reuman aktivoituminen voidaan havaita, ovat lasko, CRP, ACPA, reumatekijä, TNF- $\alpha$ , interleukiini-1-beeta (IL-1 $\beta$ ) ja IL-6. Lasko kohoo kroonisessa tulehduksessa.

Reuman aktiivisuuden arviointiin on kehitetty taudin aktiivisuusarvo, joka ottaa huomioon 28 niveltä (DAS28) (van Riel & Renskers 2016). Se on jatkuva arvo, joka yhdistää tietoa turvonneista ja kipeistä nivelistä sekä yleisterveydestä. DAS28-arvo määritetään laskemalla yhteen turvonneiden ja kipeiden nivelten lukumäärä tietyistä 28 nivelestä (Prevoo ym. 1995). DAS28-arvossa otetaan huomioon myös lasko ja CRP-taso sekä potilaan arvio terveydestä lineaarisella asteikolla (VAS-asteikko). DAS28 -arvon pienentyminen merkitsee reuman hoitotasapainon paranemista.

DAS28-arvon lisäksi nivelreuman aktiivisuuden mittareina käytetään myös DAS28-ESR- ja DAS28-CRP-arvoa. DAS28-CRP-arvo voidaan laskea matemaattisella kaavalla, jossa otetaan huomioon CRP-arvo, turvonneiden ja kipeiden nivelten lukumäärä ja potilaan oma arvio terveydestä asteikolla 0–100. Vastaavasti DAS28-ESR-arvon laskemiseen käytetään laskoa CRP-arvon sijasta (Calderaro ym. 2017).

Nivelreuman aktiivisuuden arviointiin voidaan käyttää myös SDAI- ja CDAI-indeksejä (Białowas ym. 2020). Yksinkertaisella sairauden aktiivisuus indeksillä (SDAI-indeksillä)

kuvataan yksinkertaistetusti sairauden aktiivisuutta. Kliininen sairauden aktiivisuus indeksi (CDAI-indeksi) puolestaan kuvaa sairauden kliinistä aktiivisuutta. SDAI-indeksi voidaan laskea summana viidestä muuttujasta: kipeiden ja turvonneiden nivelten lukumäärä (perustuen 28 nivelen tarkasteluun), potilaan ja klinikon arvioon taudin aktiivisuudesta asteikolla 0–10 (VAS eli visual analogue scale) ja C-reaktiivisen proteiinin tasoon (mg/dl) (Kaushal ym. 2019).

Laskukaava SDAI-arvolle:  $SDAI = \text{turvonneiden nivelten lukumäärä} + \text{arkojen nivelten lukumäärä} + \text{potilaan tuntemus nivelreuman aiheuttamasta haitasta visuaalisella asteikolla 0–10 (yksikkönä cm, mittarin pituus 10 cm)} + \text{klinikon tekemä arvio potilaan nivelreuman aktiivisuudesta visuaalisella asteikolla 0–10 (yksikkönä cm, asteikon pituus 10 cm)} + \text{potilaan C-reaktiivisen proteiinin taso (CRP, yksikkönä mg/dl)}$ . (Kaushal ym. 2019)

HAQ eli kyselyä terveydentilasta (health assessment questionnaire) voidaan käyttää arvioimaan nivelreumapotilaan selviämistä arjessa (Ribeiro ym. 2005). HAQ on tehokas keino arvioida nivelreumapotilaan terveydentilaa (Pinho ym. 2009).

### **3.5 Nivelreuman hoito**

Nivelreumaa voidaan hoitaa antireumaattisilla lääkkeillä, kuten metotreksaatilla, leflunomidillä ja sulfasalatsiinilla (Cavagna ym. 2013). Näiden lisäksi voidaan käyttää myös tulehduskipulääkkeitä. Mikäli sairauden kuva on haastava, hoitona voidaan käyttää kortikosteroideja ja biologisia lääkkeitä, kuten TNF-inhibiittoreita (Singh ym. 2016). Nivelreuman on todettu olevan yhteydessä useisiin perussairauksiin ja edetessään nivelreuman on todettu heikentävän elämänlaatua (Smolen ym. 2016).

## **4. NIVELREUMA JA PARODONTIITTI**

### **4.1 Nivelreuman ja parodontiittin yhteys**

Parodontiittipotilaiden on todettu sairastavan nivelreumaa todennäköisemmin kuin parodontologisesti terveiden yksilöiden. Pischon työtovereineen (2008) raportoi nivelreuman esiintyvyydeksi 4,0 prosenttia parodontiittipotilailla, kun taas parodontologisesti terveillä nivelreuman esiintyvyys oli 1,0 prosenttia. Nivelreumaa sairastavilla on havaittu myös enemmän puuttuvia hampaita, enemmän plakkia, enemmän

syvempiä ientaskuja sekä enemmän hampaan kliinistä kiinnityksen menetystä verrattuna nivelreumaa sairastamattomiin.

Nivelreumaan ja parodontiittiin on havaittu liittyvän kohonneita pro-inflammatoristen sytokiinien tasoja (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ). Näistä IL-1 $\beta$ :n ja TNF- $\alpha$ :n tiedetään olevan yhteydessä luun resorptioon (Barksby ym. 2007, Kobayashi & Yoshie 2015). Huomattavaa on, että nämä pro-inflammatoriset sytokiinit ovat yhteydessä luun tuhoutumiseen sekä reumassa että parodontiitissä (Bartold ym. 2005).

#### **4.2 Porfyromonas gingivaliksen (*P. gingivalis*) osuus nivelreumassa**

On esitetty, että parodontiittipatogeeni *P. gingivalis* voisi olla yhteydessä reuman etenemiseen (Mikuls ym. 2009). *P. gingivalis* on gram-negatiivinen sauvabakteeri, joka kykenee tuottamaan peptidyylarginiini deaminaasi -entsyymiä (PAD), joka katalysoi arginiinia sisältävien peptidien sitrullinaatiota (Kriauciunas ym. 2019, Mikuls ym. 2009). Sitrullinoitujen antigeenien ajatellaan aktivoivan adaptiivista immuunivastetta nivelreumassa. Parodontiittipotilaiden ientaskunesteessä on havaittu vasta-aineita sitrullinoiduille peptideille (Harvey ym. 2013). Samanlaisia sitrullinoituja peptidejä esiintyy parodontiittikudoksessa sekä nivelreumaa sairastavien potilaiden nivelkalvoissa (Nesse ym. 2012). Lisäksi reumaa sairastavien potilaiden seerumissa on terveisiin yksilöihin verrattuna havaittu suurempia pitoisuuksia IgG-luokan vasta-aineita *P. gingivaliksen* aktivoimalle peptidyylarginiini deaminaasille (PAD) (Quirke ym. 2014).

Benderin ym. (2017) systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessa ja meta-analyysissä tutkittiin, onko *P. gingivaliksen* vasta-ainemäärissä eroa nivelreumaa sairastavilla, terveillä tai parodontiittia sairastavilla (Bender ym. 2017). Tähän katsaukseen valikoitiin tutkimukset, joissa oli vähintään 10 osallistujaa. Lisäksi mukaan otettavissa tutkimuksissa täytyi olla reumaa sairastava ryhmä ja vähintään yksi kontrolliryhmä tutkimushenkilöitä, jotka olivat terveitä tai sairastivat parodontiittia. Kontrolliryhmiä saattoi olla myös kaksi, jolloin oli erikseen terveiden ryhmä ja parodontiittipotilaiden ryhmä. Nivelreuma tuli olla määritelty joko 2010 American College of Rheumatology tai 1987 American Rheumatism Association kriteereillä tai vastaavalla standardoidulla luokittelujärjestelmällä (Aletaha ym. 2010, Arnett ym. 1988). Embase- ja Medline-tietokannoista valikoitui tutkimukseen 13 artikkelia. Yhtä lukuun ottamatta tutkimukset olivat poikittaistutkimuksia. Potilaiden lukumäärä tutkimuksissa vaihteli 48 ja 2051 välillä. Kaikissa tutkimuksissa tarkasteltiin IgG-luokan

vasta-ainetta *P. gingivalikselle*. Näiden vasta-ainetasojen havaittiin olevan merkitsevästi koholla nivelreumapotilailla verrattuna terveisiin. Tutkijoiden mukaan tämä tulos tukisi parodontiitin ja nivelreuman välistä yhteyttä.

Toisessa systemaattisessa katsauksessa todettiin, että nivelreuman ja parodontiitin yhteyttä tulisi myös tarkastella sitrullinaatioreaktion ja PAD-entsyymin toiminnan kautta (Kriauciunas ym. 2019). Kriauciunas ym. esittelivät katsausartikkelissaan kaksi tutkimusta (Fisher ym. 2016, Li ym. 2016), joissa todettiin, että vasta-aineita sitrullinoiduille proteiineille esiintyi jo ennen nivelreuman diagnoosia. Katsauksen mukaan PAD-entsyymi aiheuttaa proteiinien sitrullinaatiota, mihin elimistö reagoi tulehdusvasteella. Proteiinien sitrullinaation on havaittu olevan yleisempää nivelreumapotilailla verrattuna kontrollihenkilöihin (Laugisch ym. 2016). Kriauciunasin ym. (2019) laatimassa systemaattisessa katsauksessa esiteltiin myös tutkimus, jossa nivelreumapotilailla, joiden veressä oli vasta-aineita sitrullinoidulle peptidille (ACPA), esiintyi enemmän parodontiittia (OR=1,59; 95 % CI=1,01–2,49; p=0,043) verrattuna tutkimuksen kaikkiin nivelreumapotilaisiin (OR=1,36; 95 % CI=0,89–2,06; p=0,153) (Mikuls ym. 2014). Katsauksessa todettiin lisäksi, että *P. gingivalis* -bakteerin DNA:ta on löydetty seerumin lisäksi nivelnesteestä, mikä tukee *P. gingivaliksen* merkitystä nivelreuman patogeneesissä (Kriauciunas ym. 2019).

### **4.3 Parodontiitin ja nivelreuman tautimekanismien yhtäläisyydet**

Parodontiitin ja nivelreuman tautimekanismeissa on yhtäläisyyksiä; kumpaankin sairauteen liittyvät yksilön immunologinen alttius, elimistön yliaktivoitunut tulehdusvaste ja tähän liittyvä krooninen tulehdus (Kaushal ym. 2019, Loyola-Rodriguez ym. 2010). Parodontiitissa krooninen tulehdus aiheuttaa luukatoa ja nivelreumassa muutoksia elimistön pienissä nivelissä (Kaushal ym. 2019). Parodontiitissa jatkuvan tulehduksen syynä on subgingivaalinen plakki, jossa elävät bakteerit saavat aikaan isännän puolustusmekanismien aktivoitumisen (Loyola-Rodriguez ym. 2010). Nivelreumassa tulehduksen syntyyn vaikuttavat elimistön oman kudoksen proteiinit ja muuttuneet vasta-aineet (immunoglobuliinit) (Silvestre ym. 2016).

## 5. PARODONTOLOGISEN HOIDON VAIKUTTAVUUS NIVELREUMAN AKTIIVISUUTEEN

### 5.1 Yksittäisissä tutkimuksissa saatu näyttö parodontologisen hoidon vaikuttavuudesta nivelreuman aktiivisuuteen

#### 5.1.1 Tilastollisesti merkitsevä muutos DAS28-arvossa, DAS28-CRP-arvossa tai DAS28-ESR-arvossa

Nivelreuman aktiivisuuden vähentymisestä on saatu näyttöä Białowasin ym. (2020) interventiotutkimuksessa, jossa tutkittiin parodontologisen hoidon vaikuttavuutta nivelreumaan. Nivelreumaa sairastavia oli tutkimuksessa 44 ja terveitä henkilöitä 39. Nivelreumaa sairastavista 33 potilaalla oli parodontiitti. Potilaat, joilla oli epätasapainoinen diabetes, vähemmän kuin kuusi hammasta, krooninen infektio (HIV, hepatiitti-B tai -C) tai maksan tai munuaisen vajaatoiminta, oli suljettu pois tutkimuksesta. Tutkimukseen ei myöskään otettu niitä potilaita, jotka olivat saaneet parodontologista hoitoa viimeisen kolmen kuukauden aikana. Tutkimuksessa toteutettiin ei-kirurginen parodontologinen hoito nivelreumaa sairastaville (n=22). Ensimmäisellä käynnillä heiltä poistettiin supra- ja subgingivaalinen hammaskivi ultraäänilaitteella sekä annettiin suuhygieniaopetusta, ja mikäli potilailla oli syventyneitä ientaskuja, toisella käynnillä instrumentoitiin juurenpinnat ultraäänilaitteella ja käsi-instrumenteilla. Käyntien määrä vaihteli yhden ja neljän välillä hoidon tarpeesta riippuen. Kontrolliryhmän avulla tutkittiin parodontiitin esiintymistä nivelreumapotilailla ja terveillä: esiintymisessä ei havaittua eroa (p=0,15). Nivelreuman aktiivisuus selvitettiin nivelreumapotilailta tutkimuksen alussa ja 4–6 viikkoa parodontologisen hoidon jälkeen.

Tutkittavilta mitattiin lasko ja CRP-arvo sekä määritettiin nivelreuman aktiivisuutta mittaavat DAS28-, SDAI- ja CDAI-arvot. Parodontologista hoitoa saaneiden nivelreumapotilaiden ryhmässä oli enemmän tupakoitsijoita verrattuna kontrolliryhmään. Kolmasosa nivelreumapotilaista käytti biologista lääkitystä reumaan ja nivelreumapotilaista 59 % käytti systeemistä kortikosteroidi-lääkitystä. Nivelreuman aktiivisuus mitattuna DAS28-CRP-arvolla laski tilastollisesti merkittävästi reumapotilailla alkutilanteesta verrattuna 4–6 viikkoa parodontologisen hoidon jälkeen (p=0,002) (Taulukko 1). Tutkijoiden johtopäätös oli, että parodontologinen hoito vähensi nivelreuman aktiivisuutta. Myös SDAI-arvossa (p=0.004) sekä CDAI-arvossa (p=0.004) tapahtui paranemista nivelreumapotilailla (Taulukko 1). Tulehdusvälittäjäaine TNF- $\alpha$ :n määrässä ei tapahtunut merkitsevää laskua nivelreumapotilaiden ryhmässä (Taulukko 1). Tutkimuksessa todettiin,

että parodontologinen tutkimus ja varhainen parodontaali-infektion hoito ovat tärkeitä nivelreumaa sairastavilla. Tutkimuksen aikana kahdeksan potilaan nivelreuma vaati reumalääkityksen muuttamista, millä voi olla vaikutusta myös reuman aktiivisuutta kuvaaviin arvoihin.

**Taulukko 1.** Nivelreumapotilaiden nivelreuman aktiivisuutta kuvaavat arvot ennen parodontologista hoitoa ja 4–6 viikkoa sen jälkeen Białowąsin ym. (2020) tutkimuksessa

Aktiivisuuden indikaattori	Ennen parodontologista hoitoa, mediaani (vaihteluväli)	
	Hoidon jälkeen, mediaani (vaihteluväli)	
DAS28-CRP	3,26 (1,31–5,66)	2,76 (1,1–4,28)
TNF- $\alpha$ (pg/ $\mu$ l)	8,33 (0,1–320,05)	1,16 (0,23–41,78)
SDAI	16,36 (4–53,27)	13 (1–29)
CDAI	15 (3–50)	12 (0–28)

Viitteitä nivelreuman aktiivisuuden alentumisesta havaittiin myös Khare ym. (2016) kliinisessä interventiotutkimuksessa. Khare ym. tutkivat parodontologisen hoidon vaikutusta nivelreuman aktiivisuuteen. He saivat tulehdusasteen alenemiseen viittaavia tuloksia DAS28- ja CRP-arvoilla sekä laskolla mitattuna. Tutkimuksessa oli 60 tupakoimatonta potilasta, joilla kaikilla oli nivelreuma ja parodontiitti. Heistä puolelle (n=30) tehtiin parodontologista hoitoa tutkimuksen alussa ja puolelle tutkimuksen jälkeen (n=30). Parodontologinen hoito sisälsi hammaskiven puhdistuksen, juuren pintojen instrumentoinnin ja suuhygieniaopetuksen. Potilaat tutkittiin sekä tutkimuksen alussa että kolmen kuukauden kuluttua parodontologisesta hoidosta. Potilaiden reumalääkitys pysyi samana tutkimuksen ajan. Ryhmällä, jolle tehtiin parodontologista hoitoa, DAS28-arvo parani tilastollisesti merkitsevästi (p=0,0002). Tällä ryhmällä saatiin siis nivelreuman aktiivisuus alenemaan. Parodontologista hoitoa saaneella ryhmällä laskivat tilastollisesti merkitsevästi myös kipeiden ja turvonneiden nivelten määrä (p=0,0008, p=0,0001) sekä tulehdusta kuvaavat lasko ja CRP-arvo (p=0,0456, p=0,0412). Tutkijoiden johtopäätös oli, että parodontologisella hoidolla voidaan alentaa elimistön tulehdukseen liittyviä välittäjäainetasoja, mikä voi olla yhteydessä nivelreuman oireiden helpottamiseen.

Myös Shimada ym. (2016) tekemässä kliinisessä interventiotutkimuksessa havaittiin nivelreuman aktiivisuuden alentuminen DAS28-arvolla mitattuna. Mukana oli 52 reumapotilasta. Parodontologinen hoito suoritettiin 26:lle satunnaisesti valitulle reumapotilaalle. Laboratoriotutkimukset tehtiin kahden kuukauden kuluttua parodontologisesta hoidosta. Reumalääkitys säilyi samanlaisena tutkimuksen aikana. DAS28-CRP arvon havaittiin laskevan tilastollisesti merkitsevästi parodontologisen hoidon jälkeen nivelreumapotilailla verrattuna alkutilanteeseen ( $p < 0,05$ ). Seerumin anti-syklisen sitrullinoidun peptidin (anti-CCP) määrässä ei havaittu merkitsevää muutosta nivelreumapotilailla parodontologisen hoidon jälkeen verrattuna alkutilanteeseen. Ennen parodontologista hoitoa sen määrä oli 183.48 U/ml ( $SD \pm 24.97$ ) ja parodontologisen hoidon jälkeen 182.43 U/ml ( $SD \pm 23.59$ ). Myöskään *P. gingivaliksen* PAD vasta-aineen määrässä ei havaittu tilastollisesti merkitsevää muutosta nivelreumapotilailla; ennen parodontologista hoitoa 1.62 EU ( $SD \pm 0.18$ ) ja parodontologisen hoidon jälkeen 1.56 EU ( $SD \pm 0.17$ ) (vasta-aineen yksikkönä oli ELISA-yksikkö (EU)).

Samansuuntainen tulos DAS28-arvon laskusta saatiin Kanekon ym. (2018) retrospektiivisessä tutkimuksessa, jossa nivelreumaa ja parodontiittia sairastavat potilaat ( $n=20$ ) saivat parodontologista hoitoa. Kontrolliryhmille, parodontiittia sairastaville ja terveille, ei tehty parodontologista hoitoa eikä heiltä määritetty DAS28-CRP-arvoa. Nivelreumapotilaiden reumalääkitys säilyi muuttumattomana tutkimuksen aikana. Kaksi kuukautta parodontologisen hoidon jälkeen reuman aktiivisuutta kuvaava DAS28-CRP-arvo laski tilastollisesti merkitsevästi nivelreumapotilailla ( $p=0,02$ ): arvo oli lähtötilanteessa 2,7 ( $SD \pm 0,8$ ) ja parodontologisen hoidon jälkeen 2,3 ( $SD=0,7$ ). Parodontologinen hoito sisälsi suuhygieniaopetusta sekä supragingivaalista hammaskivenpuhdistusta. Parodontologisen hoidon jälkeen myös seerumin karbamyloituneen proteiinin (CarP) ja neutrofiiliverkkojen (NET) tasot laskivat tilastollisesti merkitsevästi nivelreuma- ja parodontiittiryhmässä ( $p=0,03$  ja  $p=0,02$ ) verrattuna lähtötilanteeseen. Seerumin NET-pitoisuuden havaittiin olevan korkeampi nivelreuma- ja parodontiittiryhmässä 1,6 EU ( $SD \pm 0.5$ ) verrattuna parodontiittiryhmään 1,1 EU ( $SD \pm 0,3$ ) ( $p < 0,001$ ) ja terveiden ryhmään 1,0 EU ( $SD \pm 0,2$ ) ( $p < 0,001$ ), yksikkönä oli ELISA-yksikkö (EU).

Chen ym. (2020) prospektiivisessä kohorttitutkimuksessa, jossa tutkittiin parodontiitin vaikutusta nivelreuman hoitotasapainoon, nivelreuman aktiivisuus laski DAS28-ESR-arvolla mitattuna. Tutkimuksen tarkoitus oli selvittää nivelreuman hoitotasapainoa reumalääkkeitä saavilla potilailla, joilla oli myös parodontiitti. Tutkimus koostui 111



nivelreumapotilaasta, heistä 84:llä oli myös parodontiitti, joista parodontologinen hoito tehtiin 37 tutkittavalle ja 47 henkilölle ei tehty parodontologista hoitoa. Tutkijat havaitsivat, että nivelreuma- ja parodontiittipotilailla DAS28-ESR-arvo laski kolme kuukautta parodontologisen hoidon jälkeen ( $p=0,03$ ), ja muutos DAS28-ESR-arvossa parodontologisesti hoidetuilla oli  $-0,3$  ( $SD \pm 0,8$ ). Vertailuryhmässä, joka ei saanut parodontologista hoitoa, DAS28-ESR-arvo nousi kolmen kuukauden kuluttua alkutilanteesta  $0,1$  ( $SD \pm 0,9$ ). Myös kipeiden nivelten lukumäärä (TJC-arvo) laski parodontologista hoitoa saaneilla  $1,8$  ( $SD \pm 3,9$ ;  $p=0,037$ ). Vertailuryhmän, niiden, jotka eivät saaneet parodontologista hoitoa, TJC-arvo laski kolmen kuukauden kuluttua  $0,1$  ( $SD \pm 3,4$ ). Reumalääkitys koostui muun muassa biologisista reumalääkkeistä. Tutkimusta ei ollut satunnaistettu.

Parodontologisen hoidon vaikutusta nivelreuman aktiivisuuteen tutkittiin kontrolloidussa seurantatutkimuksessa, jossa havaittiin nivelreuman aktiivisuuden vähentyminen DAS28- ja CRP-arvojen laskiessa (Bıyıkoğlu ym. 2013). Tutkimusjoukko koostui 15:sta nivelreumaa ja parodontiittia sairastavasta sekä 15:sta parodontiittia sairastavasta vertailupotilaasta. Tupakointi rekisteröitiin, mutta tupakointi ei ollut poissulkukriteeri. Kliiniset tutkimukset, ientaskunestenäytteet ja verinäytteet otettiin alussa sekä yhden, kolmen ja kuuden kuukauden kuluttua parodontologisesta hoidosta. Kaikille potilaille suoritettiin ei-kirurginen parodontologinen hoito: suuhygieniaoetus, hammaskivenpuhdistus sekä juuren pintojen instrumentointi. Potilailta mitattiin sytokiinien IL-1 $\beta$ - ja TNF- $\alpha$ -pitoisuudet seerumista ja nivelreuman aktiivisuus DAS28-arvolla. Tulehdusvälittäjäaine-pitoisuudet mitattiin molemmilta tutkimusjoukoilta, mutta DAS28-arvo ja CRP mitattiin vain nivelreumaryhmältä. Parodontiittiryhmän avulla myös verrattiin parodontiumin paranemista parodontologisen hoidon jälkeen verrattuna nivelreuma- ja parodontiittiryhmään. Seerumin IL-1 $\beta$ -pitoisuudessa ei havaittu tilastollisesti merkitsevää muutosta koko tutkimuksen aikana nivelreuma- ja parodontiittiryhmien välillä ( $p>0,01$ ) mitattaessa arvoja yksi, kolme ja kuusi kuukautta parodontologisen hoidon jälkeen. Muutokset seerumin TNF- $\alpha$ -pitoisuuksissa nivelreuma- ja parodontiittiryhmissä eivät olleet tilastollisesti merkitseviä tutkimuksen aikana ( $p>0,01$ ) kummassakaan ryhmässä. Nivelreumaa ja parodontiittia sairastavassa ryhmässä DAS28-arvo laski tilastollisesti merkitsevästi ( $p<0,01$ ). DAS28-arvot olivat tutkimuksen alussa  $4,15$  ( $SD \pm 1,0$ ;  $n = 15$ ), kuukausi parodontologisen hoidon jälkeen  $2,14$  ( $SD \pm 0,57$ ;  $n = 13$ ), kolme kuukautta parodontologisen hoidon jälkeen  $2,11$  ( $SD \pm 0,72$ ;  $n = 10$ ) ja kuusi kuukautta parodontologisen hoidon jälkeen  $2,09$  ( $SD \pm 0,59$ ;  $n = 10$ ). Seerumin

CRP-arvo laski nivelreumaa sairastavien ryhmässä tilastollisesti merkitsevästi yhden ja kolmen kuukauden kuluttua alkutilanteesta ( $p < 0,01$ ). Lähtötilanteessa CRP-arvon (mg/dl) mediaani ja kvartiiliväli olivat nivelreumaa sairastavien ryhmässä 0,78 (0,26–1,03) sekä parodontologisen hoidon jälkeen yhden kuukauden kohdalla 0,40 (0,19–0,50), kolmen kuukauden kohdalla 0,21 (0,13–0,30) ja kuuden kuukauden kohdalla 0,10 (0,10–0,6). Tutkijat pohtivat, että parodontologinen hoito auttaa parantamaan nivelreuman hoitotasapainoa yhdessä systeemisen reumalääkityksen kanssa. Tutkijat kuitenkin toteavat, että reumalääkkeiden osuutta nivelreuman aktiivisuuden vähentymiseen ei voida poissulkea. Potilaiden reumalääkitys pysyi kuitenkin samana tutkimuksen ajan. Tutkijat pohtivat, että pienentynyt parodontopatogeenien määrä voi vaikuttaa DAS28-arvon laskemiseen. Tutkimuksen painoarvoa heikensi kuitenkin se, että viisi reumaa sairastavaa potilasta ei osallistunut viimeiseen kuuden kuukauden seurantamittauksiin.

Okada ym. (2013) tekemässä tutkimuksessa tulokset olivat samansuuntaisia DAS28-CRP-arvon laskun suhteen verrattuna aiemmin esiteltyihin tutkimuksiin. Tutkimuksessa selvitettiin parodontologisen hoidon vaikutusta seerumin P. gingivaliksen vasta-ainetasoihin. Osallistujia oli 55 ja heillä kaikilla oli nivelreuma. Parodontologinen hoito ja suunhoito-opastus suoritettiin osalle potilaista ( $n=26$ ) ja osalle ( $n=29$ ) ei tehty parodontologista hoitoa. Reuman parametrien kontrollointi tapahtui alkutilanteessa sekä kahdeksan viikkoa parodontologisen hoidon jälkeen. Parodontologista hoitoa saaneiden ryhmässä DAS28-CRP arvo laski tilastollisesti merkitsevästi ( $p=0,02$ ): DAS28-arvo oli lähtötilanteessa 2,43 ( $SD \pm 0,14$ ) ja kahdeksan viikon kuluttua 2,06 ( $SD \pm 0,15$ ). Kipeiden ja turvonneiden nivelten määrä, eikä myöskään seerumin CRP-arvo laskeneet tilastollisesti merkitsevästi. Parodontologista hoitoa saaneen ryhmän CRP (mg/dl) oli alussa 0,14 ( $SD \pm 0,12$ ) ja kahdeksan viikon kuluttua parodontologisesta hoidosta 0,39 ( $SD \pm 0,12$ ). Parodontologista hoitoa saaneella ryhmällä kipeiden nivelten lukumäärä oli alussa 1 (0–8) ja kahdeksan viikon kuluttua parodontologisesta hoidosta 1 (0–6) ja turvonneiden nivelten lukumäärä oli alkutilanteessa 1 (0–12) ja kahdeksan viikon kuluttua parodontologisesta hoidosta 0 (0–4).

### ***5.1.2 Tutkimuksia, joissa tilastollisesti merkitsevä muutos CRP-arvossa tai laskossa***

Kaushalin ym. (2019) tutkimuksessa parodontologista hoitoa tehtiin koeryhmälle ( $n=20$ ) ja vertailuryhmälle ( $n=20$ ). Kliiniset ja laboratoriomittaukset suoritettiin tutkimuksen alussa ja kahden kuukauden kuluttua parodontologisesta hoidosta. Tutkimuksen potilasryhmät eivät eronneet merkittävästi toisistaan. SDAI-arvo (yksinkertaistettu sairauden aktiivisuus -

indeksin) laski hoidetulla ryhmällä tilastollisesti merkitsevästi enemmän verrattuna kontrolliryhmään ( $p < 0,001$ ). Tutkimuksessa ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa ACCPA-arvoissa (vasta-aine sitrullinoiduille peptideille) koeryhmän ja vertailuryhmän välillä. Parodontologisen hoidon jälkeen hoitoryhmän reumatekijän (RF) arvoissa ei havaittu tilastollisesti merkitsevää muutosta, eikä ero ollut tilastollisesti merkitsevä koe- ja vertailuryhmien välillä. Tutkimuksessa mitattiin myös CRP-arvo, joka laski hoitoryhmällä tilastollisesti merkitsevästi ( $p < 0,001$ ). Ero kontrolli- ja hoitoryhmien CRP-arvojen muutoksessa ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevä ( $p > 0,05$ ). Lähtötilanteessa tutkimusryhmän CRP-arvo (mg/dl) oli 0,31 (SD  $\pm$  0,16) ja seuranta-ajan kuluttua 0,24 (SD  $\pm$  0,12). Kontrolliryhmän CRP-arvo (mg/dl) oli lähtötilanteessa 0,35 (SD  $\pm$  0,16) ja seuranta-ajan kuluttua 0,30 (SD  $\pm$  0,15). Tutkimuksen tulos tuki sitä päätelmää, että parodontologisella instrumentoinnilla voidaan vähentää nivelreuman aktiivisuutta kahden kuukauden kuluttua parodontologisesta hoidosta. Tutkimusjoukko ( $n=40$ ) oli pieni ja seuranta-aika oli lyhyt, vain kahdeksan viikkoa.

Samansuuntainen tulos nivelreuman aktiivisuuden vähentymisestä parodontologisen hoidon jälkeen saatiin Cosgarean ym. (2019) tutkimuksessa, jossa sekä DAS28-arvo että CRP-taso laskivat. Parodontologisen hoidon vaikuttavuutta reuman aktiivisuuteen nivelreumaa ja parodontiittia sairastavilla potilailla ( $n=18$ ) tutkittiin kliinisessä interventiotutkimuksessa mittaamalla DAS28-arvoa alussa, kolme kuukautta ja kuusi kuukautta parodontologisen hoidon jälkeen. DAS28-arvo pieneni tutkituilla, mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä kolme ( $p=0,199$ ), eikä kuusi kuukautta parodontologisen hoidon jälkeen ( $p=0,088$ ). Nivelreumaa ja parodontiittia sairastavien ryhmässä DAS28-arvon mediaani ja kvartiiliväli olivat lähtötilanteessa 4,80 (3,90–5,68), kolmen kuukauden kontrollissa 4,70 (3,61–5,54) ja kuuden kuukauden kontrollissa 4,28 (3,97–4,65). Tutkimuksessa havaittiin CRP-tason laskevan kolme kuukautta parodontologisen hoidon jälkeen nivelreumaa ja parodontiittia sairastavilla ( $p=0,023$ ). Heillä CRP-tason mediaani ja kvartiiliväli olivat lähtötilanteessa 2,40 (1,05–7,13) ja kolme kuukautta parodontologisen hoidon jälkeen 1,20 (0,60–2,40) ja kuuden kuukautta parodontologisen hoidon jälkeen 1,20 (0,60–3,70). Tutkimuksen loppuvaiheessa kolme potilasta lopetti tutkimuksen, millä saattaa olla vaikutusta tulokseen, koska tutkimusjoukko oli muutenkin pieni.

Ranaden ja Doiphoden (2012) tutkimuksessa havaittiin parodontologisen hoidon jälkeen tulehdusaktiivisuuden lasku laskon arvoa mitattaessa. Parodontiitin ja nivelreuman yhteyttä selvittävässä tutkimuksessa oli yhteensä 80 20–70-vuotiasta tupakoimatonta potilasta. Potilaat jaettiin kahteen ryhmään: niihin, joilla oli nivelreuma (n=40) ja niihin, joilla ei ollut (n=40). Potilailla ei saanut olla muita sairauksia, parodontiumiin vaikuttavia lääkityksiä eikä kontraindikaatioita parodontologiselle hoidolle. Potilailta mitattiin lasko sekä verensokeri ja heiltä otettiin myös verenkuvat. Kymmenelle reumapotilaalle tehtiin alussa parodontologinen tutkimus ja hoito. Parodontologisen hoidon jälkeen heiltä mitattiin parodontologiset ja reumatologiset indeksit. Laskossa havaittiin tilastollisesti merkittävä lasku ( $p < 0,001$ ) verrattuna ennen hoitoa olleeseen laskon arvoon. Lasko oli alussa 45,9 (SD  $\pm$  13,84) ja hoidon jälkeen 34,1 (SD  $\pm$  12,8). Myös potilaan arvioima HAQ laski tilastollisesti merkitsevästi ( $p < 0,001$ ). Turvonneiden ja arkojen nivelten prosentuaalisessa osuudessa tapahtui myös tilastollisesti merkitsevä vähentyminen ( $p < 0,005$ ). Turvonneiden nivelten prosenttiosuus alussa oli 25,2 (SD  $\pm$  19,6) ja hoidon jälkeen 21,1 (SD  $\pm$  15,8) ja vastaavasti kipeiden nivelten prosenttiosuudet olivat 56,5 (SD  $\pm$  26,9) ja 43 (SD  $\pm$  22,6). Tutkijat totesivat, että parodontologisella hoidolla voidaan vähentää tulehdusta ja että se on merkittävässä roolissa nivelreuman kehittymisen riskin pienentämisessä. He myös totesivat, että tarvitaan pidempiä seuranta-aikoja sekä suurempaa tutkimusjoukkoa. Tutkimuksessa ei ilmoitettu, kuinka pitkä seuranta-aika oli parodontologisen hoidon jälkeen.

Saman suuntaisia tuloksia laskon laskusta raportoitiin myös Ribeiro ym. (2005) julkaisemassa tutkimuksessa, jossa tutkittiin 42 nivelreumaa sairastavaa tupakoimatonta potilasta. Potilailla tuli olla vähintään kaksi hammasta ja vähintään kahdella hampaan pinnalla 5 mm syvä ientasku. Antibioottia viimeisen kuuden kuukauden aikana käyttäneet suljettiin pois tutkimuksesta. Potilaat jaettiin kahteen ryhmään: toiselle ryhmälle annettiin informaatiota suun hoidosta ja tehtiin ammattimainen supragingivaalinen hampaiden puhdistus (n=16). Toiselle ryhmälle tehtiin lisäksi subgingivaalinen hammaskiven ja biofilmin poisto (n=26). Lasko määritettiin lähtötilanteessa sekä kolme kuukautta parodontologisen hoidon jälkeen. Ryhmien välillä ei ollut laskon suuruudessa tilastollisesti merkitsevää eroa. Subgingivaalista parodontologista hoitoa saaneella ryhmällä lasko pieneni kuitenkin tilastollisesti merkitsevästi ( $p < 0,05$ ). Hoidon alussa subgingivaalista parodontologista hoitoa saaneessa ryhmässä 84,6 prosentilla lasko oli  $\geq 28$  mm/h ja kolme kuukautta hoidon jälkeen 53,8 prosentilla lasko oli  $\geq 28$  mm/h. Tutkijat totesivat, että

parodontiumin tulehdus lisää plasman proteiinien, CRP:n sekä fibrinogeenin määrää ja tästä seuraa laskon nouseminen. Tutkijoiden mukaan laskon pienentyminen ryhmällä, jolle tehtiin supra- ja subgingivaalinen parodontologinen hoito, viittaa parodontiumin paranemiseen.

### ***5.1.3 Tutkimuksia, joissa tulehdusvälittäjäainetasot laskivat tilastollisesti merkitsevästi***

Ortiz ym. (2009) tekemässä tutkimuksessa oli 40 potilasta, joista kaikilla oli nivelreuma ja parodontiitti. Tutkimuksen aikana suoritettiin parodontologinen hoito satunnaisesti valituille potilaille (n=20) ja toiselle ryhmälle vasta tutkimuksen jälkeen (n=20). Kaikilla potilailla oli ollut käytössä reumalääkitys (DMARM, sairautta muokkaava anti-reumalääkitys). Puolella tutkimusjoukosta oli ollut sen lisäksi käytössä anti-TNF- $\alpha$ -lääkitys. Parodontium tutkittiin sekä DAS28-arvo ja lasko mitattiin tutkimuksen aluksi ja kuusi viikkoa parodontologisen hoidon jälkeen. Parodontologista hoitoa saaneen potilasryhmän lasko ja seerumin TNF- $\alpha$ -pitoisuus pienenevät tilastollisesti merkitsevästi ( $p<0,001$  ja  $p<0,05$ ). Parodontologista hoitoa saaneen ryhmän laskon (mm/h) keskiarvo ja vaihteluväli olivat alussa 52,5 (19–122) ja kuusi viikkoa parodontologisen hoidon jälkeen 10,5 (7–39). Tutkimuksessa todettiin, että parodontologisella hoidolla saadaan aikaan nivelreuman oireiden lievittymistä sekä nivelreuman aktiivisuuden vähentymistä. Tutkimuksessa todettiin myös, että anti-TNF- $\alpha$ -lääkityksellä ilman parodontologista hoitoa ei saada aikaan merkittäviä vaikutuksia parodontiumin tilaan.

Myös Erciyas ym. (2012) tekemässä prospektiivisessä kohorttitutkimuksessa tulehdusvälittäjäaine TNF- $\alpha$ :n laskusta saatiin tilastollisesti merkitsevä tulos, kun tutkittiin parodontologisen hoidon vaikutusta nivelreumaan. Potilailta tutkittiin lasko, seerumin TNF- $\alpha$ -pitoisuus, CRP- ja DAS28-arvo. Potilaita tutkittiin alkutilanteessa sekä kolme kuukautta parodontologisen hoidon jälkeen. CRP-arvo, seerumin TNF- $\alpha$ -pitoisuus ja lasko laskivat kaikki tilastollisesti merkitsevästi parodontologisen hoidon jälkeen.

Vastaava lasku TNF- $\alpha$ -pitoisuudessa havaittiin Balci Yucen (2017) tutkimuksessa parodontiittia sairastavilla. Tässä interventiotutkimuksessa tutkittiin seerumin D-vitamiinitasoja sekä tulehduksellisten sytokiinien määrää nivelreumaa ja parodontiittia sairastavilla ja parodontologisen hoidon vaikutusta niihin. Tutkimuksessa oli mukana 53 potilasta, nivelreumaa ja parodontiittia sairastavia (n=17), parodontiittia sairastavia yleisterveitä (n=18) sekä terveitä kontrollihenkilöitä (n=18). Potilaista 11 tupakoi (<10 savuketta/päivä): kolme nivelreumapotilasta, neljä parodontiittipotilasta ja neljä tervettä vertailuhenkilöä. Kuusi viikkoa parodontologisen hoidon jälkeen parodontiittia sairastavalla

ryhmällä seerumin TNF- $\alpha$ -pitoisuus laski ja reumaa ja parodontiittia sairastavalla ryhmällä TNF- $\alpha$ -pitoisuus kasvoi, kuitenkin muutokset eivät olleet tilastollisesti merkitseviä. Kuusi viikkoa parodontologisen hoidon jälkeen nivelreuma- ja parodontiitti ryhmien TNF- $\alpha$ -pitoisuudet erosivat kuitenkin tilastollisesti merkitsevästi toisistaan. Nivelreumaa ja parodontiittia sairastavien ryhmässä seerumin TNF- $\alpha$ -pitoisuus (pg/ml) oli alussa 8,87 (SD  $\pm$  11,08) ja parodontologisen hoidon jälkeen 13,16 (SD  $\pm$  15,14). Parodontiittia sairastavien ryhmässä vastaavat TNF- $\alpha$ -tasot (pg/ml) olivat 7,92 (SD  $\pm$  11,67) ja parodontologisen hoidon jälkeen 4,48 (SD  $\pm$  0,89).

Tulehdusvälittäjäaine TNF- $\alpha$ -pitoisuudessa havaittiin myös lasku Yang ym. (2018) tekemässä tutkimuksessa, jossa tutkittiin parodontologisen hoidon vaikuttavuutta reumaa kuvaaviin tulehdusmarkkereihin tupakoimattomilla parodontiittipotilailla. Parodontiitti määritettiin tutkimuksessa yleistyneeksi, mikäli hampaan pinnoista yli 33,3 prosentilla oli kliininen kiinnityskatoa (CAL) 4 mm tai enemmän. Tutkittavilla potilailla ei ollut nivelreumaa ja potilasryhmän koko oli 31 potilasta. Tutkittaville tehtiin parodontologinen tutkimus ja heille annettiin parodontologista hoitoa (hammaskiven ja biofilmin poisto sekä informaatiota omahoidon suorittamisesta). Verinäytteet otettiin ennen hoitoa ja kahdeksan viikkoa parodontologisen hoidon jälkeen. Tutkimuksessa havaittiin seerumin TNF- $\alpha$ -pitoisuuden laskevan kaikilla potilailla tilastollisesti merkitsevästi ( $p=0,026$ ). Havaittiin, myös että potilaat, joilla oli yleistynyt parodontiitti ( $n=25$ ), seerumin ACPA-tasot laskivat tilastollisesti merkitsevästi ( $p=0,015$ ) parodontologisen hoidon jälkeen.

#### ***5.1.4 Tutkimus, jossa anti-syklisen sitrullinoidun peptidin vasta-ainetasot laskivat (ACAP-tasot)***

Nivelreuman ja parodontiitin yhteyteen keskittyvässä prospektiivisessä tutkimuksessa tutkittiin ei-kirurgisen parodontologisen hoidon vaikuttavuutta nivelreuman aktiivisuuteen (Zhao ym. 2018). Tutkimukseen osallistui 64 tupakoimatonta potilasta ja heidät jaettiin neljään ryhmään: nivelreumaa sairastavat, parodontiittia sairastavat, parodontiittia ja nivelreumaa sairastavat sekä terveet potilaat. Tutkimuksessa todettiin, että parodontiitti- ja nivelreumapotilailla kuukauden kuluttua parodontologisesta hoidosta anti-syklisen sitrullinoidun peptidin vasta-aineiden tasot (ACAP-tasot) laskivat tilastollisesti merkitsevästi ( $p<0,001$ ). Lähtötilanteessa parodontiittia ja nivelreumaa sairastavien tutkittavien ACAP-taso (RU/ml) oli 102,24 (SD  $\pm$  97,70) ja yhden kuukauden kuluttua parodontologisesta hoidosta 57,46 (SD  $\pm$  47,96). Parodontologinen hoito vaikutti myös C-reaktiivisen proteiinin määrään (hsCRP) ja laskoon. Lähtötilanteessa parodontiittia ja

nivelreumaa sairastavilla tutkittavilla hsCRP-taso (mg/l) oli 14,06 (SD  $\pm$  19,77) ja kuukauden kuluttua parodontologisesta hoidosta 7,27 (SD  $\pm$  10,67). Lähtötilanteessa samalla ryhmällä lasko (mm/h) oli 37,55 (SD  $\pm$  24,52) ja kuukauden kuluttua parodontologisesta hoidosta 20,61 (SD  $\pm$  14,23). Nämä muutokset eivät kuitenkaan olleet tilastollisesti merkitseviä.

### ***5.1.5 Tutkimus, jossa DAS28-ESR-arvo ei laskenut***

Monsarrat ym. (2019) tekemässä satunnaistetussa kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa tutkittiin nivelreuman aktiivisuutta parodontologisen hoidon jälkeen. Potilaille (n=22) tehtiin osalle parodontologinen hoito heti ja osalle viivästetysti kolmen kuukauden jälkeen. Potilaille annettiin seitsemän päivän systeeminen antibiootti parodontologisen hoidon jälkeen. Tässä tutkimuksessa parodontologinen hoito ei laskenut reuman aktiivisuutta kuvaavaa DAS28-ESR-arvoa eikä myöskään elimistön tulehdusvasteesta kertovaa CRP:tä. Alussa parodontologista hoitoa saaneessa ryhmässä (n=11) DAS28-ESR-arvo oli 4,24 (SD  $\pm$  0,61) ja kolme kuukautta parodontologisesta hoidosta 3,96 (SD  $\pm$  1,40). Alussa hoitoa saaneessa ryhmässä CRP-arvo (mg/l) oli 10,61 (SD  $\pm$  7,03) ja kolmen kuukauden jälkeen 12,23 (SD  $\pm$  10,37). Parodontaaliterveyden havaittiin kuitenkin paranevan merkittävästi parodontologisen hoidon myötä (p=0.02). Tässäkin tutkimuksessa tutkimusjoukko oli pieni, vain 22 potilasta. Huomattavaa on, että tutkimuksen aineisto koostui potilaista, jotka olivat sairastaneet reumaa kauan ja heillä oli vaikea tautimuoto.

### ***5.1.6 Tutkimuksia, joissa lasko ja CRP-arvo eivät laskeneet tilastollisesti merkitsevästi***

Kurgan ym. (2016) tutkimuksessa selvitettiin ientaskunesteen tulehdusvälittäjäainepitoisuuksia ja reuman aktiivisuutta parodontiittia ja reumaa sairastavilla potilailla parodontologisen hoidon jälkeen. Tutkimusjoukko koostui sekä nivelreumaa ja parodontiittia sairastavista (n=15) että parodontiittia sairastavista (n=15). Kontrolliryhmässä osallistujilla ei ollut sairauksia ja parodontium oli terve (n=15) eikä heille ei tehty parodontologista hoitoa. Reuman aktiivisuutta arvioitiin alkutilanteessa ja kolme kuukautta parodontologisen hoidon jälkeen. Tutkimuksessa tarkasteltiin laskoa ja CRP-arvoa. Tutkijat havaitsivat, että parodontologinen hoito ei vaikuttanut laskoon, mutta laski CRP-arvoa. Tämä lasku ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Hoidolla ei saatu aikaiseksi muutosta systeemiseen tulehduksilaan. Nivelreumaa ja parodontiittia sairastavilla hoidon alussa lasko (mm/h) oli 19,20 (SD  $\pm$  15,97) ja hoidon jälkeen 20,73 (SD  $\pm$  14,49). Saman

ryhmän CRP-arvo (mg/dl) oli alussa 8,12 (SD ± 6,32) ja hoidon jälkeen 7,13 (SD ± 5,99). Myöskään reuman aktiivisuutta kuvaava DAS28-arvo ei laskenut tilastollisesti merkitsevästi: nivelreumaa ja parodontiittia sairastavien ryhmässä DAS28-arvo oli alussa 2,99 (SD ± 1,36) ja hoidon jälkeen 3,49 (SD ± 1,28).

Samansuuntainen tulos saatiin Roman-Torres ym. (2015) tekemässä pitkittäistutkimuksessa, jossa tutkittiin parodontologisen hoidon vaikuttavuutta parodontiumin terveydentilaan ja nivelreuman aktiivisuutta kuvaaviin laboratorioarvoihin. Tutkimukseen osallistui 12 reumaa sairastavaa sekä 12 tervettä kontrollihenkilöä. Kaikilla tutkimukseen osallistuvilla oli parodontiitti eikä tutkimukseen otettu tupakoivia. Hoidon jälkeen arviointi tapahtui 90 päivän kuluttua. Tutkittavat käyttivät 0,12 % klooriheksidiinipurskutetta seitsemän päivän ajan parodontologisen hoidon jälkeen. Tutkijat havaitsivat tilastollisesti merkitsevän eron verrattaessa terveiden ja reumaa sairastavien laskoa ja CRP-arvoa. Tulehdusta kuvaavat arvot olivat korkeammat nivelreumaa sairastavilla. Ero tulehdusta kuvaavissa arvoissa alkutilanteen ja kolmen kuukauden seurannan välillä ei ollut kuitenkaan tilastollisesti merkitsevä. Alussa nivelreumaa ja parodontiittia sairastavien ryhmässä CRP-arvo oli 4,1 (SD ± 5,6) ja parodontologisen hoidon jälkeen 3,2 (SD ± 4,4). Vastaavasti lasko oli nivelreumaa ja parodontiittia sairastavilla alussa 34,0 (SD ± 21,7) ja parodontologisen hoidon jälkeen 30,0 (SD ± 22,8). Tutkimuksessa ei ilmoitettu CRP-arvon ja laskon yksikköjä.

Myöskään Pinho ym. (2009) tekemässä tutkimuksessa, jossa tutkittiin nivelreuman ja parodontiitin yhteyttä, CRP-arvo ja lasko eivät muuttuneet tilastollisesti merkitsevästi. Tutkimuksessa nivelreumaa ja parodontiittia sairastavalle ryhmälle tehtiin parodontologinen hoito. Kliiniset ja laboratorioarviot mitattiin potilailta tutkimuksen alussa sekä kolmen ja kuuden kuukauden kuluttua (HAQ, DAS28, lasko ja CRP). Nivelreumaa ja parodontiittia sairastavilla, joille tehtiin parodontologinen hoito, lasko (mm/h) oli alussa 24,53 (SD ± 13,13), kolme kuukautta parodontologisen hoidon jälkeen 24,07 (SD ± 13,51) ja kuusi kuukautta parodontologisen hoidon jälkeen 22,40 (SD ± 13,13). Nivelreumaa ja parodontiittia sairastavien ryhmässä CRP-arvo (mg/dl) oli alussa 0,9 (SD ± 1,06), kolme kuukautta parodontologisen hoidon jälkeen 0,86 (SD ± 1,11) ja kuusi kuukautta parodontologisen hoidon jälkeen 0,63 (SD ± 0,54). Tutkimuksen osallistujamäärä oli pieni. Tutkijat itse pohtivat, että vaikeus osoittaa nivelreuman ja parodontiitin yhteyttä voisi liittyä jatkuvien lääkitysten käyttöön. Tutkimuksessa todetaan, että vaikei reuman ja parodontiitin yhteys olisi täysin selvä, reumaa sairastavat hyötyvät parodontologisesta hoidosta. Näin



voidaan vähentää parodontiumin tulehdusta ja välttää hampaiden poistoja nivelreumapotilailla. Tutkimuksessa todetaan, että tulehdusaktiivisuus ei parodontaali-infektion hoidon jälkeen merkittävästi vähene reumapotilailla, mikä voi johtua siitä, että heillä on tulehdusta suun lisäksi muuallakin kehossa.

## **5.2 Systemaattisissa kirjallisuuskatsauksissa saatu näyttö parodontologisen hoidon vaikuttavuudesta nivelreuman aktiivisuuteen**

Vuonna 2020 tehdyssä kirjallisuuskatsauksessa tutkijat seuloivat parodontiitin ja nivelreuman yhteydestä julkaistua materiaalia vuosilta 2012–2017 (Bartold & Lopez-Oliva 2020). He totesivat eläinkokeista, että niissä ei täysin voida päästä samoihin olosuhteisiin kuin ihmiskokeissa. Eläinkokeet eivät siis täysin kerro nivelreuman ja parodontiitin monimutkaisesta yhteydestä. Kirjallisuuskatsauksessaan tutkijat esittelivät 18 kohorttitutkimusta, joissa oli tutkittu reuman ja parodontiitin yhteyttä. Potilaita näissä tutkimuksissa oli ollut 30–1 000 000. Vain yhdessä kohorttitutkimuksessa ei ollut havaittu yhteyttä reuman ja parodontiitin välillä (Eriksson ym. 2016).

Tutkijat löysivät 19 tutkimusta parodontologisen hoidon vaikuttavuudesta nivelreumaan (Bartold & Lopez-Oliva 2020). Tutkijat totesivat, että aihetta käsittelevissä tutkimuksissa oli usein pienet potilasaineistot ja lyhyet seuranta-ajat (kuusi kuukautta). Tarkemmin tutkijat esittelivät kaksi tutkimusta, joissa parodontologisen hoidon jälkeen nivelreuman aktiivisuutta kuvaavat arvot, kuten DAS28 ja lasko olivat laskeneet (Kurgan ym 2017, Balci ym. 2017). He kuitenkin totesivat, että nämä tutkimukset olivat pieniä ja tarvittaisiin tutkimuksia suuremmilla potilasmäärillä (Bartold & Lopez-Oliva 2020).

Parodontologisen hoidon havaittiin vaikuttavan nivelreuman aktiivisuuteen myös Calderaro ym. (2017) tekemässä systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessa. Katsausartikkeliin valittiin tutkimuksia, joissa tutkittavat olivat täysi-ikäisiä (yli 18 vuotta). Valintakriteereinä tutkimuksille olivat nivelreuma ja parodontiitti ja näitä sairastaville suoritettu parodontologinen ei-kirurginen hoito. Lisäksi tutkimuksissa täytyi olla kontrolliryhmä, jossa tutkittaville ei tehty parodontologista hoitoa tutkimuksen aikana. Nivelreuman aktiivisuutta tuli mitata vähintään yhdellä seuraavista arviointitavoista: CRP, lasko, DAS28, turvonneiden nivelten lukumäärä, arkojen nivelten lukumäärä, potilaan arvio reuman aktiivisuudesta analogisella asteikolla (VAS) ja seuranta vähintään kuusi viikkoa. Meta-analyysiin otettiin mukaan neljä tutkimusta. Seuranta-ajat olivat tutkimuksissa seuraavat: yhdessä kuusi

viikkoa, kahdessa kahdeksan viikkoa ja yhdessä kuusi kuukautta. Potilaat jaettiin tutkimuksissa kahteen ryhmään, joista toisessa heitä hoidettiin tutkimuksen aikana (juuren pinnan kuntoutus, biofilmin poisto ja suun hoito-ohjeet) ja toisessa he toimivat kontrolleina, joille ei tehty parodontologista hoitoa tai annettu suun hoito-ohjeita. Kahdessa tutkimuksessa DAS28-arvo pieneni tilastollisesti merkitsevästi ei-kirurgisen parodontologisen hoidon jälkeen (OR: -1,18; 95 % CI: -1,43, -0,93;  $p < 0,00001$ ) (Al-Katma ym. 2007, Ortiz ym. 2009). Tutkimuksissa ei havaittu tilastollisesti merkitsevää pientymistä veren CRP-arvoon, laskoon, potilaan arvioimaan VAS-arvoon eikä turvonneiden ja arkojen nivelten määrään.

Parodontaali-infektion hoidolla odotettiin olevan vaikutusta systeemiseen tulehdusvasteeseen ja sitä kautta nivelreuman aktiivisuuden vähentymiseen (Calderaro ym. 2017). Meta-analyysissä saatiin vahvistusta parodontiitin ja nivelreuman yhteydestä, koska DAS28-arvo pienentyi parodontiittia ja nivelreumaa sairastavilla potilailla parodontologisen hoidon jälkeen. Tutkijat mainitsivat, että yksittäisistä tulehdusta kuvaavista arvoista ei nähty parodontologisen hoidon vaikutusta nivelreuman aktiivisuuteen. Tämä voisi heidän mukaansa liittyä nivelreuman monimutkaisuuteen, minkä vuoksi sitä voidaan kuvata helpommin eri tekijöitä yhdistävällä arvolla, kuten DAS28-arvolla eikä yksittäisillä tulehdusta tai kliinistä tilaa kuvaavilla arvoilla. Tutkimuksessa todettiin, että olisi hyvä saada lisää kontrolloituja kliinisiä tutkimuksia aiheesta suuremmilla potilasaineistoilla, tarkoituksenmukaisella sokkouttamisella sekä pidemmällä seuranta-ajoilla.

Silvestre ym. (2016) tekemässä systemaattisessa katsauksessa tarkasteltiin tutkimuksia reumasta ja parodontiitista ja etenkin tutkimuksia parodontologisen hoidon vaikuttavuudesta reuman aktiivisuuteen. Katsaukseen otettiin mukaan tutkimuksia, joissa oli yli 30-vuotiaita reuma- ja parodontiittipotilaita. Mukaan otettavien tutkimusten täytyi olla kontrolloituja ja niiden täytyi sisältää parodontologista hoitoa. Poissulkukriteerejä olivat ennen tutkimusta kolmen kuukauden aikana saatu antibioottikuuri ja jokin systeeminen tulehdussairaus, jolla olisi voinut olla vaikutusta reumaan tai parodontiittiin. Potilaiden tuli olla ilman parodontologista hoitoa kuusi kuukautta ennen tutkimusta. Tutkijat edellyttivät myös, että tutkimuksissa oli ikä- ja sukupuolivakioidut kontrollihenkilöt, joille ei tehty parodontologista hoitoa tutkimuksen aikana. Tutkimuksia valikoitui mukaan kahdeksan kappaletta, joista seitsemän oli kontrolloituja tutkimuksia ja yksi kliininen tutkimus (clinical

trial). Parodontologinen hoito sisälsi suunhoito-ohjeita sekä hammaskiven ja biofilmin poiston ultraäänellä ja käsi-instrumenteilla. Potilaiden seuranta-aika vaihteli tutkimuksissa kuudesta viikosta kuuteen kuukauteen.

Seitsemässä tutkimuksessa arvioitiin reuman aktiivisuutta terveyden arviointikyselyllä (Health Assessment Questionnaire, HAQ) sekä mittaamalla DAS28-arvo (Silvestre ym. 2016). Tutkimuksien mukaan nivelreuman hoitotasapaino parani selvästi parodontologisen hoidon jälkeen. DAS28-arvo laski parodontologisen hoidon jälkeen. Myös CRP-arvot laskivat, joskaan eivät tilastollisesti merkitsevästi. Yhdessä systemaattisen katsauksen artikkelissa havaittiin tilastollisesti merkitsevä ero DAS28-arvossa potilasryhmien välillä kolmen kuukauden kontrollissa, muutos kuitenkin hävisi kuuden kuukauden seurannassa (Pinho ym. 2009). Tutkijat pohtivat, että kuudesta viikosta kuuteen kuukauteen vaihteleva seuranta eri tutkimuksissa voi olla liian lyhyt, jotta kliiniset muutokset parodontiumissa ja tulehdustasoissa saadaan näkyviin (Silvestre ym. 2016). Yhdessä tutkimuksessa määritettiin anti-syklisen sitrullinoidun peptidin (anti-CCP) vasta-ainetasoja, mutta niiden muutos ei ollut tilastollisesti merkitsevä (Okada ym. 2013). Tutkimuksessa nivelreumaa ja parodontiittia sairastavilla seerumin anti-CCP vasta-ainepitoisuus (U/ml) oli alkutilanteessa 183,5 (SD ± 24,1) ja parodontologisen hoidon jälkeen 197,2 (SD ± 24,1). Yhteenvetona tutkijat toteavat, että näyttö on vielä vähäistä, mutta että näyttää siltä, että parodontologisen tulehduksen eliminointi vähentää systeemistä tulehdustilaa (Silvestre ym. 2016).

## 6. POHDINTA

Parodontiitin hoidolla saadaan vähennettyä paikallista tulehdusta, millä on vaikutusta nivelreuman kehittymisen riskin pienentämiseen ja nivelreuman vakavuuden vähentämiseen (Ranade & Doiphode 2012). Nivelreuman aktiivisuuden vähentyminen voidaan havaita DAS28-arvon pienentymisenä parodontologisen hoidon jälkeen (Bıyıkoğlu ym. 2013, Khare ym. 2016). Systemaattisessa katsauksessa DAS28-arvon raportoitiin laskevan aluksi merkitsevästi kolmen kuukauden seurannassa, mutta ei enää kuuden kuukauden seurannassa (Silvestre ym. 2016, Pinho ym. 2009). Toisessa systemaattisessa katsauksessa DAS28-arvo pieneni tilastollisesti merkitsevästi parodontologisen hoidon jälkeen (Calderaro ym. 2017).

Useassa tutkimuksessa Parodontologisen hoidon on havaittu pienentävän laskoa tilastollisesti merkitsevästi. Laskon arvo nousee tulehduksessa, jolloin sen pienentyminen viittaa tulehduksen vähentymiseen. Tutkijoiden mukaan laskon pienentyminen parodontologisen hoidon jälkeen viittaa parodontiumin paranemiseen (Ribeiro ym. 2005). Nivelreuman aktiivisuuden vähentymistä voidaan havaita laskon pienentyessä. Myös C-reaktiivisen proteiinin määrän (CRP) havaitaan pienentyvän useassa tutkimuksessa parodontologisen hoidon jälkeen, mikä on mahdollisesti yhteydessä nivelreuman aktiivisuuden vähentymiseen. Tulokset eivät ole kuitenkaan samanlaisia kaikissa hoitokokeissa ja aiheesta tarvitaan lisää tutkimuksia.

Useissa tutkimuksissa tulehdusvälittäjäaine TNF- $\alpha$ :n pitoisuus laski parodontologisen hoidon jälkeen, mikä puoltaa ajatusta, että parodontologinen hoito vähentää elimistön tulehdustilaa. Tämä voi olla yhteydessä nivelreumaan liittyvien oireiden helpottumiseen (Khare ym. 2016).

Nivelreuman aktiivisuutta voidaan arvioida kliinisellä tutkimuksella laboratoriomittausten lisäksi. Myös DAS28-arvossa huomioidaan kipeiden ja turvonneiden nivelten lukumäärä. Kipeiden ja turvonneiden nivelten määrän vähentyminen viittaa nivelreuman aktiivisuuden vähentymiseen. Useissa tutkimuksissa nivelreumaa ja parodontiittia sairastavilla potilailla on raportoitu kipeiden ja turvonneiden nivelten määrän vähentymistä parodontologisen hoidon jälkeen (Chen ym. 2020, Khare ym. 2016, Ranade & Doiphode 2012).

Nivelreumaa sairastavilla suuhygienian heikentymiseen voi liittyä heikentynyt käden motoriikka. Białowas ym. (2020) havaitsivat nivelreumaa sairastavilla enemmän plakkia approksimaaliväleissä. Huonontuneen käden motoriikan takia nivelreumaa sairastavilla

tulee kiinnittää erityistä huomiota hammashoittoon. Parodontiitin ehkäisemisessä ja hoitamisessa hyvä suuhygienia on merkittävässä asemassa ja molempien sairauksien hoidossa potilaan sitoutuminen hoitoon on tärkeää.

Parodontopatogeeni *P. gingivaliksen* yhteyttä nivelreumaan on tutkittu ja *P. gingivalis* -infektion on havaittu aiheuttavan nivelreumaan liittyvän nivelkalvon ulkopuolisen (extrasynovial) tulehduksen eläinmallilla (Bartold ym. 2010). Tutkimuksissa on todettu, että nivelreumaa sairastavilla on tilastollisesti merkitsevästi korkeammat vasta-ainetasot *P. gingivalikselle* verrattuna terveisiin (Bender ym. 2017). Tämä tulos tukee parodontiitin ja nivelreuman yhteyttä *P. gingivaliksen* aiheuttamien reaktioiden välityksellä. *P. gingivalis* bakteerin DNA:ta on löydetty seerumin lisäksi nivelkalvonesteestä, mikä osaltaan tukee sen merkitystä nivelreuman patogeneesissä (Kriauciunas ym. 2019).

Useissa tutkimuksissa parodontologisen hoidon vaikuttavuudesta tutkimusaineistot ovat pieniä. Vahvempaa näyttöä vaikuttavuudesta saataisiin, mikäli tutkimukset tehtäisiin isommilla potilasaineistoilla. Ongelmana on myös hoitotutkimusten laatu, koska läheskään kaikki hoitotutkimukset eivät ole satunnaistettuja kontrolloituja tutkimuksia. Niiden laatua parantaisi, jos tutkimukseen osallistuvat satunnaistetaan asianmukaisesti ja hoitoa saaneita verrataan kontrolliryhmään, joka saa hoidon varsinaisen tutkimuksen jälkeen.

Vielä ei ole täysin yksiselitteistä näyttöä parodontologisen hoidon vaikuttavuudesta nivelreuman aktiivisuuteen. Tutkijat kuitenkin toteavat, että parodontologinen hoito näyttää vähentävän nivelreuman aktiivisuutta.

## 7. LÄHDELUETTELO

- Ahmed N, Petersson A, Catrina AI, Mustafa H, Alstergren P (2015). Tumor necrosis factor mediates temporomandibular joint bone tissue resorption in rheumatoid arthritis. *Acta Odontologica Scandinavica* 73: 232-240.
- Albandar JM (2011). Commentary: Underestimation of periodontitis in nhanes surveys. *Journal of Periodontology* 82(3): 337-341.
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT & Bingham III CO ym. (2010). 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis & rheumatism* 62(9): 2569-2581.
- Al-Katma K, Bissada NF, Bordeaux JM, Sue J & Askari AD (2007). Control of periodontal infection reduces the severity of active rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical Rheumatology* 13(3):134-137.
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF & Cooper NS ym. (1988). The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism* 31(3): 315–324.
- Balci Yuçe H, Gokturk O, Aydemir Turkal H, Inanir A, Benli I & Demir O (2017). Assessment of local and systemic 25-hydroxy-vitamin D, RANKL, OPG, and TNF levels in patients with rheumatoid arthritis and periodontitis. *Journal of oral science* 59(3): 397–404.
- Barbour KE, Helmick CG, Boring MA, Brady TJ (2017). Vital signs: prevalence of doctor-diagnosed arthritis and arthritis-attributable activity limitation — United States, 2013—2015. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 66: 246–253.
- Barksby HE, Lea SR, Preshaw PM, Taylor JJ (2007). The expanding family of interleukin-1 cytokines and their role in destructive inflammatory disorders. *Clinical & Experimental Immunology* 149: 217–225.
- Bartold PM, Lopez-Oliva I (2020). Periodontitis and rheumatoid arthritis: An update 2012-2017. *Periodontology* 2000 83(1): 189-212.
- Bartold PM, Marino V, Cantley M, Haynes DR (2010). Effect of *Porphyromonas gingivalis*-induced inflammation on the development of rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical Periodontology* 37: 405–411.
- Bartold PM, Marshall RI, Haynes DR (2005). Periodontitis and rheumatoid arthritis: a review. *Journal of Periodontology* 76: 2066–2074.
- Bender P, Bürgin WB, Sculean A & Eick S (2017). Serum antibody levels against *Porphyromonas gingivalis* in patients with and without rheumatoid arthritis - a systematic review and meta-analysis. *Clinical oral investigations* 21(1): 33–42.
- Białowas K, Radwan-Oczko M, Duś-Ilnicka I, Korman L & Świerkot J (2020). Periodontal disease and influence of periodontal treatment on disease activity in patients with rheumatoid arthritis and spondyloarthritis. *Rheumatology International* 40: 455–463.

- Bıyıkoğlu B, Buduneli N, Aksu K, Nalbantsoy A, Lappin DF & Evrenosoğlu E (2013). Periodontal therapy in chronic periodontitis lowers gingival crevicular fluid interleukin-1beta and DAS28 in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology international* 33(10): 2607–2616.
- Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y & Weiss DS ym. (2004). Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science (New York, N.Y.)* 303(5663): 1532–1535.
- Calderaro DC, Corrêa JD, Ferreira GA, Barbosa IG, Martins CC & Silva, T. A ym. (2017). Influence of periodontal treatment on rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Revista brasileira de reumatologia (English Edition)* 57(3): 238–244.
- Cavagna L, Caporali R, Trifiro G, Arcoraci V, Rossi S, Montecucco C (2013). Overuse of prescription and OTC non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *International Journal Immunopathology Pharmacology* 26:279–281.
- Chen HH, Chen DY, Huang LG ym. (2020). Association between periodontitis and the risk of inadequate disease control in patients with rheumatoid arthritis under biological treatment. *Journal of Clinical Periodontology* 47(2):148-159.
- Cosgarea R, Tristiu R, Dumitru, RB, Arweiler NB, Rednic S & Sirbu CI ym. (2019). Effects of non-surgical periodontal therapy on periodontal laboratory and clinical data as well as on disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical Oral Investigations* 23: 141–151.
- Darveau RP (2010). Periodontitis: A polymicrobial disruption of host homeostasis. *Nature Reviews Microbiology* 8: 481–490.
- Genco RJ, Borgnakke WS (2013). Risk factors for periodontal disease. *Periodontology* 2000 62: 59–94.
- Eke PI, Dye BA, Wei L, Slade GD, Thornton-Evans G, Borgnakke WS ym. (2015). Update on Prevalence of Periodontitis in Adults in the United States: NHANES 2009 to 2012. *Journal of periodontology* 86(5): 611-622.
- Erciyas K, Sezer U, Ustün K, Pehlivan Y, Kisacik B & Senyurt SZ ym. (2013). Effects of periodontal therapy on disease activity and systemic inflammation in rheumatoid arthritis patients. *Oral diseases*, 19(4): 394–400.
- Eriksson K, Nise L, Kats A, Luttrupp E, Catrina AI & Askling J ym. (2016). Prevalence of Periodontitis in Patients with Established Rheumatoid Arthritis: A Swedish Population Based Case-Control Study. *PloS one*, 11(5): e0155956. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155956> Luettu 16.9.2020.
- Fisher BA, Cartwright AJ, Quirke AM, de Pablo P, Romaguera D & Panico S ym. (2016). Erratum to: Smoking, *Porphyromonas gingivalis* and the immune response to citrullinated autoantigens before the clinical onset of rheumatoid arthritis in a Southern European nested case-control study. *BMC musculoskeletal disorders* 17: 62.

- Harvey GP, Fitzsimmons TR, Dhamarpatni AA, Marchant C, Haynes DR, Bartold PM (2013). Expression of peptidylarginine deiminase-2 and -4, citrullinated proteins and anti-citrullinated protein antibodies in human gingiva. *Journal of Periodontal Research* 48:252-261.
- Ishi Ede P, Bertolo MB, Rossa C Jr., Kirkwood KL, Onofre MA (2008). Periodontal condition in patients with rheumatoid arthritis. *Brazilian Oral Research* 22: 72-77.
- Isola G, Matarese G, Williams RC, Siciliano V I, Alibrandi A, Cordasco G & Ramaglia L (2018). The effects of a desiccant agent in the treatment of chronic periodontitis: A randomized, controlled clinical trial. *Clinical Oral Investigations* 22: 791–800.
- Kaneko C, Kobayashi T, Ito S, Sugita N, Murasawa A, Nakazono K, & Yoshie H. (2018). Circulating levels of carbamylated protein and neutrophil extracellular traps are associated with periodontitis severity in patients with rheumatoid arthritis: A pilot case-control study. *PloS one*, 13(2): e0192365. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192365> Luetu 23.9.2020.
- Kassebaum NJ, Bernabé E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJ, Marcenes W (2014). Global burden of severe periodontitis in 1990–2010: a systematic review and meta-regression. *Journal of Dental Research* 93: 1045–1053.
- Kassebaum NJ, Smith AGC, Bernabé E, Fleming TD, Reynolds AE, Vos, Murray CJL, Marcenes W & GBD 2015 Oral Health Collaborators (2017). Global, regional, and national prevalence, incidence, and disability-adjusted life years for oral conditions for 195 countries, 1990-2015: a systematic analysis for the global burden of diseases, injuries, and risk factors *Journal of Dental Research* 96: 380-387.
- Kastbom A, Strandberg G, Lindroos A, Skogh T (2004). Anti-CCP antibody test predicts the disease course during 3 years in early rheumatoid arthritis (the Swedish TIRA project). *Annals of the Rheumatic Diseases* 63: 1085–1089.
- Kaur S, Bright R, Proudman S M, Bartold P M (2014). Does periodontal treatment influence clinical and biochemical measures for rheumatoid arthritis?. A systematic review and meta-analysis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 44:113-122.
- Kaushal S, Singh AK, Lal N, Das SK ja Mahdi AA (2019). Effect of periodontal therapy on disease activity in patients of rheumatoid arthritis with chronic periodontitis. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research* 9(2): 128-132.
- Khandpur R, Carmona-Rivera C, Vivekanandan-Giri A, Gizinski A, Yalavarthi S & Knight JS ym. (2013) NETs are a source of citrullinated autoantigens and stimulate inflammatory responses in rheumatoid arthritis. *Science translational medicine* 5(178), 178ra40. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3005580> Luetu 23.9.2020.
- Khare N, Vanza B, Sagar D, Saurav K, Chauhan R & Mishra S. (2016). Nonsurgical Periodontal Therapy decreases the Severity of Rheumatoid Arthritis: A Case-control Study. *The journal of contemporary dental practice*, 17(6): 484–488.



- Kim J & Amar s (2006). Periodontal disease and systemic conditions: a bidirectional relationship. *Odontology* 94: 10-21.
- Kobayashi T, Yoshie H (2015). Host responses in the link between periodontitis and rheumatoid arthritis. *Current Oral Health Reports* 2:1–8.
- Kokkonen H, Soderstrom I, Rocklov J, Hallmans G, Lejon K, Rantapaa Dahlqvist S (2010). Up-regulation of cytokines and chemokines predates the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatology* 62: 383-391.
- Kriauciunas A, Gleiznys A, Gleiznys D & Janužis G (2019). The Influence of *Porphyromonas Gingivalis* Bacterium Causing Periodontal Disease on the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis: Systematic Review of Literature. *Cureus* 11(5): e4775. <https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.7759/cureus.4775> (luettu 17.10.2020)
- Kurgan Ş, Fentoğlu Ö, Önder C, Serdar M, Eser F & Tatakis DN ym. (2016). The effects of periodontal therapy on gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8, interleukin-6 and prostaglandin E2 levels in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of periodontal research* 51(5): 586–595
- Kurgan Ş, Önder C, Balcı N, Fentoğlu Ö, Eser F & Balseven M ym. (2017). Gingival crevicular fluid tissue/blood vessel-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-2 levels in patients with rheumatoid arthritis: effects of nonsurgical periodontal therapy. *Journal of periodontal research* 52(3): 574–581.
- Könönen E, Gursoy M ja Kahraman Gursoy U (2019). Periodontitis: A Multifaceted Disease of Tooth-Supporting Tissues. *Journal of Clinical Medicine* 8(8): 1135.
- Laugisch O, Wong A, Sroka A, Kantyka T, Koziel J & Neuhaus K ym. (2016). Citrullination in the periodontium--a possible link between periodontitis and rheumatoid arthritis. *Clinical oral investigations* 20(4): 675–683.
- Li L, Deng C, Chen S, Zhang S, Wu Z & Hu C ym. (2016). Meta-Analysis: Diagnostic Accuracy of Anti-Carbamylated Protein Antibody for Rheumatoid Arthritis. *PloS one*, 11(7), e0159000. <https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.1371/journal.pone.0159000> Luettu 23.9.2020.
- Li S, Yu Y, Yue Y, Liao H, Xie W & Thai J ym. (2016) Autoantibodies From Single Circulating Plasmablasts React With Citrullinated Antigens and *Porphyromonas gingivalis* in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, N.J.) 68(3): 614–626.
- Loyola-Rodriguez JP, Martinez-Martinez RE, Abud-Mendoza C, Patiño-Marin N & Seymour GJ (2010). Rheumatoid arthritis and the role of oral bacteria. *Journal of oral microbiology* 2 <https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.3402/jom.v2i0.5784> Luettu 23.9.2020.
- Martio J, Karjalainen A, Kauppi M, Kukkurainen M-L, Kyngäs H (toim.) (2009). *Reuma. Kustannus Oy Duodecim, Hämeenlinna.*
- McInnes IB, Schett G (2007). Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Immunology* 7: 429-442.

- Mikuls TR, Payne JB, Reinhardt RA, Thiele GM, Maziarz E, Cannella AC ym. (2009). Antibody responses to *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) in subjects with rheumatoid arthritis and periodontitis. *International Immunopharmacology* 9: 38-42.
- Mikuls TR, Payne JB, Yu F, Thiele GM, Reynolds RJ & Cannon GW (2014). Periodontitis and *Porphyromonas gingivalis* in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, N.J.) 66(5): 1090–1100.
- Millar K, Lloyd SM, McLean JS, Batty GD, Burns H, Cavanagh J ym. (2013). Personality, Socio-Economic Status and Inflammation: Cross-Sectional, Population-Based Study. *PLOS ONE* 8(3): e58256. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058256> Luettu 23.9.2020.
- Monsarrat P, Blaizot A, Kémoun P, Ravaud P, Nabet C, Sixou M & Vergnes J-N (2016). Clinical research activity in periodontal medicine: a systematic mapping of trial registers. *Journal of Clinical Periodontology* 43: 390–400.
- Monsarrat P, Fernandez de Grado G, Constantin A ym. (2019). The effect of periodontal treatment on patients with rheumatoid arthritis: The ESPERA randomised controlled trial. *Joint Bone Spine* 86(5): 600-609.
- Monsarrat P, Vergnes JN, Cantagrel A, Algans N, Cousty S & Kémoun P ym. (2013). Effect of periodontal treatment on the clinical parameters of patients with rheumatoid arthritis: Study protocol of the randomized, controlled ESPERA trial. *Trials* 2013(14): 253.
- Nesse W, Westra J, van der Wal JE, Abbas F, Nicholas AP, Vissink A, ym. (2012). The periodontium of periodontitis patients contains citrullinated proteins which may play a role in ACPA (anti-citrullinated protein antibody) formation. *Journal of Clinical Periodontology*, 39: 599-607.
- Noack B, Genco RJ, Trevisan M, Grossi S, Zambon JJ & De Nardin E (2001). Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level. *Journal of Periodontology* 72:1221–1227.
- Okada M, Kobayashi T, Ito S, Yokoyama T, Abe A, Murasawa A & Yoshie H (2013). Periodontal treatment decreases levels of antibodies to *porphyromonasgingivalis* and citrulline in patients with rheumatoid arthritis and periodontitis. *Journal of Periodontology*, 84(12): e74–e84.
- Ortiz P, Bissada N, Palomo L, Han Y, Al-Zahrani M & Panneerselvam A ym. (2009). Periodontal Therapy Reduces the Severity of Active Rheumatoid Arthritis in Patients Treated With or Without Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Journal of Periodontology* 80: 535-540.
- Ospelt C, Reedquist KA, Gay S, Tak PP (2011). Inflammatory memories: is epigenetics the missing link to persistent stromal cell activation in rheumatoid arthritis? *Autoimmunity Reviews* 10: 519–524.
- Persson G R (2012). Rheumatoid arthritis and periodontitis – inflammatory and infectious connections. Review of the literature. *Journal of Oral Microbiology* 4 <https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.3402/jom.v4i0.11829> Luettu 23.9.2020.

- Pinho M, Oliveira RD, Novaes AB, Jr & Voltarelli JC (2009). Relationship between periodontitis and rheumatoid arthritis and the effect of non-surgical periodontal treatment. *Brazilian dental journal* 20(5): 355–364.
- Pischon N, Heng N, Bernimoulin JP, Kleber B, Willich S, Pischon T (2007). Obesity, inflammation, and periodontal disease. *Journal of Dental Research* 86: 400–409.
- Pischon N, Pischon T, Kröger J, Gülmez E, Kleber BM & Bernimoulin JP ym. (2008). Association among rheumatoid arthritis, oral hygiene, and periodontitis. *Journal of Periodontology* 79: 979–986.
- Prevoo M. L. L., Van'T Hof M. A., Kuper H. H., Van Leeuwen M. A., Van De Putte L. B. A. & Van Riel P. L. C. M. (1995). Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 38: 44–48.
- Quirke AM, Lugli EB, Wegner N, Hamilton BC, Charles P & Chowdhury M ym. (2014). Heightened immune response to autocitrullinated *Porphyromonas gingivalis* peptidylarginine deiminase: a potential mechanism for breaching immunologic tolerance in rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 73(1): 263–269.
- Ranade SB & Doiphode S (2012). Is there a relationship between periodontitis and rheumatoid arthritis?. *Journal of Indian Society of Periodontology* 16(1): 22–27.
- Reynolds MA, Kao RT, Camargo PM, Caton JG, Clem DS & Fiorellini JP ym. (2015). Periodontal regeneration - intrabony defects: a consensus report from the AAP Regeneration Workshop. *Journal of Periodontology* 86(2): 105–107.
- van Riel P. L. & Renskers L. (2016). The Disease Activity Score (DAS) and the Disease Activity Score using 28 joint counts (DAS28) in the management of rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology* 34: S40–S44.
- Ribeiro J, Leão A, & Novaes AB (2005). Periodontal infection as a possible severity factor for rheumatoid arthritis. *Journal of clinical periodontology* 32(4): 412–416.
- Rodríguez-Rodríguez L, Lamas JR, Varadé J, Tornero-Esteban P, Abasolo L, de la Concha EG ym. (2011). Combined influence of genetic and environmental factors in age of rheumatoid arthritis onset. *Rheumatology International* 32: 3097–3102.
- Roman-Torres CV, Neto JS, Souza MA, Schwartz-Filho HO, Brandt WC & Diniz RE (2015). An Evaluation of Non-Surgical Periodontal Therapy in Patients with Rheumatoid Arthritis. *The open dentistry journal* 9: 150–153.
- Sanz M, Beighton D, Curtis MA, Cury JA, Dige I & Dommisch H ym. (2017). Role of microbial biofilms in the maintenance of oral health and in the development of dental caries and periodontal diseases. Consensus report of group 1 of the joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology* 44(18): 5–11.
- Shi J, Knevel R, Suwannalai P, van der Linden MP, Janssen GM & van Veelen PA ym. (2011). Autoantibodies recognizing carbamylated proteins are present in sera

of patients with rheumatoid arthritis and predict joint damage. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 108(42): 17372–17377.

- Shimada A, Kobayashi T, Ito S, Okada M, Murasawa A, Nakazono K ym. (2016). Expression of anti-*Porphyromonas gingivalis* peptidylarginine deiminase immunoglobulin G and peptidylarginine deiminase-4 in patients with rheumatoid arthritis and periodontitis. *Journal of periodontal research*, 51(1): 103–111.
- Silman AJ, Newman J, MacGregor AJ (1996). Cigarette smoking increases the risk of rheumatoid arthritis. Results from a nationwide study of disease-discordant twins. *Arthritis & Rheumatology* 39: 732-735.
- Silvestre, F. J., Silvestre-Rangil, J., Bagán, L., & Bagán, J. V. (2016). Effect of nonsurgical periodontal treatment in patients with periodontitis and rheumatoid arthritis: A systematic review. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*, 21(3): e349–e354. <https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.4317/medoral.20974> Luettu 15.9.2020.
- Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, Vaysbrot E ym. (2016) 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatology* 68: 1–26.
- Smolen JC, Aletaha D, McInnes IB (2016). Rheumatoid arthritis. *Lancet*, 388: 2023-2038.
- Soós L, Szekanez Z, Szabó Z, Fekete A, Zeher M & Horváth IF ym. (2007). Clinical evaluation of anti-mutated citrullinated vimentin by ELISA in rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology* 34(8): 1658–1663.
- Sur Chowdhury C, Giaglis S, Walker UA, Buser A, Hahn S & Hasler P (2014) Enhanced neutrophil extracellular trap generation in rheumatoid arthritis: analysis of underlying signal transduction pathways and potential diagnostic utility. *Arthritis research & therapy* 16(3): R122. <https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.1186/ar4579> Luettu 23.9.2020.
- Szodoray P, Szabo Z, Kapitany A, Gyetvai A, Lakos G & Szanto S ym. (2010). Anticitrullinated protein/peptide autoantibodies in association with genetic and environmental factors as indicators of disease outcome in rheumatoid arthritis. *Autoimmunity Reviews* 9:140–143.
- Viatte S, Plant D, Han B ym. (2015). Association of HLA-DRB1 haplotypes with rheumatoid arthritis severity, mortality, and treatment response. *Journal of the American Medical Association* 313:1645-1656.
- van Vollenhoven RF (2009). Sex differences in rheumatoid arthritis: More than meets the eye. *BMC Medicine* 7:12.
- Vossenaar E R, van Venrooij W J (2004). Citrullinated proteins: sparks that may ignite the fire in rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy* 6:107-111.
- Yang NY, Wang CY, Chyuan IT, Wu KJ, Tu YK & Chang CW ym. (2018). Significant association of rheumatoid arthritis-related inflammatory markers with non-surgical periodontal therapy. *Journal of the Formosan Medical Association* 117(11): 1003-1010.

- Youinou P, Pers JO, Gershwin ME, Shoenfeld Y (2010). Geo-epidemiology and autoimmunity. *Journal of Autoimmunity* 34: J163-J167.
- Zhao X, Liu Z, Shu D, Xiong Y, He M, Xu S ym. (2018). Association of Periodontitis with Rheumatoid Arthritis and the Effect of Non-Surgical Periodontal Treatment on Disease Activity in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Medical Science Monitor* 24: 5802-5810.