

E-PILLERIT JA PARODONTIITTI

Reunanen, Sonja
Syventävien opintojen tutkielma
Hammaslääketieteen tutkinto-ohjelma
Lääketieteellinen tiedekunta
Oulun yliopisto
Huhtikuu 2023
HLT Antti Tiisanoja

TIIVISTELMÄ

Reunanen, Sonja: E-pillerit ja parodontiitti
Syventävien opintojen tutkielma: 28 sivua

Parodontiitti on krooninen tulehdussairaus, joka kehittyy ien- ja parodontaalikudoksissa vasteena bakteereille. Sille on ominaista parodontaalikudosten tuhoutuminen, mikä ilmenee kliinisesti kiinnityskatona, syventyneinä ientaskuina, ienverenvuotona ja radiologisesti havaittavana alveoliluukatona. Parodontiitti johtuu vuorovaikutuksesta subgingivaalisen biofilmin ja isännän immuno-inflammatoristen vasteiden välillä, ja sitä edeltää gingiviitti.

Erilaisia ehkäisytabletteja ovat yhdistelmäehkäisytabletit ja minipillerit. Yhdistelmäehkäisytabletit sisältävät progestiinia ja etinyyliestradiolia tai estradiolivaleraattia, kun taas minipillerit sisältävät ainoastaan progestiinia. Ensimmäinen ehkäisytabletti tuli markkinoille vuonna 1960. Alkuperäinen estrogeeniannos oli e-tabletissa hyvin korkea, ja valmisteella oli paljon sivuvaikutuksia, minkä vuoksi valmisteiden hormonipitoisuuksia on vuosien myötä laskettu merkittävästi.

Tässä kirjallisuuskatsauksessa perehdyttiin artikkeleihin, jotka käsittelevät nykyisten matalahormonisten e-tablettien ja parodontiitin välistä mahdollista yhteyttä. Tuoreemmissa tutkimuksissa saadut tulokset olivat jonkin verran ristiriitaisia. Useissa tutkimuksissa päädyttiin johtopäätökseen, ettei nykyisten e-tablettien käyttö ole yhteydessä parodontaalisairauksiin. Joissain tutkimuksissa e-tablettien käyttäjillä raportoitiin kuitenkin olevan enemmän syventyneitä tai syvempiä ientaskuja, vakavampaa kiinnityskatota, enemmän ienverenvuotoa tai enemmän gingiviittiä. Lisäksi osassa tutkimuksissa havaittiin e-tablettien käytön keston korreloivan parodontiitin vakavuuden kanssa. Vanhemman polven e-tabletteja käsitelleissä tutkimuksissa käyttäjillä on raportoitu ienliikakasvua, voimakasta ientulehdusta sekä kiinnityskatota. Näiden tutkimusten aikaan valmisteiden sisältämät hormonipitoisuudet olivat kuitenkin merkittävästi suurempia kuin nykyään. Tuoreempien tutkimusten ristiriitaisten tulosten vuoksi nykyisten e-tablettien käytön ja parodontaalisairauksien välistä yhteyttä ei voi täysin poissulkea, joten aiheesta tarvitaan edelleen lisää laadukkaita tutkimuksia. Nykyisten e-tablettien käytön mahdollinen haitallinen vaikutus parodontiumiin ei kuitenkaan matalampien hormonipitoisuuksien vuoksi ole enää yhtä voimakas kuin vanhemman polven valmisteilla.

Avainsanat: e-pillerit, gingiviitti, parodontiitti

SISÄLLYSLUETTELO

SISÄLLYSLUETTELO	3
1 JOHDANTO	4
2 PARODONTIITTI	5
2.1 Määritelmä	5
2.2 Prevalenssi	5
2.3 Patogeneesi	6
3 E-PILLERIT	9
3.1 Yleisesti	9
3.2 Historia.....	10
3.3 Käytön yleisyys.....	10
3.4 Kuukautiskierto ja hormonaalinen vaihtelu	11
3.5 Vaikutusmekanismi	12
3.5.1 Yhdistelmäehkäisytabletit.....	12
3.5.2 Minipillerit.....	12
3.6 Ehkäisytableteissa käytettyjen hormonien farmakokinetiikka.....	12
3.6.1 Estrogeenikomponentit.....	12
3.6.2 Progesteronijohdannaiset.....	13
3.7 Haittavaikutukset	14
4 E-PILLERIT JA PARODONTIITTI.....	15
4.1 Tuloksia vanhemman polven ehkäisyvalmisteista.....	15
4.2 E-tablettien yhteys parodontiittiin	16
4.3 Mahdollisia vaikutusmekanismeja.....	23
5 POHDINTA.....	25
LÄHDELUETTELO	27

1 JOHDANTO

Bakteeriplakki on gingiviitin tärkein etiologinen tekijä (Newman ym. 2019). Vaikka plakki sekä käynnistää että ylläpitää inflammatorista vastetta, aiheutuu suurin osa parodontiitin kudostuhosta isännän vasteesta, johon vaikuttavat geneettiset tekijät, ympäristötekijät ja hankitut riskitekijät, kuten tupakointi. Parodontium on esimerkiksi estrogeenin, progesteronin ja androgeenien kohdekudos, ja sukupuolihormonien on esitetty olevan tärkeitä modifioivia tekijöitä, jotka voivat vaikuttaa parodontaalisairauksien patogeneesiin (Mascarenhas ym. 2003). Tutkimuksissa on osoitettu, että muutokset parodontiumin tilassa voivat olla yhteydessä sukupuolihormonien tasojen vaihteluihin. Sukupuolihormonien vaikutus voidaan kuitenkin minimoida hyvällä plakkikontrollilla.

Parodontaalikudoksissa voi ilmetä biologisia muutoksia esimerkiksi puberteetin, kuukautiskierron, raskauden, menopaussin sekä ehkäisytablettien käytön aikana (Mascarenhas ym. 2003). Raskauden aikana tapahtuu suuria endokriinisiä muutoksia progesteroni- ja estrogeenitasojen noustessa huomattavasti verrattuna niiden tasoihin kuukautiskierron aikana. Plasman hormonitasojen pitkäaikaisella nousulla onkin koko raskausajan merkittäviä vaikutuksia parodontiumiin (Mariotti & Mawhinney 2013). Tutkimuksissa on havaittu, että gingiviitin prevalenssi ja vakavuus ovat merkittävästi suuremmat raskausaikana verrattuna synnytyksen jälkeiseen aikaan riippumatta plakin määrästä. Hormonaalisilla ehkäisyvalmisteilla taas luodaan raskautta stimuloiva tila, jolloin ovulaatio saadaan estettyä (Mascarenhas ym. 2003).

Varhaiset ehkäisytabletit sisälsivät suuremmat sukupuolihormonien pitoisuudet verrattuna nykyisiin valmisteisiin, ja varhaiset kliiniset tutkimukset koskien ienten tilaa e-pillereiden käyttäjillä toteutettiin naisilla, jotka käyttivät näitä hormonipitoisuuksiltaan suuria valmisteita (Mariotti & Mawhinney 2013). Näissä tutkimuksissa e-pillereiden käyttäjillä raportoitiin ienliikakasvua, voimakasta ientulehdusta sekä kiinnityskatoa. Nykyisten ehkäisytablettien estrogeeni- ja progestiinipitoisuudet ovat kuitenkin matalat, eikä e-pillereiden käyttöä enää pidetä yleisesti riskitekijänä gingiviitille tai parodontiitille. Tämän kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena on koota yhteen tutkimuksia, jotka käsittelevät nykyisten matalahormonisten e-pillereiden yhteyttä parodontaalisairauksiin.

2 PARODONTIITTI

2.1 Määritelmä

Parodontiitti on krooninen monitekijäinen tulehdussairaus, johon liittyy plakin dysbioottinen biofilmi, ja jolle on ominaista hammasta tukevien rakenteiden progressiivinen tuhoutuminen (Papapanou ym. 2018). Sen ominaispiirteenä on parodontaalikudoksen menetys, joka ilmenee kliinisenä kiinnityskatona ja radiologisesti havaittavana alveoliluukatona, syventyneinä ientaskuina ja ienverenvuotona. Parodontiitti diagnosoidaan, kun ainakin kahdessa ei-vierekkäisessä hampaassa havaitaan kiinnityskatona, ≥ 4 mm syvyinen ientasku, ienverenvuotoa ientaskujen mittauksen yhteydessä sekä radiologisesti luukatona (Parodontiitti: Käypä hoito -suositus, 2019).

Plakkiärsytyksestä johtuva gingiviitti on yleisin iensairauden muoto (Newman ym. 2019). Gingiviitti eroaa parodontiitista siten, että siinä tulehtunut alue rajoittuu ikeneen, eikä siihen liity progressiivista kiinnityskatona. Gingiviitti diagnosoidaan, kun ienverenvuotoa havaitaan ientaskujen mittauksen yhteydessä ≥ 10 %:lla pinnoista (Trombelli ym. 2018). Gingiviitti on paikallinen, kun BOP on ≤ 30 % ja yleistynyt, kun BOP on > 30 %.

2.2 Prevalenssi

Eken ym. (2018) mukaan arviolta 42 % hampaallisista 30 vuotta täyttäneistä yhdysvaltalaisista sairastaa parodontiittia, ja 7,8 %:lla parodontiitti luokitellaan vaikeaksi. Lievän ja keskivaikean parodontiitin prevalenssi lisääntyy iän myötä.

Terveys 2000 -tutkimuksessa todettiin ientulehdus 74 %:lla suomalaisista (Suominen-Taipale ym. 2004). Samassa tutkimuksessa parodontiitin esiintyvyys hampaallisilla ≥ 30 -vuotiailla suomalaisilla oli 64 %, kun määritelmänä oli ainakin yksi hammas, jossa ilmeni ≥ 4 mm syvyinen ientasku. Naisilla esiintyvyys oli 57 % ja miehillä 72 %. Tutkituista 21 %:lla oli ainakin yksi hammas, jonka ientaskun syvyys oli ≥ 6 mm. Syviä ientaskuja oli naisista 16 %:lla ja miehistä 26 %:lla. 30–34-vuotiailla naisilla parodontiitin esiintyvyys oli 40 %.

Terveys 2011 -tutkimuksessa todettiin parodontaalisairauksien olevan edelleen suomalaisilla hyvin yleisiä (Koskinen ym. 2012).

2.3 Patogeneesi

Parodontiitti johtuu subgingivaalisen biofilmin ja isännän immuno-inflammatoristen tapahtumien välisestä monimutkaisesta vuorovaikutuksesta, joka kehittyy ien- ja parodontaalikudoksissa vasteena bakteereille. Inflammatoriset muutokset saavat aikaan parodontaaliligamentin säikeiden hajoamisen ja alveoliluun resorption, mikä johtaa kliiniseen kiinnityskatoon. Immuno-inflammatorisen vasteen aikaansaama kudostuho ilmenee kliinisesti parodontiittina, jota edeltää gingiviitti. Kaikki gingiviitit eivät kuitenkaan etene parodontiitiksi, sillä yksilöiden alttius sairastua parodontiittiin vaihtelee. (Newman ym. 2019)

Parodontiitin patogeenisissä osallisina olevat molekyylit voidaan jakaa kahteen ryhmään: mikrobien virulenssi- ja isännän immuno-inflammatorisesta vasteesta johtuviin tekijöihin. Subgingivaalinen biofilmi käynnistää ja ylläpitää inflammatorisia vasteita ien- ja parodontaalikudoksissa. Subgingivaalisten bakteerien ensisijainen merkitys patogeenisissä on immuno-inflammatoristen vasteiden aktivoiminen. Näiden vasteiden myötä aiheutuu kudostuhoa, joka voi olla hyödyllistä parodontaalisten taskujen bakteereille toimimalla niille ravinnelähteenä. Lisäksi subgingivaalinen biofilmi osallistuu kudostuhoon suoraan vapauttamalla kudoksille haitallisia aineita. Suurin osa kudostuhosta johtuu kuitenkin isännän inflammatorisista prosesseista. (Newman ym. 2019)

Lipopolysakkaridit (LPS) ovat gramnegatiivisten bakteerien ulkokalvolla olevia suuria molekyyliä, jotka käyttäytyvät endotoksiinien tavoin ja saavat isännässä aikaan voimakkaan immuunivasteen. LPS-molekyyleillä on keskeinen merkitys inflammatoristen vasteiden käynnistämisessä ja ylläpitämisessä gingivaali- ja parodontaalikudoksissa. Solun pinnan Toll-like reseptori 4 (TLR-4) tunnistaa LPS:n, mikä johtaa lopulta lisääntyneeseen sytokiini tuotantoon sekä immuunisolujen, kuten dendriittisolujen erilaistumiseen. (Newman ym. 2019)

Plakkibakteerit tuottavat metabolisia jätteitä, jotka aiheuttavat suoraan kudostuhoa. Niitä ovat esimerkiksi ammoniakki, rikkivety ja lyhytketjuiset karboksyylihapot. Näitä happoja löytyy ientaskunesteestä, ja parodontiitin vaikeusasteen kasvaessa niiden konsentraatiot suurenevat. Lisäksi plakkibakteerit tuottavat proteaaseja, jotka pystyvät hajottamaan parodontiumin rakenneproteiineja, kuten kollageenia, elastiinia ja fibronektiiniä. Proteiinien hajoamistuotteista saadaan bakteereille ravintoaineita. Lisäksi esimerkiksi *P. gingivalis* tuottaa kahdenlaisia gingipaineiksi kutsuttuja kysteiiniproteaaseja, joilla on yhteys parodontiitin patogeneesiin. Ne muokkaavat immuunivastetta lisäten kudostuhoa sekä joko lisäävät tai vähentävät sytokiiniieritystä. (Newman ym. 2019)

Isännän parodontaalikudoksissa kehittyvät immuno-inflammatoriset prosessit on tarkoitettu suojelemaan subgingivaalisen biofilmin läsnäolon pitkäaikaiselta ärsytykseltä. Ne voivat kuitenkin aiheuttaa merkittävää kudostuhoa, joka aiheuttaa parodontiitin kliiniset merkit ja oireet. (Newman ym. 2019)

Sytokiineilla on inflammaatiossa perustavanlaatuisen merkitys, ja ne ovat parodontiitissa keskeisiä tulehdusvälittäjäaineita. Ne sitoutuvat kohdesolun pinnan spesifisiin reseptoreihin käynnistäen intrasellulaarisia signaalikaskadeja, mikä saa aikaan kohdesolun proteiinituotannon. Sytokiineja tuottavat lukuisat solut, kuten neutrofiilit, makrofagit ja lymfosyytit sekä parodontiumin soluista esimerkiksi fibroblastit ja epiteelisolut. Sytokiinit ovat keskeisessä asemassa immuno-inflammatoristen vasteiden säätelyssä ja infektioita vastaan taistelussa. Pitkittynyt ja liiallinen sytokiini- ja muiden tulehdusvälittäjäaineiden tuotanto parodontiumissa johtaa kudostuhoon. Sytokiinit aktivoivat fibroblasteja ja osteoklasteja tuottamaan proteolyttisiä entsyymejä, kuten matriksimetalloproteinaaseja (MMP) mikä johtaa sidekudoksen ja alveoliluun tuhoutumiseen. (Newman ym. 2019)

Interleukiini-1 β (IL-1 β) on keskeinen proinflammatorinen sytokiini. Se indusoi muiden inflammatorisiin muutoksiin ja kudostuhoon osallisina olevien välittäjäaineiden, kuten PGE2:n synteesiä ja eritystä. IL-1 β :n konsentraatio ientaskunesteessä kasvaa alueilla, joilla on gingiviittiä ja parodontiittiä, ja IL-1 β :n kudostasot korreloivat parodontiitin kliinisen vaikeusasteen kanssa. Sillä onkin keskeinen osa parodontiitin patogeneesissä. (Newman ym. 2019)

Tuumorinekroositekijä-alfa (TNF- α) on keskeinen tulehdusvälittäjäaine parodontiitissa. Sillä on olennainen osa immuunivasteissa, ja se lisää neutrofiilien aktiivisuutta sekä välittää solujen ja kudosten uusiutumista indusoimalla MMP-eritystä. TNF- α stimuloi osteoklastien kehittymistä ja rajoittaa kudosten uusiutumista indusoimalla apoptoosia fibroblasteissa. Sitä eritetään erityisesti vasteena bakteerien LPS:lle. Sen tasot ientaskunesteessä kasvavat ientulehduksen kehittyessä. (Newman ym. 2019)

Prostaglandiinit ovat ryhmä lipidiyhdisteitä, jotka syntyvät useimpien solujen solukalvolla olevasta arakidonihaposta. Kun arakidonihappo metaboloituu syklo-oksigenaasi 1:n ja 2:n (COX-1 ja COX-2) toimesta, syntyy prostanoideja, joihin prostaglandiinit kuuluvat. Prostaglandiinit ovat tärkeitä tulehdusvälittäjäaineita. Prostaglandiini E2 (PGE2) aiheuttaa vasodilataatiota ja indusoi eri solutyypien sytokiinituotantoa. IL-1 β , TNF- α ja bakteerien LPS säätelevät COX-2:ta, mikä johtaa PGE2:n tuotannon lisääntymiseen tulehtuneissa kudoksissa. Monet solutyypit tuottavat PGE2:ta, parodontiumissa erityisesti makrofagit ja fibroblastit. PGE2 aiheuttaa MMP-induktiota ja luun resorptiota osteoklastien toimesta. Sillä on siten merkittävä osa parodontiitin kudostuhossa. (Newman ym. 2019)

Matriksimetalloproteinaasit (MMP:t) ovat proteolyyttisiä entsyymejä, jotka hajottavat ekstrasellulaarisia matriksimolekyylejä, kuten kollageenia, gelatiinia ja elastiinia. Monet eri solutyypit tuottavat niitä. MMP:t eritetään latentissa muodossa, ja proteaasit, kuten neutrofiilien tuottama katepsiini G aktivoivat niitä. MMP:ejä voidaan inhiboida proteinaasi-inhibiittoreilla, joilla on anti-inflammatorisia ominaisuuksia. Parodontiitissa tärkein kudoksissa oleva metalloproteinaasien inhibiittori on TIMP-1. Parodontiitille keskeisiä matriksimetalloproteinaaseja ovat MMP-8 ja MMP-9, joita neutrofiilit tuottavat vaeltaessaan parodontaalikudosten läpi. Ne hajottavat tehokkaasti tyypin 1 kollageenia, joka on yleisin kollageenityyppi parodontaaliligamentissa. (Newman ym. 2019)

3 E-PILLERIT

3.1 Yleisesti

Yhdistelmäehkäisytabletit sisältävät progestiini johdannaisia ja estrogeenia, jonka annos on nykyään yleisesti 20 µg tai 30 µg etinyyliestradiolia, estradiolia tai estetrolia. Ne jaetaan neljään polveen sisältämänsä progestiinin perusteella. Ensimmäisen polven e-tabletit 1960-luvulla sisälsivät etinyyliestradiolia ≥ 50 µg ja noretisteronijohdannaisia progestiineina. 1970-luvulla käyttöön otettujen toisen polven e-tablettien etinyyliestradioliannos oli pienempi, 35 µg, ja progestiineina oli levonorgestreeli, norgestimaatti tai noretisteroni, joiden syklikontrolli oli parempi. Toisen polven e-tablettien progestiineilla oli voimakas androgeeni vaikutus, mikä aiheutti ihon rasvoittumista. 1980-luvulla otettiin käyttöön kolmannen polven e-tabletit, jotka sisälsivät desogestreelia ja gestodeenia. Niillä on aknea vähentävä vaikutus, mutta ne lisäävät laskimotukosriskiä. Neljännen polven e-tabletit otettiin käyttöön 2000-luvulla, ja niissä progestiineina on drospirenoni, nomegestroliasetaatti tai dienogesti. Näillä progestiineilla on antiandrogeeni- ja antimineralekortikoidi vaikutus, ja valmisteet vähentävät aknea. (Ruskoaho ym. 2023)

Yhdistelmäehkäisyvalmisteilla saadaan vähennettyä ei-toivottuja ja kohdunulkoisia raskauksia. Pearlina luvulla ilmoitetaan, kuinka monta naista sadasta tulee raskaaksi vuoden käytön aikana, ja 20 µg tai 30 µg etinyyliestradiolia sisältäville yhdistelmäehkäisyvalmisteille luku on 0,0–1,26. Minipillereille luku on vastaavasti 0,14. Yhdistelmäehkäisyvalmisteilla on myös muita hyötyvaikutuksia, kuten vuotojen säännöllistyminen ja niukkeneminen sekä kuukautiskipujen ja endometriosioireilun väheneminen. Lisäksi niillä voidaan siirtää kuukautisia ja vähentää aknea. (Ruskoaho ym. 2023)

Vasta-aiheita yhdistelmäehkäisytablettien käytölle ovat esimerkiksi sairastettu laskimo- tai valtimoveritulppa tai niiden riskitekijät, yli 35 vuoden ikä ja tupakointi sekä aurallinen migreeni. Minipillert sopivat yleisesti naisille, jotka eivät voi käyttää yhdistelmävalmisteita. (Ruskoaho ym. 2023)

3.2 Historia

Menetelmät raskauden ehkäisemiseksi parantuivat huomattavasti 1900-luvulla (Christin-Maitre 2013). Hormonaalisen ehkäisyn keksimisen takana olivat yhdysvaltalaiset Margaret Sanger, Katharine McCormick ja Gregory Pincus. Sairaanhoitajana toiminut Sanger puhui luotettavan, turvallisen ja tehokkaan ehkäisyn puolesta (Preshaw 2013). Hän perusti American Birth Control League -järjestön, josta myöhemmin tuli Planned Parenthood (Christin-Maitre 2013). Sanger tapasi varakkaan McCormickin, joka oli myös kiinnostunut naisten oikeuksista, ja McCormick rahoittikin ehkäisytablettien keksijänä pidetyn Pincuksen tutkimusta. Vuonna 1951 Pincus havaitsi, että progesteroni inhiboi ovulaatiota (Preshaw 2013). Kliiniset ihmiskokeet alkoivat vuonna 1956 Puerto Ricossa yhteistyössä harvardilaisen gynekologin John Rockin kanssa.

Vuonna 1960 Food and Drug Administration (FDA) hyväksyi ensimmäisen ehkäisytablettien, joka oli Searlen valmistama (Preshaw 2013). Ensimmäinen yhdistelmäehkäisytabletti oli nimeltään Enovid, ja se sisälsi 150 µg mestranolia ja 9,85 mg noretynodreeliä (Christin-Maitre 2013). Ensimmäisissä kliinisissä kokeissa Enovidin saavuttama ehkäisytehokkuus oli 100 %. Alkuperäinen estrogeeniannos e-tabletissa oli kuitenkin hyvin korkea, ja valmisteella oli monia sivuvaikutuksia, kuten pahoinvointi, huimaus, päänsäryt, vatsakivut ja oksentelu. Enovidin hormonipitoisuuksia laskettiin siten, että se sisälsi 75 µg mestranolia ja 5 mg noretynodreeliä. Tästä huolimatta vuonna 1961 Lancet raportoi e-tabletteja käyttäneen naisen kuolleen tromboosiin, ja alle vuodessa FDA:lle oli raportoitu 26 ehkäisytablettien käyttäjän saaneen tromboemolian, joista kuusi oli johtanut kuolemaan.

Vuosien myötä ehkäisytabletteja on kehitetty laskemalla asteittain niiden estrogeenipitoisuutta sekä ottamalla käyttöön uusia progestiineja. Lisäksi on kehitetty kaksi-, kolmi- ja nelivaiheisia e-tabletteja sekä vaihtoehtoisia, esimerkiksi vaginaalisia tai transdermaalisia annostelutapoja. (Christin-Maitre 2013)

3.3 Käytön yleisyys

Yhdysvaltalaisista 15–49-vuotiaista naisista 65,3 % käytti ehkäisyä vuosina 2017–2019 (Daniels & Abma 2020). Ehkäisytabletteja käytti naisista 14,0 %. Käyttäjien ikääntyessä

käytön yleisyys väheni: 20–29-vuotiailla naisilla käytön prevalenssi oli 21,6 % ja 30–39-vuotiailla 10,9 %. Maailmanlaajuisesti yli 100 miljoonaa naista käyttää yhdistelmäehkäisytabletteja (Christin-Maitre 2013).

3.4 Kuukautiskierto ja hormonaalinen vaihtelu

Kuukautiskierron säätelyssä hypotalamus-aivolisäke-munasarja-akselin toiminnalla on merkittävä rooli (Tapanainen ym. 2019). Kuukautiskierto lasketaan alkavaksi kuukautisvuodon ensimmäisestä päivästä, ja sen keskimääräinen pituus on 28 vuorokautta. Gonadotropiineja vapauttava hormoni (GnRH) erittyy hypotalamuksesta saaden aikaan follikkulia stimuloivan hormonin (FSH:n) ja luteinisoivan hormonin (LH:n) erityksen aivolisäkkeen etulohkosta (Ruskoaho ym. 2023).

FSH saa aikaan munarakkuloiden kehittymisen munasarjoissa kuukautiskierron alkuvaiheessa. Yksi munarakkula valikoituu dominoivaksi kehittyen preovulatoriseksi rakkulaksi, joita kehittyy yleensä ainoastaan yksi. Muut munarakkulat sen sijaan surkastuvat. Dominoiva munarakkula erittää enemmän estrogeenia, erityisesti estradiolia, ja se on muita munarakkuloita suurempi. Sen estrogeenisynteesin lisääntyessä FSH-eritys lopulta vähenee negatiivisen palautesäätelyn kautta. Tämän myötä muiden munarakkuloiden kasvu lakkaa. (Tapanainen ym. 2019)

Sen sijaan LH-eritykseen estrogeeni aiheuttaa positiivisen palautevaikutuksen, joka johtaa kierron puolivälissä LH:n erityksen voimakkaaseen tilapäiseen nousuun. LH-erityspiikin jälkeen tapahtuu ovulaatio eli munasolun irtoaminen. Puhjennesta munarakkulasta syntyy ovulaation jälkeen keltarauhanen, joka toimii 14 ± 2 vuorokautta. Keltarauhasvaiheelle on tyypillistä voimakas progesteronin erityks, ja LH vaikuttaa keltarauhasen toimintaan ja eritykseen. Mikäli raskaus ei ala, tapahtuu luteolyysi ja keltarauhanen muuttuu avaskulaariseksi arveksi. Myös keltarauhasen progesteronituotanto vähenee voimakkaasti. (Tapanainen ym. 2019)

3.5 Vaikutusmekanismi

3.5.1 Yhdistelmäehkäisytabletit

Yhdistelmäehkäisytabletit sisältävät sekä progestiinia että etinyyliestradiolia tai estradiolivaleraattia, ja niillä on useita eri vaikutuskohtia. Ne estävät aivolisäkkeen FSH:n eritystä negatiivisen palautevaikutuksen kautta, minkä myötä follikkelin kypsyminen ja ovulaatio estyvät. Suuriannoksisia tabletteja käytettäessä myös LH:n erityksen huippupitoisuus joko häviää tai pienenee syklin puolivälissä. Lisäksi yhdistelmäehkäisytabletit muuttavat kohdun kaulakanavan liman siittiöitä läpäisemättömäksi ja ohentavat kohdun limakalvoa. (Ruskoaho ym. 2023)

3.5.2 Minipillerit

Minipillerit sisältävät vain progestiinia. Käytettyjä progestiinijohdannaisia ovat levonorgestreeli, desogestreeli, noretisteroni ja drospirenonia. Minipillerit ehkäisevät raskautta muuttamalla kohdun kaulakanavan liman sitkeäksi ja siittiöitä vähemmän läpäiseväksi. Ovulaation minipillerit estävät joko vaihtelevasti tai kokonaan keskisyklin LH:n huippupitoisuuden jäädessä pois. Progestiinit ohentavat kohdun limakalvoa ja muuttavat myös munanjohtimien värekarvatoimintaa. (Ruskoaho ym. 2023)

3.6 Ehkäisytableteissa käytettyjen hormonien farmakokinetiikka

3.6.1 Estrogeenikomponentit

Etinyyliestradioli (EE) on yhdistelmäehkäisytabletteiden perinteinen estrogeenikomponentti (Ruskoaho ym. 2023). Se imeytyy suun kautta annettuna hyvin, mutta biologinen hyötöosuus on EE:lla suolen limakalvon ja maksan ensikierron metabolian myötä vain noin 50 %. Etinyyliestradiolin biologinen teho on 17 β -estradioliin verrattuna merkittävästi voimakkaampi. Tämä johtuu siitä, että EE:n 17-aseman etinyyliryhmä estää molekyylin muuttumisen estronijohdokseksi 17-estradiolidehydrogenaasin vaikutuksesta. Etinyyliestradioli sitoutuu seerumissa lähes kokonaan albumiiniin toisin kuin luonnolliset estrogeenit, jotka sitoutuvat pääasiassa sukupuolihormoneja sitoutuvaan globuliiniin

(Preshaw 2013). Etinyyliestradioli eliminoituu suurimmaksi osaksi erittymällä konjugaatteina virtsaan (Ruskoaho ym. 2023).

Estradiolivaleraatti on 17β -estradiolin esteröity muoto. Se imeytyy täydellisesti ja nopeasti hydrolysoituen suolistossa luonnolliseksi estradioliksi. Yhdistelmäehkäisyvalmisteissa estradiolivaleraatti yhdistetään dienogestiin tai nomegestroliin, joilla on voimakas endometriumvaikutus. (Ruskoaho ym. 2023)

Estetroli on ehkäisyvalmisteissa käytetty uusi luonnollinen estrogeeni, joka estää ovulaation. Sillä ei ole merkittäviä lääkeaineinteraktioita, koska se ei vaikuta maksa-, steroidi- tai lääkeainemetaboliaan. Estetroli sitoutuu seerumissa proteiineihin. (Ruskoaho ym. 2023)

3.6.2 Progesteronijohdannaiset

Progестиinit ovat progesteronireseptoreihin sitoutuvia steroideja, jotka aiheuttavat progesteronivaikutukset elimistössä. Progesteronireseptorien lisäksi ne voivat sitoutua eri affiniteeteilla myös muihin steroidireseptoreihin, joita ovat estrogeeni-, testosteroni- ja mineralokortikoidireseptorit. Kunkin progestiinin vaikutukset määräytyvät sen sitoutumisaffiniteettien perusteella. Synteettisillä progestiineilla voi olla erilaisten kemiallisten rakenteiden vuoksi anabolisia, androgeenisia, antiandrogeenisia, glukokortikoidi- tai antimineralokortikoidivaikutuksia. (Ruskoaho ym. 2023)

Suun kautta otettuna mikrokiteisessä muodossa oleva luonnollinen progesteroni imeytyy hyvin, mutta se inaktivoituu nopeasti alkureitin metabolian vuoksi. Peroraalisesti annetuilla mikrokiteisillä progesteronivalmisteilla saavutetaan kuitenkin suurina annoksina seerumissa terapeutiset pitoisuudet. Synteettisten progestiinien kemiallisen rakenteen muunnokset hidastavat niiden eliminaatiota, ja tarvittavat annokset keltarauhasvaikutusten saamiseksi ovat merkittävästi pienemmät verrattuna luonnollisiin progestiineihin. Progестиinit ovat seerumissa sitoutuneina joko albumiiniin tai sukupuolihormoneja sitovaan globuliiniin (SHBG). (Ruskoaho ym. 2023)

3.7 Haittavaikutukset

Yhdistelmäehkäisytablettien vakavat haittavaikutukset ovat harvinaisia. Yleisiä sivuvaikutuksia ovat painonnousu, nesteen kertyminen, lievä pahoinvointi, huimaus ja mielialan vaihtelut. Lisäksi ihossa voi ilmetä muutoksia, kuten aknea ja lisääntynyttä pigmentaatiota. Kun yhdistelmäehkäisytablettien käyttö lopetetaan, on kestoaltaan vaihteleva amenorrea eli kuukautisten puuttuminen mahdollista. E-tablettien käytöllä on raskauden ehkäisyyn lisäksi myös muita suotuisia vaikutuksia, kuten epäsäännöllisten kuukautisten ja raudanpuuteanemian väheneminen. (Ritter ym. 2020)

Toisen sukupolven e-tabletteilla, jotka sisältävät estrogeenia alle 50 µg, on tromboemolian riski pieni: esiintyvyys on vuodessa noin 15 per 100 000 käyttäjää. Sen sijaan tromboemolian insidenssi on 60 per 100 000 raskautta. E-tabletteita käyttämättömillä ei-raskaana olevilla insidenssi on vuodessa 5 per 100 000 käyttäjää. Tromboemolian esiintyvyys on vuodessa 25 per 100 000 käyttäjää valmisteilla, jotka sisältävät desogestreeliä tai gestodeeniä. Riski on suurin e-tablettien käyttäjillä, jotka lisäksi tupakoivat tai ovat yli 35-vuotiaita. Yleisiä tunnistettuja riskitekijöitä ovat tupakoinnin lisäksi hypertensio ja ylipaino. Pienellä osalla e-tabletteita käyttävistä naisista verenpaine nousee huomattavasti pian käytön aloittamisen jälkeen, mutta verenpaine palautuu normaaliksi, kun e-tablettien käyttö lopetetaan. (Ritter ym. 2020)

Minipillereillä kuukautishäiriöt, kuten epäsäännölliset vuodot ovat yleisiä (Ritter ym. 2020). Lisäksi ehkäisytehokkuus on vähemmän luotettava verrattuna yhdistelmäehkäisytabletteihin, jolloin jo yhden annoksen unohtuminen saattaa johtaa raskauteen. Muita minipillereiden haittavaikutuksia ovat esimerkiksi akne, hiusten ja ihon rasvoittuminen ja nesteretentio (Ruskoaho ym. 2023). Minipillereiden käyttöön ei kuitenkaan liity veritulppariskin lisääntymistä.

4 E-PILLERIT JA PARODONTIITTI

4.1 Tuloksia vanhemman polven ehkäisyvalmisteista

Lindhen & Björnin (1967) tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia naisten ienten terveydentilaa ennen säännöllistä ehkäisyvalmisteiden käyttöä sekä niiden käytön aikana 12 kuukauden ajan. Tutkimukseen otettiin mukaan 115 yleistervettä 18–35-vuotiasta naista, jotka jaettiin neljään ryhmään: A-, B-, C- ja K-ryhmiin. Ryhmien A, B ja K osallistujat eivät olleet käyttäneet mitään hormonaalista hoitoa ennen tutkimusta. Ryhmän C osallistujat olivat ennen tutkimusta vähintään 12 kuukauden ajan käyttäneet säännöllisesti e-pillereitä. Lisäksi ryhmissä A, B ja C käytettiin tutkimuksen aikana 12 kuukauden ajan gestageenivalmisteita. Ryhmän A valmiste oli Delpregnin, joka sisälsi 5 mg megestroliasettaattia ja 0,1 mg mestranolia, ja valmistetta otettiin 20 päivän ajan. Ryhmän B valmiste oli Gestadyral, joka sisälsi estrogeenia 16 päivän ajan ja progesteronia viiden päivän ajan. Jokaiselta naiselta tutkittiin ikenet mesiaalipuolelta viiden maxillan inkisiivin ja kulmahampaan kohdalta ennen tutkimuksen alkua sekä 2, 6 ja 12 kuukauden kohdalla, jolloin otettiin ientaskunestenäytteet. Lisäksi rekisteröitiin potilaiden etualueen suuhygienian taso.

Tutkimuksessaan Lindhe & Björn (1967) havaitsivat, että ryhmässä A keskimääräisen ientaskunesteen määrässä oli tilastollisesti merkitsevä ero ($p < 0,05$) ennen tutkimusta ja kuuden kuukauden kohdalla otettujen näytteiden välillä. 12 kuukauden kohdalla arvo oli edelleen sama. Myös ryhmässä B keskimääräinen ientaskunesteen määrä kasvoi siten, että ero oli suurin kuuden ja 12 kuukauden välillä. Ientaskunesteen arvojen ero ennen tutkimusta ja 12 kuukauden kohdalla otettujen näytteiden välillä oli tilastollisesti merkitsevä ($p < 0,05$). Ryhmissä C ja K (kontrolliryhmä) ei havaittu ientaskunesteen määrässä tutkimuksen aikana tilastollisesti merkittäviä eroja. Ryhmien A ja B osallistujat, joilla ientaskunesteen määrä oli alussa vähäisin, analysoitiin erikseen ryhmissä A-I ja B-I. Näissä ryhmissä ientaskunesteen määrä kasvoi tilastollisesti merkitsevästi ($p < 0,01$). Lisäksi tulehtuneiden papillojen määrä lisääntyi tutkimusvuoden aikana molemmissa ryhmissä yhteensä 18:sta 54:ään. Tutkimuksessa ei havaittu plakin määrässä eri ryhmien välillä tilastollisesti merkitseviä eroja.

Knight & Wade (1974) vertailivat tutkimuksessaan hormonaalista ehkäisyä käyttävien parodontologista statusta muita ehkäisyuotoja käyttävien statukseen. Tutkimukseen

mukaan otetut naiset olivat 17–23-vuotiaita. Tutkimusryhmään osallistuneet olivat aloittaneet hormonaalisen ehkäisyn käytön joko 17-, 18- tai 19-vuotiaana, eikä heillä ollut ollut e-pillereiden käytössä taukoja. Kontrolliryhmään otetut eivät olleet koskaan käyttäneet hormonaalista ehkäisyä. Tutkimus toteutettiin tutkimalla kuudesta hampaasta plakki-indeksi, gingivaalinen indeksi ja kiinnityskato.

Knightin & Waden (1974) tutkimuksessa havaittiin, että gingivaalinen indeksi oli e-pillereitä käyttäneiden ryhmässä hieman suurempi kontrolliryhmään verrattuna, mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä ($p > 0,05$). Plakin määrä oli hieman matalampi hormonaalisen ehkäisyn käyttäjillä, mutta ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa. Myöskään kiinnityskadon määrässä ei havaittu ryhmien välillä merkittävää eroa. Tutkimuksessa selvitettiin lisäksi e-pillereiden käytön keston yhteyttä kiinnityskadon määrään jakamalla tutkimusryhmän osallistujat e-pillereitä $\leq 1,5$ vuotta käyttäneisiin sekä pidemmän aikaa käyttäneisiin. Näiden ryhmien välillä huomattiin keskimääräisessä kiinnityskadossa tilastollisesti merkitsevä ero ($p < 0,05$). Gingivaalisissa indeksissä ja plakki-indeksissä ei havaittu eroja e-pillereitä $\leq 1,5$ vuotta käyttäneiden ja pidemmän aikaa käyttäneiden välillä.

4.2 E-pillereiden yhteys parodontiittiin

Klinger ym. (1998) tutkivat hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden vaikutuksia iensulkuksen mikrobiflooraan. Tutkimus toteutettiin tutkimalla terveiltä 20–32-vuotiailta naisilta otetut subgingivaaliset plakkinäytteet ennen ehkäisyvalmisteen aloitusta sekä 10 ja 20 päivää lääkityksen aloittamisen jälkeen. Tutkimukseen osallistuneilla naisilla oli hyvä suuhygienia, eikä heillä ollut merkkejä parodontaalisairaudesta. Käytetyt e-pillarit sisälsivät joko 0,02 mg etinyyliestradiolia ja 0,15 mg desogestreeliä (valmiste A) tai 0,03 mg etinyyliestradiolia ja 2,00 mg dienogestiä (valmiste B). Plakkinäytteet kerättiin keskimmaisista yläinkisiiveistä, ja näytteistä tutkittiin parodontopatoogeenit *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *P. intermedia*, *F. nucleatum* ja *C. rectus* sekä streptokokit.

Klingerin ym. (1998) tutkimuksessa havaittiin, että kymmenen päivää ehkäisyvalmisteen aloittamisen jälkeen anaerobisen viljelykelpoisen flooran prosenttiosuus oli merkittävästi korkeampi, eikä eri valmisteiden välillä ollut merkittäviä eroja. Lisäksi valmisteella A ensimmäisen ja kolmannen plakkinäytteen välillä keskimääräinen viljelykelpoisen *P.*

intermedian prosenttiosuus kasvoi 1,9 %:sta 10,0 %:iin, mikä oli tilastollisesti merkitsevä ero ($p < 0,05$). *P. intermedian* prosenttiosuuksissa eri näytteenottoajankohtien välillä ei ollut eroja valmistetta B käytettäessä. *P. gingivalis* ja *A. actinomycetemcomitans* ei kuitenkaan havaittu plakkinäytteissä tutkimuksen aikana. Myöskään yläinkisiivien kliinisissä parametreissa (BOP, taskusyvytydet, plakki) ei tapahtunut muutosta tutkimuksen aikana.

Bruscan ym. (2010) tutkimuksessa selvitettiin e-pillereiden käytön vaikutusta spesifisten parodontopatoogeenien esiintymiseen subgingivaalisesti. Tutkimukseen otettiin mukaan 19–40-vuotiaita naisia, jotka jaettiin kahteen ryhmään. Toisessa ryhmässä olivat e-pillereiden käyttäjät ja toisessa henkilöt, jotka eivät käyttäneet e-pillereitä. Lisäksi oli vakavimman parodontaalisen tilan sekä e-pillereiden käytön keston perusteella luotuja alaryhmiä. E-pillereiden käyttäjillä oli käytössään kolmenlaisia valmisteita, jotka sisälsivät etinyyliestradiolia sekä gestodeenia tai drospirenonia. Kaikki osallistujat olivat systeemisesti terveitä, eivätkä he olleet saaneet antibioottihoitoa tai ammattimaista puhdistusta edellisten kuuden kuukauden aikana. Tutkimukseen osallistujilta otettiin viljelyä varten kunkin sektorin syvimmästä taskusta subgingivaalinen näyte, josta tutkittiin *Candida*-lajit, *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans* ja *P. intermedia*.

Brusca ym. (2010) eivät havainneet tutkimuksessaan eri valmisteiden välillä tilastollisesti merkitseviä eroja parodontiumin terveydessä. Tutkimuksessa havaittiin kuitenkin, että e-pillereiden käyttäjillä vakavan parodontiitin prevalenssi oli kasvanut tilastollisesti merkitsevästi. Myös e-pillereiden käytön kestolla oli vaikutusta parodontiumin terveyteen. Yli kolme vuotta e-pillereitä käyttäneiden ryhmässä keskivaikean ja vaikean parodontiitin prevalenssit olivat 25 % ja 41,7 %, kun taas alle kolme vuotta käyttäneiden ryhmässä vastaavat prevalenssit olivat 20,7 % ja 17,2 %. Tutkimuksessa havaittiin lisäksi, että e-pillereiden käyttäjillä *Candida*-positiivisten viljelyiden määrä oli tilastollisesti merkitsevästi korkeampi. E-pillereiden käyttäjillä, joiden näytteestä löydettiin *P. gingivalis* tai *P. intermedia*, huomattiin tilastollisesti merkitsevä kasvu vaikean parodontiitin prevalenssissa verrattuna kontrolliryhmään. Kontrolliryhmässä kolmen parodontopatoogeenin, *P. gingivalis*in, *P. intermedian* ja *A. actinomycetemcomitans*in, prevalenssi oli matalampi verrattuna e-pillereiden käyttäjien ryhmään.

Romandini ym. (2020) selvittivät poikkileikkaustutkimuksessaan hormoneihin liittyvien tapahtumien yhteyttä parodontiitin prevalenssiin postmenopausaalisilla naisilla. Tutkimukseen otettiin mukaan 10 273 korealaisnaista. Tutkimusta varten hankittu aineisto oli peräisin Korea National Health and Nutrition Examination Survey -tutkimuksen (KNHANES) osioista IV (2007–2009), V (2010–2012) ja VI (2013–2015). Haastattelussa tutkimukseen osallistuvat vastasivat kysymyksiin koskien heidän endogeenisiä ja eksogeenisiä hormonaalisia tapahtumiaan. Tarkasteltuja endogeenisiä tapahtumia olivat mm. kuukautisten alkamisikä, vaihdevuosien alkamisikä, raskauksien, keskenmenojen ja aborttien määrä, ensisynnytysikä sekä imetyksen kesto. Tiedustellut eksogeeniset tapahtumat olivat ehkäisypillereiden käyttö ja hormonikorvaushoidon kesto. Lisäksi osallistujien parodontologinen status arvioitiin CPI-indeksin avulla. Määritelmänä parodontiitille oli $CPI \geq 3$ ja vakavalle parodontiitille $CPI = 4$. Vaikka e-pillereiden käytöllä oli taipumusta nostaa parodontiitin ja vaikean parodontiitin todennäköisyyttä, olivat tulokset tilastollisesti merkitseviä vain karkeissa malleissa, joissa parodontiitin määritelmänä oli $CPI \geq 3$.

Mullally ym. (2007) tutkivat e-pillereiden käytön ja aggressiivisen parodontiitin esiintymisen välistä suhdetta. Tutkimukseen osallistujat olivat iältään 20–35-vuotiaita naisia. Osallistujat tutkittiin parodontologin toimesta, ja kliinisessä tutkimuksessa määritettiin plakki-indeksi, ientulehdusindeksi, taskusyvytydet ja kiinnitystaso kunkin hampaan kuudella pinnalla. Lisäksi he täyttivät kyselylomakkeen koskien muun muassa e-pillereiden käyttöä. Erityisesti haluttiin selvittää pillerityypin ominaisuudet ja lääkityksen kesto. Osallistujista 42 % käytti tutkimushetkellä e-pillereitä, 42 % oli käyttänyt niitä aiemmin, ja vain 16 % ei ollut koskaan käyttänyt e-pillereitä. Kliinisen tutkimuksen jälkeen potilaat jaettiin diagnoosin perusteella kroonisen parodontiitin, paikallisen aggressiivisen parodontiitin ja yleistyneen aggressiivisen parodontiitin ryhmiin.

Mullallyn ym. (2007) tutkimuksessa havaittiin, että yleistynyttä aggressiivista parodontiittia sairastavista 60 % käytti tutkimushetkellä e-pillereitä, kun taas paikallista aggressiivista tai kroonista parodontiittia sairastavista 30 % oli e-pillereiden käyttäjiä. Lisäksi kävi ilmi, että e-pillereiden käyttäjillä oli taipumusta korkeampiin plakki-, gingiviitti- ja ienverenvuodon tasoihin, mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä. E-pillereiden käyttäjillä 26 %:ssa pinnoista taskusyvytydet olivat > 4 mm, kun taas e-pillereitä käyttämättömien ryhmässä vastaava luku oli 13 % ($p=0,004$). Tutkimushetkellä e-pillereitä käyttävillä naisilla havaittiin

tilastollisesti merkitsevästi syvempiä keskimääräisiä taskusyvyvyyksiä ($p=0,006$) ja vakavampaa keskimääräistä kiinnityskatoa ($p=0,015$) verrattuna naisiin, jotka eivät käyttäneet e-pillereitä. Mullallyn ym. (2007) mukaan e-pillereiden käyttäjillä ilmeni ienverenvuotoa useammilla pinnoilla: e-pillereitä käyttävillä BOP oli 44,0 %, kun taas e-pillereitä käyttämättömillä BOP oli 31,1 % ($p=0,017$). Ero oli siten tilastollisesti merkitsevä.

Dominguesin ym. (2012) tutkimuksessa arvioitiin nykyisten matalahormonisten yhdistelmäehkäisytablettien käytön vaikutuksia parodontaalikudoksiin. Tutkimukseen otettiin mukaan terveitä 19–35-vuotiaita naisia, jotka olivat käyttäneet yhdistelmäehkäisytabletteja tauotta ainakin yhden vuoden ajan. Kontrolliryhmä koostui samanikäisistä naisista, jotka eivät käyttäneet hormonaalista ehkäisyä. Kliinisessä tutkimuksessa selvitettiin osallistujien ientaskujen syvyydet, kliininen kiinnitystaso (CAL), sulkuksen vuotoindeksi (SBI) ja plakki-indeksi. Kliininen kiinnitystaso määriteltiin tutkimuksessa etäisyydeksi kiille-sementtirajalta ientaskun pohjaan. Nämä kliiniset parametrit määritettiin kunkin hampaan kuudelta pinnalta lukuun ottamatta plakki-indeksiä, joka määritettiin vain neljältä hampaan pinnalta.

Domingues ym. (2012) eivät havainneet ryhmien välillä tilastollisesti merkitseviä eroja kiinnitystasossa. Testiryhmän potilailla taskusyvyvydet ja sulkuksen vuotoindeksi olivat tilastollisesti merkitsevästi suuremmat verrattuna kontrolliryhmään ($p<0,0001$). Osallistujilla, jotka eivät käyttäneet yhdistelmäehkäisytabletteja, ilmeni sen sijaan suurempi plakki-indeksi kuin e-pillereitä käyttävillä ($p>0,0001$). Tutkimuksessa ei havaittu korrelaatiota e-pillereiden käytön keston tai iän ja kliinisten parodontologisten parametrien välillä.

Tilakaratne ym. (2000) selvittivät tutkimuksessaan hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden vaikutuksia parodontaalikudoksiin. Tutkimukseen otettiin mukaan maaseudulla asuvia 17–36-vuotiaita srilankalaisnaisia. Ehkäisyvalmisteiden käyttäjät jaettiin alaryhmiin käytön keston perusteella: 32 naista oli käyttänyt e-pillereitä tai progesteroni-injektioita alle 2 vuotta ja 17 naista progesteroni-injektioita 2–4 vuotta. Lisäksi kontrolliryhmän muodostivat 39 osallistujaa, jotka eivät olleet koskaan käyttäneet ehkäisyvalmisteita. Testiryhmän osallistujat olivat aloittaneet ehkäisyvalmisteiden käytön saatuaan yhden lapsen, ja myös kontrolliryhmän osallistujilla oli yksi lapsi. Tutkimuksen aikana kukaan osallistujista ei imettänyt. Tutkimuksessa käytetty Microgynon-ehkäisytabletti sisälsi 0,03 mg

etinyyliestradiolia ja 0,15 mg levonorgestreeliä. Progesteroni-injektiona käytettiin medroksiprogesteroniasetaattia sisältänyttä Depoprovera-depotvalmistetta, joka pistettiin kolmen kuukauden välein ja joka sisälsi 150 mg medroksiprogesteroniasetaattia.

Tilakarainen ym. (2000) tutkimuksessa testi- ja kontrolliryhmien osallistujilta tutkittiin kaikkien hampaiden plakkitasot, ientulehdus (gingivaalinen indeksi) ja kiinnityskato. Plakkitasot ja ientulehdus tutkittiin bukkaali-, palatinaali- ja approksimaalipinnoilta, kun taas kiinnityskato tutkittiin mesiaali- ja bukkaalipinnoilta. Ryhmien välillä ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa plakkitasoissa. Sen sijaan tutkimuksessa huomattiin, että ehkäisyvalmisteiden käyttäjien keskimääräinen gingivaalinen indeksi oli merkittävästi korkeampi verrattuna ei-käyttäjiin ehkäisyvalmisteen käytön kestosta riippumatta. Lisäksi keskimääräinen kiinnityskato oli 2–4 vuotta hormonaalisia ehkäisyvalmisteita käyttäneillä merkittävästi korkeampi kuin ei-käyttäjillä. Kontrolliryhmän ja alle 2 vuotta ehkäisyvalmisteita käyttäneiden välillä ei ollut merkittävää eroa.

Prachin ym. (2019) poikkileikkaustutkimuksen tarkoituksena oli arvioida ehkäisytablettien vaikutuksia parodontaaliterveyteen. Tutkimukseen osallistui 200 naista, jotka olivat iältään 18-vuotiaita tai vanhempia. Ryhmän A muodostivat ehkäisytablettien käyttäjät, ja ryhmään B kuuluivat naiset, jotka eivät olleet käyttäneet e-tabletteja. Osallistujilta määritettiin CPI-indeksi ja kiinnityskato. Keskimääräinen CPI-indeksi ryhmässä A oli 2,34±0,81 ja ryhmässä B 1,16±0,89. Keskimääräinen kiinnityskato ryhmässä A oli 0,28±0,45 ja ryhmässä B 0,19±0,50. Ryhmien väliset erot CPI-indeksin ja kiinnityskadon osalta olivat tilastollisesti merkitseviä ($p=0,00$). Lisäksi tutkimuksessa havaittiin tilastollisesti merkitsevä yhteys CPI:n ja e-tablettien käytön keston välillä siten, että osallistujien parodontaalinen terveys oli sitä huonompi, mitä kauemmin ehkäisytablettien käyttö oli jatkunut ($p=0,00$). Myös kiinnityskadon ja e-tablettien käytön keston välillä havaittiin tilastollisesti merkitsevä yhteys ($p=0,00$). Tutkimuksessa päädyttiinkin johtopäätökseen, että ehkäisytabletteilla on haitallisia vaikutuksia parodontaaliterveydelle.

Preshawin ym. (2001) tutkimuksessa määritettiin, voimistavatko nykyiset matalahormoniset ehkäisytabletit iensairautta muuten terveillä aikuisilla naisilla, sillä viimeisten vuosien aikana e-tablettien hormonipitoisuudet ovat pienentyneet merkittävästi. Tutkimukseen otettiin mukaan 30 systeemisesti tervettä 20–45-vuotiasta naista, jotka joko käyttivät tai eivät käyttäneet e-tabletteja. Osallistujien suun ja parodontiumin terveys oli hyvä. Vain

matalahormonisia yhdistelmäehkäisytabletteja käyttäneitä naisia otettiin mukaan tutkimukseen. Osallistujien käyttämien ehkäisytablettien estrogeenipitoisuudet olivat 20–40 µg ja progestiinipitoisuudet olivat 50–1000 µg.

Preshawin ym. (2001) prospektiivinen tutkimus kesti kolme viikkoa, ja sen tarkoituksena oli arvioida plakin vaikutuksia ientulehdukseen ehkäisytablettien käyttäjillä ja ei-käyttäjillä. Osallistujien toinen yläleuan sektoreista valittiin sattumanvaraisesti testisektoriksi vastakkaisen yläleuan sektorin toimiessa kontrollisektorina. Tutkimuksen alkaessa testi- ja kontrollisektoreiden hampaiden kuudelta pinnalta määritettiin plakki- ja gingivaalinen indeksi. Myös ientaskunesteestä kerättiin näytteet molempien sektoreiden neljältä pinnalta. Osallistujat ohjeistettiin pidättäytymään kolmen viikon ajan kaiken suuhygienian toteuttamisesta testisektorin alueella. Sen sijaan osallistujia neuvottiin jatkamaan kontrollisektorin plakkikontrollin ylläpitoa harjaamisen ja lankaamisen muodossa. Hampaiden puhdistamista varten potilaille annettiin akryylinen purentakisko, joka oli valmistettu peittämään ainoastaan testisektorin hampaat. Kiskon tarkoituksena oli estää tahaton plakin poisto testihampaiden alueelta suuhygieniakäytäntöjen toteuttamisen aikana. 14. ja 21. päivinä testi- ja kontrollisektoreilta määritettiin uudelleen plakki- ja gingivaalinen indeksi ja otettiin ientaskunestenäytteet.

Tutkimuksessaan Preshaw ym. (2001) havaitsivat, että testisektoreiden plakki ja gingiviitti lisääntyivät tilastollisesti merkitsevästi ($p < 0,001$). Kontrollisektoreilla vastaavaa nousua ei tapahtunut. Testi- ja kontrollisektoreiden plakki- tai gingivaaliseen indeksiin ei merkitsevästi vaikuttanut missään tutkimuksen vaiheessa se, käyttivätkö osallistujat ehkäisytabletteja vai eivät. Ientaskunesteen tilavuudessa tapahtui testisektoreilla tilastollisesti merkitsevä nousu ($p < 0,05$). Ehkäisytablettien käyttö tai käyttämättömyys ei vaikuttanut merkitsevästi kummallakaan sektorilla ientaskunesteen tilavuuteen missään tutkimuksen vaiheessa. Tutkimustulosten myötä tehtiin siten johtopäätös, etteivät nykyiset ehkäisytabletit vaikuta ikenen inflammatoriseen vasteeseen plakille.

Haerian-Ardakanin ym. (2010) tutkimuksessa selvitettiin nykyisten matalahormonisten ehkäisytablettien vaikutusta aikuisten naisten parodontiumiin. Tutkimukseen otettiin mukaan 17–35-vuotiaita naisia, jotka jaettiin kahteen ryhmään: e-pillereiden käyttäjiin sekä kontrolliryhmään, jonka osallistujat eivät olleet käyttäneet e-pillereitä. E-pillereitä käyttävien naisten ryhmä oli käyttänyt lääkitystä ainakin kahden vuoden ajan. E-pillereiden

käyttäjien ryhmään valittiin ainoastaan naisia, joilla oli käytössä Microgynon-valmiste, joka sisälsi 0,15 mg progestiinia ja 0,03 mg etinyyliestradiolia. Molempien ryhmien potilailta määritettiin plakkitasot ja ientulehdus. Lisäksi heiltä tutkittiin ienverenvuodot, ientaskusyvytydet ja kiinnityskato. Kaikki hampaat tutkittiin kuudelta pinnalta.

Keskimääräinen gingivaalinen indeksi (GI) Haerian-Ardakanin ym. (2010) tutkimuksessa oli e-pillereiden käyttäjien ryhmässä $1,47 \pm 0,23$ ja kontrolliryhmässä $1,07 \pm 0,20$. Ero ryhmien välillä oli tilastollisesti merkitsevä ($p < 0,0001$). Lisäksi ehkäisytablettien käyttäjien BOP oli merkitsevästi korkeampi verrattuna ei-käyttäjien ryhmään ($p < 0,0001$). Ryhmien välillä ei huomattu kuitenkaan tilastollisesti merkitsevää eroa keskimääräisissä taskusyvyyksissä, kiinnityskadossa eikä plakki-indekseissä. Tutkimustulokset tukivat siten käsitystä, jonka mukaan ehkäisytablettien käyttäjillä on enemmän ientulehdusta kuin ei-käyttäjillä. Lisäksi tulosten mukaan modernit, matalahormonisetkin e-tabletit potentoivat iensairautta.

Taichmanin & Eklundin (2005) poikkileikkaustutkimuksen tarkoituksena oli arvioida aiemmin ehdotettua yhteyttä korkeahormonisten e-pillereiden käytön ja parodontaalisaireuksien välillä (NHANES I) sekä määrittää, onko yhteys olemassa nykyisten matalahormonisten e-pillereiden ja parodontaalisaireuksien välillä (NHANES III). Käytetty aineisto oli peräisin yhdysvaltalaisväestölle tehdyistä ensimmäisestä ja kolmannelta National Health and Nutrition Examination Surveys -tutkimuksista (NHANES I ja NHANES III). NHANES I on tehty vuosina 1971–1974 ja NHANES III vuosina 1988–1994. Analyysit rajattiin siten, että niissä oli mukana 4930 (NHANES I) ja 5001 (NHANES III) 17–50-vuotiasta naista, jotka eivät olleet raskaana. Ehkäisytablettien käytön perusteella osallistujat jaettiin kolmeen kategoriaan: nykyisiin käyttäjiin, ei-nykyisiin käyttäjiin sekä heihin, jotka olivat käyttäneet e-pillereitä edellisten kuuden kuukauden aikana. Analyysihin ei kuitenkaan otettu mukaan naisia, jotka olivat käyttäneet e-pillereitä edellisten kuuden kuukauden aikana, mutta eivät NHANES-tutkimuspäivänä käyttäneet niitä.

Taichman & Eklund (2005) havaitsivat NHANES I-tutkimuksen analyysissä, että sekoittavien tekijöiden huomioimisen jälkeen nykyisten (korkeahormonisten) e-pillereiden käyttäjien ja gingiviitin välillä oli negatiivinen, suojaava yhteys, mutta se ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevä (OR=0,65; 95 % CI: 0,42–1,01). Myös NHANES III-tutkimuksen analyysistä kävi ilmi, että nykyisten (matalahormonisten) e-pillereiden käyttäjien gingiviitin prevalenssi oli hieman, mutta ei tilastollisesti merkittävästi, matalampi sen jälkeen, kun

sekoittavat tekijät oli huomioitu (OR=0,80; 95 % CI: 0,61–1,02). Nykyinen e-pillereiden käyttö oli lisäksi yhteydessä alentuneeseen parodontaalisairauden riskiin NHANES I-tutkimuksessa (OR=0,36; 95 % CI: 0,13–0,96). NHANES III-tutkimuksessa ei havaittu merkitsevää yhteyttä nykyisten käyttäjien ja parodontiitin riskin välillä (OR=0,73; 95 % CI: 0,50–1,07). Tutkimustulokset eivät siten vahvistaneet teoriaa, että aikaisemmat korkeahormoniset tai nykyiset matalahormoniset e-pillarit olisivat yhteydessä kasvaneisiin gingiviitin tai parodontiitin tasoihin.

4.3 Mahdollisia vaikutusmekanismeja

Parodontium on steroidihormonien kohdekudos. Tärkeimmät selitykset hormonitoiminnan merkitykselle parodontiumissa koskevat hormonien vaikutusta mikro-organismeihin, verenkiertoon, immuunijärjestelmään ja spesifisiin soluihin parodontiumissa. Gingiviittiä pidetään pääasiassa mikrobisairautena, jota erilaiset systeemiset- ja ympäristötekijät voivat moduloida. Tämän vuoksi oli luonnollista olettaa, että ientulehduksen pahaneminen plasman sukupuolihormonitasojen nousun aikana aiheutuisi hormonien indusoimista muutoksista iensulkuksen mikrobifloorassa. Kuitenkaan muutokset oletetuissa parodontaalisissa patogeneisissä eivät korreloi hormonistatuksen kanssa. (Mariotti & Mawhinney 2013)

Mariotti & Mawhinney (2013) käsitelivät katsausartikkelissaan sukupuolihormonien vaikutusta parodontiumin verenkiertoon. Kohdun verisuonten tavoin myös ikenen verenkierto on herkkä sukupuolihormoneille. Todennäköisesti estrogeenit, jotka ovat naisilla pääasiallisia verisuonten muutoksista vastaavia sukupuolihormoneja, ovat vastuussa myös parodontiumin verisuonissa tapahtuvista muutoksista. Tiedetään, että endoteelisolut syntetisoivat estrogeenia, ja että estrogeenireseptorit α ja β moduloivat verisuonten toimintaa. Estrogeenien oletetaan kontrolloivan verisuonten tonusta esimerkiksi vaikuttamalla sympaattisten välittäjäaineiden vapautumiseen tai α -adrenoseptoreiden määrään tai affiniteettiin. Estrogeenit voivat myös lisätä kapillaarien permeabiliteettia stimuloimalla eri välittäjäaineiden vapautumista. Sen sijaan progesteronilla voi olla vähän tai ei lainkaan suoraa vaikutusta verenkiertoon. Sen on raportoitu antagonisoivan estrogeenin toimintaa oletettavasti vähentämällä estrogeenireseptorien määrää. Lisäksi progesteronilla on osoitettu olevan inhibitorinen vaikutus angiogeneesiin.

Mariotti & Mawhinney (2013) katsausartikkelin mukaan ymmärrys sukupuolihormonien parodontiumin immuunijärjestelmään kohdistuvista vaikutuksista on olennaista, sillä immunologisilla reaktioilla on tärkeä rooli parodontiitin patogeneesissä. Sukupuolihormonien immuunijärjestelmään kohdistuvien vaikutusten on esitetty olevan riippuvaisia esimerkiksi immunologisesta ärsykkeestä ja antigeenispesifisestä immuunivasteesta, kohdesoluista, hormonien konsentraatioista sekä kudoksen mikroympäristöstä. Matalat estradiolikonsentraatiot vähentävät polymorfonukleaaristen leukosyyttien kemotaksiaa. Lisäksi on kuvattu joidenkin immunosensitiivisten solujen pitoisuuksissa ikenen oraaliosassa ja sulkulaarisessa epiteelissä raskaudenaikaisia nousuja. Kirjallisuudessa on raportoitu sukupuolihormoneista riippuvaisia immuunijärjestelmän muutoksia, kuten sukupuoleen liittyvä alttius tietyille autoimmuunisairauksille. Hormonaaliset vaihtelut voivat myös joko parantaa tai pahentaa autoimmuunisairauksia, ja sukupuolihormonit voivat moduloida sytokiinituotantoa.

Sukupuolihormonien toimintaa käsittelevät tutkimukset ovat parodontiumissa keskittyneet pääasiassa kahteen solutyyppiin, keratinosyytteihin ja fibroblasteihin. Näistä fibroblasti on pääasiallinen solutyyppi ikenen ekstrasellulaarisessa matriksissa, ja kaikki sukupuolihormonit vaikuttavat siihen. Estrogeenien on havaittu lisäävän epiteelin keratinisaatiota ja stimuloivan fibroblastien proliferaatiota. Estradioli voi myös indusoida ikenen fibroblasteissa annosriippuvaisesti IL-6:n, IL-8:n ja vaskulaarisen endoteelin kasvutekijän lisääntymisen. Progesteronin on osoitettu inhiboivan ikenen fibroblastien proliferaatiota. (Mariotti & Mawhinney 2013)

5 POHDINTA

Nykyisten matalahormonisten e-pillereiden ja parodontiitin välisestä yhteydestä oli ristiriitaisia tutkimustuloksia. Preshaw ym. (2001), Taichman & Eklund (2005) sekä Romandini ym. (2020) päätyivät tutkimuksissaan johtopäätökseen, ettei e-pillereiden käyttö ole yhteydessä parodontaalisairauksiin. Tilakaratnen ym. (2000), Bruscan ym. (2010) ja Prachin ym. (2019) tutkimuksissa havaittiin e-pillereiden käytön keston korreloivan parodontiitin vakavuuden kanssa, mutta sen sijaan Domingues ym. (2012) ei löytänyt tutkimuksessaan yhteyttä käytön keston ja kliinisten parodontologisten parametrien väliltä. Useissa tutkimuksissa raportoitiin e-pillereiden käyttäjillä olevan esimerkiksi enemmän syventyneitä tai syvempiä ientaskuja, vakavampaa kiinnityskatoa, enemmän ienverenvuotoa tai enemmän gingiviittiä, mutta toisaalta osassa tutkimuksista vastaavia löydöksiä ei tehty. Vaikka yleinen käsitys lieneekin se, ettei nykyisillä matalahormonisilla e-pillereillä ole enää parodontiittiin vastaavaa yhteyttä kuin vanhemman polven valmisteilla, ei jonkinlaisen yhteyden olemassaoloa voi tutkimustulosten perusteella poissulkea. Aiheesta tarvitaan siten edelleen lisää laadukkaita tutkimuksia, sillä hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden käyttö on yhä yleistä.

Mikäli saadaan lisää näyttöä ehkäisytablettien parodontaalisairautta potentoivasta vaikutuksesta, olisi se hyvä ottaa huomioon lääkityksen aloituksessa ja käytössä. E-pillereiden käyttäjiä olisi syytä motivoida ja ohjeistaa erityisen huolelliseen suun omahoitoon, sillä plakki on parodontaalisairauksien tärkein etiologinen tekijä. Lisäksi heitä olisi hyvä kehottaa hakeutumaan säännöllisesti hammaslääkärin tarkastukseen, johon sisältyisi myös parodontologinen status. Hammaslääkärienkin olisi hyvä osata ottaa huomioon hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden mahdollinen yhteys parodontaalisairauksiin etenkin niissä tapauksissa, joissa hampaiden kiinnityskudosten sairauksille ei löydy selkeästi muuta selittävää tekijää.

Tulosten vertailua eri tutkimusten välillä hankaloitti se, että käytetyt tutkimusmenetelmät poikkesivat jonkin verran toisistaan. Useimmissa tuoreemmissa tutkimuksissa kunkin hampaan kuudelta pinnalta tutkittiin plakki, ientulehdus, ienverenvuoto, ientaskujen syvyys sekä kiinnityskato, kun taas joissain tutkimuksissa parodontiumin tila arvioitiin vain CPI-indeksin avulla. Vaikka on tiedossa, että e-pillereiden hormonipitoisuudella on yhteys niiden

aiheuttamiin haittavaikutuksiin, ei kaikissa tutkimuksissa käynyt ilmi osallistujien käyttämien e-pillereiden hormonipitoisuudet. Lisäksi Tilakaratnen ym. (2000) tutkimuksessa e-pillereiden ja progesteroni-injektioiden käyttäjät olivat samassa tutkimusryhmässä, vaikka injektioita käyttäneiden päivittäinen progesteroniannos oli noin kymmenen kertaa korkeampi kuin pillereiden käyttäjillä. Siten saatuja tuloksia ei voi välttämättä pitää e-pillereiden kohdalla luotettavina.

LÄHDELUETTELO

- Brusca MI, Rosa A, Albaina O, Moragues MD, Verdugo F & Pontón J (2010). The Impact of Oral Contraceptives on Women's Periodontal Health and the Subgingival Occurrence of Aggressive Periodontopathogens and Candida Species. *Journal of periodontology* 81(7):1010-8.
- Christin-Maitre S (2013). History of oral contraceptive drugs and their use worldwide. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 27(1):3–12.
- Daniels K & Abma JC (2020). Current Contraceptive Status Among Women Aged 15-49: United States, 2017-2019. *NCHS data brief* (388):1–8.
- Domingues R, Ferraz B, Greggi S, Rezende M, Passanezi E & Sant'ana A (2012). Influence of combined oral contraceptives on the periodontal condition. *Journal of Applied Oral Science* 20(2):253-259.
- Eke PI, Thornton-Evans GO, Wei L, Borgnakke WS, Dye BA & Genco RJ (2018). Periodontitis in US Adults: National Health and Nutrition Examination Survey 2009-2014. *Journal of the American Dental Association* 149(7):576-588.e6.
- Haerian-Ardakani A, Moeintaghavi A, Talebi-Ardakani MR, Sohrabi K, Bahmani S & Dargahi M (2010). The Association between Current Low-Dose Oral Contraceptive Pills and Periodontal Health: A Matched-Case-Control Study. *The Journal of Contemporary Dental Practice* 11(3):033-40.
- Klinger G, Eick S, Klinger G, Pfister W, Gräser T, Moore C ym. (1998). Influence of Hormonal Contraceptives on Microbial Flora of Gingival Sulcus. *Contraception* 57(6):381-384.
- Knight GM & Wade AB (1974). The effects of hormonal contraceptives on the human periodontium. *Journal of periodontal research* 9(1):18-22.
- Koskinen S, Lundqvist A & Ristiluoma N (2012). Terveys, toimintakyky ja hyvinvointi Suomessa 2011. Raportti 68/2012. Terveysten ja hyvinvoinnin laitos. https://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/90832/Rap068_2012_netti.pdf
- Lindhe J & Björn AL (1967). Influence of hormonal contraceptives on the gingiva of women. *Journal of periodontal research* 2(1):1-6.
- Mariotti A & Mawhinney M (2013). Endocrinology of sex steroid hormones and cell dynamics in the periodontium. *Periodontology* 2000 61(1):69-88.
- Mascarenhas P, Gapski R, Al-Shammari K, Wang HL (2003). Influence of sex hormones on the periodontium. *Journal of clinical periodontology* 30(8):671-681.
- Mullally BH, Coulter WA, Hutchinson JD & Clarke HA (2007). Current Oral Contraceptive Status and Periodontitis in Young Adults. *Journal of Periodontology* 78(6):1031-1036.
- Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR & Carranza FA (2019). *Newman and Carranza's Clinical Periodontology*. Elsevier.
- Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH ym. (2018). Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of periodontology* 89(S1):S173-S182.
- Parodontiitti. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim ja Suomen Hammaslääkäriseura Apollonia ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2019 (viitattu 4.4.2023). Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi
- Prachi S, Jitender S, Rahul C, Jitendra K, Priyanka M & Disha S (2019). Impact of oral contraceptives on periodontal health. *African Health Sciences* 19(1):1795-1800.

- Preshaw PM, Knutsen MA & Mariotti A (2001). Experimental Gingivitis in Women Using Oral Contraceptives. *Journal of dental research* 80(11):2011-2015.
- Preshaw PM (2013). Oral contraceptives and the periodontium. *Periodontology* 2000 61(1):125-59.
- Romandini M, Shin H-S, Romandini P, Lafori A & Cordaro M (2020). Hormone-related events and periodontitis in women. *Journal of clinical periodontology* 47(4):429-441.
- Ritter J, Rang HP, Flower RJ, Henderson G, Loke YK & MacEwan DJ (2020). Rang and Dale's pharmacology. Elsevier.
- Ruskoaho H, Hakkola J, Kantele A, Korpi E, Moilanen E, Piepponen P ym. (2023). Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia. Duodecim.
- Suominen-Taipale L, Nordblad A, Vehkalahti M & Aromaa A (2004). Suomalaisten aikuisten suunterveys. Terveys 2000 -tutkimus. Kansanterveyslaitoksen julkaisuja B16/2004, Kansanterveyslaitos.
<https://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/78322/2004b16.pdf>
- Taichman LS & Eklund SA (2005). Oral Contraceptives and Periodontal Diseases: Rethinking the Association Based Upon Analysis of National Health and Nutrition Examination Survey Data. *Journal of periodontology* 76(8):1374-1385.
- Tapanainen J, Heikinheimo O & Mäkikallio K (2019). Naistentaudit ja synnytykset. Duodecim.
- Tilakaratne A, Soory M, Ranasinghe AW, Corea SMX, Ekanayake SL & De Silva M (2000). Effects of hormonal contraceptives on the periodontium, in a population of rural Sri-Lankan women. *Journal of Clinical Periodontology* 27(10):753-757.
- Trombelli L, Farina R, Silva CO & Tatakis DN (2018). Plaque-induced gingivitis: Case definition and diagnostic considerations. *Journal of Clinical Periodontology* 45(S20):S44-S67.