

## **SYSTEEMISEN LUPUS ERYTEMATOSUKSEN (SLE) JA PARODONTIITIN VÄLI- NEN YHTEYS**

Äijälä, Anni  
Systeemisen lupus erytematosuk-  
sen (SLE) ja parodontiitin väli-  
nen yhteys  
Oulun yliopiston lääketieteellinen  
tiedekunta  
Suun tutkimuksen yksikkö, Paro-  
dontologian ja geriatrisen ham-  
mashoidon oppiaine  
Oulun yliopisto  
6/2016  
Ohjaaja Dos. Syrjälä Anna-Maija

## TIIVISTELMÄ

Äijälä, Anni:

Systeemisen lupus erytematosuksen (SLE) ja  
parodontiitin välinen yhteys

Syventävien opintojen tutkielma:

26 sivua

---

Parodontiitti on kansansairaudeksi luokiteltava tulehduksellinen kiinnityskudossairaus. Sen käynnistäjänä pidetään bakteereja, jotka aikaansaavat isännän tulehdusvasteen käynnistymisen. Pitkittynyt tulehdusreaktio aiheuttaa vaurioita parodontiumissa, mikä johtaa lopulta hampaan kiinnityskudoksen menetykseen. Parodontiittia sairastaa arvioilta noin 2/3 suomalaisista (Suominen ym. 2012). Sen hoidossa käytetään ensisijaisesti anti-infektiivistä terapiaa, johon voidaan tarvittaessa yhdistää mikrobilääkitys ja/tai kirurgista hoitoa.

Systeeminen lupus erytematosus (SLE) on monimuotoinen autoimmuunireaktioista johtuva systeeminen sidekudostauti, joka koskettaa lähinnä lisääntymisissä olevia naisia. Taudin esiintyvyys vaihtelee maittain välillä 4-250/100 000 (Gripenberg-Gahmberg ja Kontinen 2002). Sen etiologia on edelleen tuntematon, mutta sairastavuudesta puolet selittyy perimällä. SLE:hen näyttää liittyvän useiden eri geenien polymorfismi. Erilaisten ympäristötekijöiden on ajateltu vaikuttavan siihen, että sairauden oireet laukeavat geneettisesti alttiilla henkilöillä. SLE:hen liittyvät lukuiset immuunijärjestelmän poikkeavuudet, kuten B-solujen hyperaktiivisuus ja vasta-aineiden ylituotanto. Autovasta-aineet ovat keskeisiä SLE:ssä, sillä ne aiheuttavat pahimmillaan jopa potilaan kaikkien elinten sairastumisen. Tumavasta-aineet ovat yleisimpiä ja niistä DNA-vasta-aineet ovat keskeisiä, sillä erityisesti ne muodostavat verenkierrossa kiertäviä kudovaurioita aiheuttavia immunokomplekseja. Yleisiä oireita ovat mm. ihomuutokset, nivel- ja lihaskivut sekä munuaistulehdus. SLE:n vaikeusaste on hyvin yksilöllinen taudin monitahoisen etiologian takia ja sen aktiivisuus vaihtelee. Lievimmillään sairauden hoitoon riittää aktivoivien ympäristötekijöiden välttäminen sekä tulehduskipulääkkeet, mutta vakavaan tautimuotoon vaaditaan glukokortikoideja sekä vahvaa immunosuppressiivista lääkitystä.

Syventävien opintojen tutkielmana tein kirjallisuuskatsauksen SLE:n ja parodontiitin välisestä yhteydestä. Aineistona tutkielmaan olivat aiheeseen soveltuvat PubMedin tieteelliset artikkelit hakusanoilla ”systemic lupus erythematosus” ja ”periodontitis”, Terveysportin soveltuvat artikkelit hakusanoilla ”SLE” sekä Duodecimin sisätautioppikirjat. Katsauksen perusteella sairauksien välillä vaikuttaa olevan jonkinlainen assosiaatio. Niiden patogeneettisten reittien välillä on yhtäläisyyksiä. Tutkimuksissa havaittiin, että parodontiitin esiintyvyys SLE-potilailla on suuri. On myös viitteitä vaikeammasta taudinkuvasta SLE-potilailla. On löydetty tiettyjä geneettisiä tekijöitä, jotka altistavat molemmille sairauksille. Parodontiitti on riskitekijä systeemiselle inflammaatiolle ja täten SLE:lle. Se voi toimia tulehdusvasteen ylläpitäjänä SLE:ssä lukuisten mekanismien kautta (esim. autovasta-aineiden muodostuksen indusointi). Parodontiitin hoidolla havaittiin olevan hyödyllisiä vaikutuksia SLE:n aktiivisuuteen, oireisiin ja mahdollisesti komplikaatioihin. Voidaan myös spekuloida parodontiitin mahdollisuutta SLE:n laukaisevana tekijänä. Kirjallisuuskatsauksen perusteella havaittiin myöskin, että SLE

on riskitekijä parodontiitille. Tämä voi johtua sairauden patogeneesista tai siihen liittyvistä oireista. Lisäksi SLE:n immunosuppressiivinen lääkitys saattaa heikentää parodontiumin immuunivastetta.

Avainsanat: parodontiitti, systeeminen lupus erytematosus

# SISÄLLYS

<b>1. JOHDANTO .....</b>	<b>.....</b>
<b>2. PARODONTIITTI .....</b>	<b>2</b>
2.1. Prevalenssi .....	2
2.2. Oireet, etiologia ja patogeneesi .....	3
2.3. Hoito .....	5
<b>3. SYSTEEMINEN LUPUS ERYTEMATOSUS .....</b>	<b>6</b>
3.1. Prevalenssi .....	6
3.2. Etiologia ja patogeneesi .....	7
3.3. Oireet .....	9
3.4. Hoito .....	11
<b>4. SYSTEEMISEN LUPUS ERYTEMATOSUKSEN JA PARODONTIITIN VÄLINEN YHTEYS.....</b>	<b>13</b>
4.1. Parodontiitin esiintyminen SLE-potilailla .....	13
4.2. Parodontiitin yhteys SLE:n patogeneesiin .....	16
4.3. SLE:n yhteys parodontiitin patogeneesiin .....	20
4.4. Review-artikkelit .....	22
<b>5. POHDINTA.....</b>	<b>23</b>
<b>LÄHTEET .....</b>	<b>27</b>

## 1. JOHDANTO

Parodontiitin ja erilaisten sidekudossairauksien välillä on havaittu olevan yhteisiä immunologisia reittejä ja altistavia geneettisiä tekijöitä. Systeemisen lupus erytematosuksen (SLE) ja parodontiitin välisestä yhteydestä ei kuitenkaan ole vielä selkeää tietoa. (ref. Calderaro ym. 2016) Parodontiitti on suurta osaa väestöstä koskettava krooninen infektiosairaus, joten sen mahdolliset vaikutukset erilaissa tulehduksellisissa sairauksissa tulisi huomioida. SLE on autoimmuunireaktioista johtuva monimuotoinen sidekudossairaus, jota hoidetaan tyypillisesti immunosuppressiivisella lääkityksellä (Gripenberg-Gahmberg ja Konttinen 2002). Edelleenkin SLE-potilaiden eliniänodote on huonompi kuin muulla väestöllä (ref. Pons-Estel ym. 2010). Hyvin yleinen kuolinsyy ovat kardiovaskulaarisairaudet, sillä SLE-potilailla on lisääntynyt ateroskleroosin riski. Myös parodontiitin tiedetään lisäävän sydän- ja verisuonitautien riskiä. (ref. Pessoa ym. 2011) Täten ymmärtämällä paremmin näiden sairauksien välistä yhteyttä, voitaisiin todennäköisesti parantaa SLE-potilaiden eliniänodotetta sekä saada jälleen yksi syy lisää puuttua väestössämme laajasti esiintyvään parodontiittiin.

Tässä tutkielmassa käsitellään parodontiitin ja SLE:n välistä yhteyttä kirjallisuuskatsauksen muodossa. Tutkielma koostuu PubMedistä hakusanoilla ”systemic lupus erytematosus” ja ”periodontitis” haetuista tieteellisten tutkimusten tuloksista, Terveysportista hakusanalla ”SLE” haettujen artikkelien sekä review-artikkeleiden päätelmistä ja Duodecimin sisätautioppikirjojen sanomasta. Lopuksi käsittelen sairauksien välistä yhteyttä kuvaamalla aihetta käytännön kannalta. Pohdin myös, miten huomioida käytännössä parodontiitin hoito mahdollisena SLE:n tilaan vaikuttavana tekijänä ja SLE parodontiittiin vaikuttavana tekijänä.

## 2. PARODONTIITTI

### 2.1. Prevalenssi

Parodontiitti on hampaiden kiinnityskudossairaus. Siitä voidaan yleisyytensä vuoksi puhua kansanterveydellisenä ongelmana hampaallisilla 30 vuotta täyttäneillä suomalaisilla. Parodontiittia edeltää ientulehdus eli gingiviitti ja parodontiitista puhutaan vasta, kun kiinnityskudosta on menetetty. Terveys-2000-tutkimuksen mukaan suomalaisilla ientulehdusta esiintyy 74 %:lla (miehillä 77 %:lla ja naisilla 70 %:lla). Kun parodontiitti määritellään niin, että suussa on vähintään yksi hammas, jossa on 4 mm tai syvempi ientasku, on sen esiintyvyys suomalaisilla 64 % (miehillä 72 % ja naisilla 57 %). Tarkasteltuna eri ikäluokissa, parodontiitin esiintyvyys 30-34-vuotiailla on 48 % ja 35-44-vuotiailla 61 %. Kun vaikea parodontiitti määritellään niin, että suussa on vähintään yksi hammas, jossa on 6 mm tai syvempi ientasku, on sen esiintyvyys suomalaisilla 21 % (miehillä 26 % ja naisilla 16 %). Eri ikäluokissa tarkasteltuna vaikean parodontiitin esiintyvyys 30-34-vuotiailla on 6 % ja 35-44-vuotiailla 14 %. Paikallista aggressiivista parodontiittia esiintyy Suomessa 0,1 %:lla, yleisemmin naisilla kuin miehillä. (Knuutila 2004) Terveys 2011- tutkimuksen mukaan iensairautta (hampaistossa vähintään yksi 4 mm tai syvempi ientasku) esiintyy 2/3 suomalaisista (Pohjois-Suomi ja Helsingin seutu), miehillä enemmän kuin naisilla (70 % vs. 56 %). 45-75-vuotiailla esiintyvyys oli suunnilleen sama kuin koko tutkimuspopulaatiolla (miehillä keskimäärin 75,4 %, naisilla keskimäärin 60.1 %). Alle 45-vuotiailla esiintyvyys oli tätä ryhmää pienempi ja yli 75-vuotiailla taas suurempi. Tutkimusjoukossa oli 4 mm tai syvempiä ientaskuja keskimäärin 4,4 hampaassa. (Suominen ym. 2012)

Amerikkalaisessa NHANES tutkimuksessa vaikea parodontiitti määriteltiin siten, että hampaistossa oli vähintään 6 mm kliinistä kiinnityskatoa vähintään kahdessa interproksimaalivälissä (ei samassa hampaassa) ja ainakin yksi interproksimaaliväli, jossa ientaskun syvyys oli vähintään 5 mm. Keskivaikea parodontiitti määriteltiin siten, että hampaistossa oli 4 mm tai enemmän kliinistä kiinnityskatoa vähintään kahdessa interproksimaalivälissä (ei samassa hampaassa) tai vähintään kaksi interproksimaaliväliä, joissa ientaskun syvyys oli vähintään 5 mm (ei samassa hampaassa). Lievä parodontiitti määriteltiin niin, että hampaistossa oli vähintään 3 mm kliinistä kiinnityskatoa vähintään kahdessa interproksimaalivälissä ja ientaskun syvyys vähintään 4 mm kahdessa interproksimaalivälissä (ei samassa hampaassa) tai yksi vähin-

tään 5 mm ientasku. Tutkimuksen mukaan Yhdysvalloissa vuosina 2009-2012 yli 30-vuotiailla aikuisilla parodontiittia esiintyi 46 %, joista 8,9 %:lla oli vaikea parodontiitti. Esiintyvyys lisääntyi iän myötä ja oli suurempaa miehillä. (Eke ym. 2015)

## **2.2. Oireet, etiologia ja patogeneesi**

Parodontiitti aiheutuu subgingivaalisen biofilmin ja isännän parodontaalikudoksissa tapahtuvien bakteerien laukaisemien immuunivasteprosessien välisestä monimutkaisesta vuorovaikutuksesta. Gingiviitti edeltää parodontiittia, muttei aina etene parodontiitiksi. Gingiviittinen ien on punoittava, turvonnut, mahdollisesti kipeä ja vuotaa verta esimerkiksi hampaita harjatessa tai hammasvälejä puhdistessa. Gingiviitissä tulehdusvauriot rajoittuvat ikeneen, mutta parodontiitissa ne ovat edenneet parodontaaliligamenttiin ja alveoliluuhun. Näiden tulehdusmuutosten seurauksena parodontaaliligamentti vaurioituu ja tapahtuu alveoliluun resorptiota, jolloin hammas menettää kiinnitystään. Bakteerit toimivat tulehdusvasteen käynnistäjinä, mutta isännän omat suojelevaksi tarkoitetut inflammaatiovasteet aiheuttavat suurimman osan kudostuhosta, joka sitten ilmenee taudin kliinisinä manifestaatioina. Parodontiitin oireita ovat punoitavat, turvonnut ja vertavuotavat ikenet, ientaskujen syventyminen, ienvetäymät, lisääntynyt hampaiden liikkuvuus ja jopa hampaiden menetys, hampaiden migraatio, diasteemat ja mahdollisesti kipu. Histologisesti kiinnityskudoksissa on nähtävillä runsas puolustussolujen infiltraatio. Kudostuhoa aiheuttaa mm. näiden puolustussolujen vapauttamien entsyymien seurauksena. Entsyymit saavat aikaan kollageenin hajoamista ja junktionaalisen epiteelin proliferaatiota (Newman ym. 2015)

Kudostuhoa välittävät myös tietyt tulehdusvasteen edetessä esiintyvät molekyylit. Ne voidaan jakaa subgingivaalisesta biofilmistä peräisin oleviin (esimerkiksi bakteerien virulenssitekijät) molekyyliin sekä immuunivasteesta peräisin oleviin molekyyliin. Bakteereista peräisin olevat molekyylit voivat aiheuttaa itsessään kudostuhoa, mutta merkittävämpiä ne ovat immuunivasteen käynnistämässä. Näitä molekyyliä ovat esimerkiksi bakteerien tuottamat entsyymit (esim. proteaasit) ja kuona-aineet (esim. NH<sub>3</sub>), fimbriat, bakteerien DNA, lipopolysakkaridi (LPS) ja lipoteikkohappo. Nämä molekyylit saavat aikaan tulehduksen välittäjäaineiden (esim. interleukiini (IL)-6, IL-8 ja TNF- $\alpha$ ) vapautumista ja immuunisolujen erilaistumista. (Newman ym. 2015)

Isännän kudostavasteita säätelevät immuunivasteesta peräisin olevat molekyylit voidaan jakaa sytokiineihin, prostanoideihin ja matriksi metalloproteinaaseihin (MMP). Sytokiinit ovat tärkeimpiä tulehduksen välittäjäaineita parodontiitissa. Ne signaloivat, lähettävät ja voimistavat immuunivasteita ja ovat siis äärimmäisen tärkeitä infektioiden kukistamisessa. Ne sitoutuvat spesifisiin reseptoreihin kohdesoluissaan ja aiheuttavat näin intrasellulaaristen signaalintietojen käynnistymisen, mistä seuraa solun fenotyypin muutoksia geenien muuttuneen säätelyn välityksellä. Tämän prosessin seurauksena kohdesolu voi esimerkiksi tuottaa lisää sytokiineja (positiivinen feedback). Sytokiineja tuottavia soluja ovat inflammatoriset solut sekä parodontiumin solut (fibroblastit ja epiteelisolut). Eri sytokiinien toiminta on yhteydessä toisiinsa ja proinflammatoriset sekä anti-inflammatoriset vaikutukset nivoutuvat toisiinsa. Parodontiitin patogeneesissa tutkituimmat (ja mahdollisesti tärkeimmät) sytokiinit ovat proinflammatoriset IL-1 $\beta$  ja TNF- $\alpha$ . Molemmat näistä sytokiineista osallistuvat synnynnäisen immunitetin käynnistämiseen, säätelyyn ja ylläpitoon parodontiumissa. Kroonisessa tulehduksessa sytokiinien erityis on lisääntynyttä ja pitkittynyttä, mistä seuraa kudostavaurioita. Sytokiinit esimerkiksi säätelevät kiinnityskudoksen ja alveoliluun tuhoutumista aktivoimalla fibroblasteja ja osteoklasteja tuottamaan proteolyttisiä entsyymejä. (Newman ym. 2015)

MMP:t ovat proteolyttisiä entsyymejä. Ne hajottavat ekstrasellulaarisen matriksin molekyylejä, kuten kollageenia, elastiinia ja gelatiinia. Niitä tuottavat useat solutyypit, mm. neutrofiilit, fibroblastit, epiteelisolut ja osteoklastit. MMP:t eritetään solusta inaktiivisessa muodossa propeptidinä ja vasta solun ulkopuolella proteinaasit aktivoivat ne. MMP:tä voidaan siis inhiboida proteinaasi-inhibiittoreilla (anti-inflammatoriset vaikutukset). Kudoksista löydettyjä MMP-inhibiittoreita ovat metalloproteinaasien kudostinhibiittorit (tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs)). TIMP-1 on tärkein parodontiitissa. (Newman ym. 2015)

Prostanoidit syntyvät arakidonihapon metaboloituessa syklo-oksigenaasi-1- ja -2- (COX-1 ja -2) entsyymien avulla. Prostanoideihin kuuluvat prostaglandiinit (PG), tromboksaanit ja prostasykliinit, joista ensimmäiset ovat keskeisimpiä parodontiitissa. PG:t (erityisesti prostaglandiini E2 (PGE2)) ovat tärkeitä tulehduksen välittäjiä; ne aiheuttavat vasodilaatiota ja sytokiinien erittymistä. Vastaavasti IL-1 $\beta$  ja TNF- $\alpha$  sekä bakteerien LPS lisäävät COX-2 tuotantoa, jolloin PGE2:n tuotanto tulehtuneessa kudoksessa lisääntyy. Parodontiumissa merkittävimmät PGE2:n tuottajat ovat makrofagit ja fibroblastit. PGE2 aiheuttaa MMP:n erittymistä ja luun resorptiota osteoklastien välityksellä. (Newman ym. 2015)



Parodontiitti ei ole infektio sanan klassisessa merkityksessä, sillä siinä ei ole yhtä selkeää aiheuttavaa infektoivaa organismia. Lukuisia lajeja on pystytty identifioimaan parodontiittisista ientaskuista, mutta vielä on epäselvää, mitkä niistä osallistuvat taudin patogeneesiin. Suurin osa suun bakteereista ovat harmittomia kommensaaleja tai jopa terveydelle hyödyllisiä normaalissa tilanteessa. Mikrobiomi (isännän bakteerilajisto) siis toimii harmoniassa isännän kanssa ja on välttämätön terveydelle. Sairaus voi kuitenkin seurata tiettyjen olosuhteiden seurauksena, esimerkiksi bakteerien määrän tai patogeenisuuden lisääntyessä, kommensaalien tai hyödyllisten bakteerien vähentyessä tai isännän vasteen heikentyessä. Nykyään vallitsevan ekologisen plakkihypoteesin mukaan plakin (bakteeri biofilmin) osuus sairaudessa on, että sekä plakin määrä että spesifinen mikrobikoostumus vaikuttavat siirryttäessä terveestä tilanteesta sairaaseen. Tauti on yhdistetty tiettyjen patogeenisten bakteerien määrän kasvuun biofilmissä, mutta kyseessä ei ole aina sama lajikompositio jokaisella potilaalla. *A. actinomycetemcomitansia*, *T. forsythiaa*, *Treponema denticolaa* ja *P. gingivalista* pidetään tutkimusten mukaan parodontiitin avainpatogeneina. Biofilmi on parodontiitin ainut varsinainen etiologinen tekijä, mutta ihmisen alttiuteen sairastua vaikuttavat muutkin tekijät. Alttiutta lisäävät geneettiset tekijät sekä tietyt ympäristöön ja käyttäytymiseen liittyvät tekijät, kuten tupakointi, lihavuus, diabetes ja stressi. (Newman ym. 2015)

Kuten on mainittu edellä, gingiviitti ei etene parodontiitiksi kaikilla yksilöillä. Vastaavasti osalle ihmisistä kehittyy parodontiitti hyvästä suuhygieniasta huolimatta. Suurimmalla osalla tauti etenee keskimääräistä vauhtia, jos bakteereja (plakkia) on. On viitteitä siitä, että parodontiitin kehittymiselle alttiimpien yksilöiden immuunivaste tiettyjä bakteereja kohtaan on ylityöstynyt tai väärinsäädely, mistä seuraa lisääntynyttä kudostuhoa verrattuna yksilöihin, joilla immuunivaste on normaali. (Newman ym. 2015)

### **2.3. Hoito**

Parodontiitin hoidon tuloksia ovat kivun, turvotuksen, ientulehduksen ja -verenvuodon sekä infektion poistaminen. Lisäksi hoidolla voidaan pienentää parodontiittisten ientaskujen syvyyksiä, pysäyttää kudoksen- ja luutuho sekä vähentää epänormaalia hampaiden liikkuvuutta. Hoidon tavoitteena on myös optimaalisen okklusaalisen toiminnan varmistaminen, taudin tuhoaman kudoksen restauraatio, fysiologisen ikenen korkeuden palauttaminen ja taudin uusiutumisen ehkäisy. (Newman ym. 2015)

Paikallisesti parodontiittia hoidetaan poistamalla biofilmi ja kaikki sitä retentoivat tekijät hampaistosta. Retentoivia tekijöitä ovat esimerkiksi hammaskivi ja täyteylimäärät. Biofilmin ja hammaskiven poisto sekä hampaiden juurenpintojen kuntoutus tapahtuvat käsi-instrumentteja ja/tai ultraäänilaitetta käyttäen ripeällä hoitoaikataululla. Tätä kutsutaan anti-infektiiviseksi hoidoksi. Lisäksi hoitoon kuuluu potilaan riskitekijöiden kartoittaminen (esimerkiksi tupakointi). Tupakoinnin lopettamiseen tulee kannustaa. Luonnollisesti myös potilaan motivointi ja opastus kotihoitoon on osa hyvää hoitoa, jotta hoidosta saadaan suurin mahdollisen hyöty ja ehkäistään taudin uusiutuminen. Mikäli potilaalla on purentatrauma, sen eliminointi voi vähentää hampaiden liikkuvuutta sekä edistää luun regeneraatiota ja kiinnityksen palautumista. (Newman ym. 2015)

Vaikeissa tautimuodoissa voidaan tarvita anti-infektiivisen hoidon lisäksi kirurgista hoitoa ja/tai mikrobilääkitystä. Mikrobilääkitystä voidaan tarvita esimerkiksi aggressiivisen parodontiitin hoidossa, potilaan yleisterveyden takia tai jos potilaalla ei saada jostain syystä hoitovastetta anti-infektiiviseen terapiaan. Mikrobilääke tulee valita parodontiittisista ientaskuista otetun mikrobinäytteen perusteella. Yleisimmin käytetty antibiootti on metronidatsoli, joka voidaan myös yhdistää amoksisilliiniin. Lisäksi muita vaihtoehtoja ovat doksisykliini tai amoksisilliini + klavulaanihappo -yhdistelmä-lääkitys. Kirurgisella hoidolla voidaan pyrkiä parodontiumin kudosten regeneraatioon, esim. Emdocain- ja kalvo-terapioidella, tai taskueliminaatioon, esim. gingivektomiolla. Parodontaalikirurgialla voidaan myös korjata anatomisia tai morfologisia defektejä. Parodontiitin kerran sairastanut potilas on aina riskissä sairastua uudelleen, mikä takia hoitoon kuuluu säännöllinen ylläpitohoito. (Newman ym. 2015)

### **3. SYSTEEMINEN LUPUS ERYTEMATOSUS**

#### **3.1. Prevalenssi**

Systeeminen lupus erythematosus eli SLE (tai lupus erythematosus disseminatus eli LED) on monimuotoinen autoimmuunireaktioista johtuva systeeminen sidekudostauti, johon liittyy jopa kehon kaikkien elinten sairastuminen (Julkunen 2009). Sukupuoli on suurin SLE:n riskitekijä (ref. Pons-Estel ym. 2010). Lähes kaikki (90%) tautia sairastavista ovat naisia. Yhdysvaltojen Afrikan amerikkalaisilla naisilla korkein insidenssi on alle 30 vuoden iässä, kun taas muualla

insidenssi on korkein yli 40-vuotiailla naisilla. Suomessa puolet tautia sairastavista naisista sairastuu alle 30 vuoden iässä. (Julkunen 2009, ref. Pons-Estel ym. 2010)

SLE:n esiintyvyys maailmalla vaihtelee. Suomessa sairauden esiintyvyys on 28/100 000. Tämän perusteella suomalaisia SLE-potilaita on 1600. Maailmalla esiintyvyys on noin 4-250/100 000. On arveltu, että lievää ja piilevää sairautta on kuitenkin jopa saman verran. Erot näissä luvuissa johtuvat todennäköisesti erilaisesta perimästä ja erilaisista ympäristötekijöistä eri maiden välillä. Viime vuosina SLE:tä on diagnosoitu enenevässä määrin ympäri maailmaa, mikä johtuu mahdollisesti kasvaneesta tietoisuudesta ja parantuneista menetelmistä taudin diagnosointiin. Nykyisin tauti pystytään diagnosoimaan lievempänä ja varhaisemmassa vaiheessa. (Gripenberg-Gahmberg ja Konttinen 2002, Julkunen 2009) Taudista on dokumentaatiota kuu delta mantereelta (Eurooppa, Pohjois-Amerikka, Etelä-Amerikka, Aasia, Afrikka ja Australia). Insidenssi ja prevalenssi afrikkalaista ja aasialaista alkuperää olevilla ihmisillä on kahdesta kolmeen kertaa suurempi kuin valkoisella populaatiolla. Lisäksi tauti on yleisempi Australian aboriginaaliväestöllä verrattuna ei-aboriginaaleihin samoin kuin alkuperäisväestöllä Kanadassa ja Yhdysvalloissa verrattuna ei-alkuperäisväestöön. Tauti on myös vaikeampi edellä mainituilla väestöryhmillä sekä miehillä ja alle 16-vuotiaana sairastuneilla. Yli 50-vuotiaana sairastuneiden ennuste on yleensä huonompi, vaikkakin tauti on usein lievempi. Tämä selittyy muilla ikään liittyvillä tekijöillä. (ref. Pons-Estel ym. 2010)

### **3.2. Etiologia ja patogeneesi**

SLE:n etiologia on edelleen hämärän peitossa tutkimuksista huolimatta. Taudin tutkimista vaikeuttaa sen monitahoisuus, sillä monet eri tekijät voivat olla osallisina taudin kehittymiseen. On kuitenkin ilmeistä, että SLE:llä on vahva geneettinen tausta. Sairastavuudesta yli puolet selittyykin perimällä. Liki kymmenellä prosentilla potilaista on suvussa toinen samaa tautia sairastava henkilö. Usein suvussa esiintyy myös tavallista enemmän muitakin autoimmuunitauteja. Geenitutkimuksissa on havaittu, että taudilla on yhteys kromosomin 6 HLA-geenilokukseen. Se on keskeinen esimerkiksi autovasta-aineiden ja autoimmuunitautien synnyssä. (Julkunen 2009) SLE-potilailla esiintyy enemmän HLA-DR2- ja -DR3-muotoja kuin terveillä henkilöillä. Useiden muidenkin geenialueiden monimuotoisuus liittyy tähän tautiin. Tähän mennessä sairauteen yhdistettyjä geenilokuksia HLA:n lisäksi ovat komplementin, immunoglobuliinireseptorien, sytokiinin (erityisesti IL-6 ja IL-10) ja solusignointiin sekä geenitranskriptioon liittyvien molekyylien (esim. STAT4 ja LYN) geenilokukset. Varsinkin homotsygoottiset

komplementtipuutokset (erityisesti C2 ja C4) vaikuttavat liittyvän selkeästi SLE:hen. IL-6 pitoisuus on kasvanut SLE-potilailla ja sen pitoisuuden on myös ehdotettu korreloivan taudin aktiivisuuden kanssa. IL-6 esimerkiksi säätelee akuutin vaiheen tulehdusvastetta, stimuloi autovasta-aine tuotantoa ja vähentää säätelijä-T-solujen tuotantoa. On siis selvää, että SLE:n taustalla ovat useammat geenit. (Gripenberg-Gahmberg ja Konttinen 2002, ref. Gottschalk ym. 2015)

Yksi SLE:n ominaispiirre on, että potilaiden immuunijärjestelmässä esiintyy runsaasti poikkeavuuksia. Tähän mennessä havaittuja muutoksia ovat T- ja B-solujen lisääntynyt aktiivisuus (erityisesti B-solujen hyperaktiivisuus), lisääntynyt vasta-ainetuotanto, heikentynyt estäjä-T-solujen toiminta, häiriintynyt apoptoosi (johtuen mahdollisesti liiallisesta IL-10 tuotannosta) ja vähentynyt IL-2 -pitoisuus sekä herkkyys sille. On kuitenkin epäselvää, mitkä mainituista muutoksista ovat sairauden seurauksia ja mitkä syitä sekä millainen merkitys niillä on SLE:n patogeneesissa. (Gripenberg-Gahmberg ja Konttinen 2002)

SLE:hen liittyy runsas autovasta-aineiden muodostus. Ne reagoivat solujen eri osien kanssa. Myöskään autovasta-aineiden patogeneettisestä merkityksestä ja muodostumisen syystä ei ole varmaa tietoa, mutta tiettyjen autovasta-aineiden merkityksestä on jo löydetty viitteitä. Tuma- ja vasta-aineiden ja niistä erityisesti DNA-vasta-aineiden esiintyminen seerumissa on tyypillistä. On näyttöä, että nukleosomi olisi merkittävin autoantigeeni SLE:n alkuvaiheessa. Erityisesti DNA-vasta-aineet muodostavat immunokomplekseja ja lisäksi osa niistä sitoutuu munuaisherästen basaalimembraaniin aiheuttaen kudostuhoa. Selkeää patogeneettistä osuutta sairauksessa on myös verisolujen, fosfolipidien ja aivojen kanssa reagoivilla autovasta-aineilla. Fosfolipidi-autovasta-aineet liittyvät keskenmenoihin ja trombosytopeniaan, kun taas aivojen kanssa reagoivat vasta-aineet sekä lymfositotoksiset vasta-aineet liittyvät mahdollisesti keskushermostovaurioihin. Lymfositotoksisia vasta-aineita on löydetty suurimmalta osalta potilaista. (Gripenberg-Gahmberg ja Konttinen 2002)

SLE on immunokompleksitauti. Verenkierrossa kiertävät immunokompleksit tarttuvat erityisesti membraaneihin, kuten kapillaariverkkoihin ja esimerkiksi ihon kapillaareihin sekä glomeruluksiin. Kompleksit aiheuttavat kudoksissa vaurioita. Immunokompleksit aktivoivat komplementtijärjestelmää, joka on keskeinen kudostuhojen synnyssä. Kuitenkin komplementtijärjestelmän tehtäviin kuuluu myös inhiboida immunokompleksien muodostumista ja liuottaa

niitä. Samoin fagosytoivat solut poistavat komplekseja. Täten monet näiden komplekseja poistavien tekijöiden toimintakykyä heikentävät seikat voivat vaikuttaa elimistön kykyyn ehkäistä immunokompleksivaurioita. Esimerkiksi geneettiset komplementtipuutokset voivat vaikuttaa tällä tavoin. Kaikki immunokompleksit eivät välttämättä aiheuta kudosten vaurioitumista. (Gripenberg-Gahmberg ja Konttinen 2002)

Perinnölliset tekijät eivät selitä kaikkea sairastavuutta, mikä ilmenee esimerkiksi toisen identtisen kaksosen pysymisenä terveenä, kun toinen sairastuu. Tarvitaan siis muutakin, että taudin ensioireet laukeavat geneettisesti alttiilla yksilöillä. Varmaa näyttöä erilaisten ympäristötekijöiden osuudesta SLE:n kehittämisessä ei ole, mutta mahdollisina haitallisina ympäristötekijöinä on pidetty esimerkiksi stressiä, tiettyjä lääkkeitä, tiettyjä ruoka-aineita, tupakansavua, ilmaan saasteita, alkoholia, auringonvaloa, infektiosairauksia ja hormonaalisia ehkäisyvalmisteita. (Julkunen 2009, Choi ym. 2016) Kun verrataan SLE-potilaita terveisiin, on tautiin sairastuneilla naisilla estrogeenin erityis kasvanut ja androgeenin erityis pienentynyt. Hormonaalisilla tekijöillä näyttää siis olevan merkitystä taudin synnyssä. Ne voivat selittää myös sairastavuuden erot naisten ja miesten välillä. Virusinfektion mahdollisuutta laukaisevana tekijänä tukee anti-lymfosyyttivasta-aineiden esiintyminen SLE-potilailla ja heidän sukulaisillaan. Varmaa näyttöä ei ole kuitenkaan saatu. (Gripenberg-Gahmberg ja Konttinen 2002, Julkunen 2009) Koska SLE alkaa vähitellen hyvin vaihtelevilla ja monimuotoisilla oireilla, on mahdollista, että vaikuttavia ympäristötekijöitä on useita eri aikoihin (Julkunen 2009).

### **3.3. Oireet**

SLE:ssä lähes jokainen elin voi sairastua ja taudinkuva vaihtelee hyvin yksilöllisesti. Lievimmillään potilaalla on vähäisiä ihomuutoksia, mutta pahimmillaan jopa vakavia munuais- ja keskushermostotulehduksia. Vaikeusaste voi siis olla hyvinkin lievä, jolloin potilas ei välttämättä edes hakeudu hoitoon. Kuitenkin osalla potilaista jo ensioireet ovat hyvin vakavia. SLE:n aktiivisuus voi olla alituista tai epäsäännöllistä tai tauti voi jopa rauhoittua kokonaan. (Julkunen 2009) Aktiivisimmat taudin vaiheet liittyvät usein sairauden alkuvaiheeseen. Myös eri elinten sairastavuus ja sairastavuuden vaikeus vaihtelevat samallakin potilaalla. (Gripenberg-Gahmberg ja Konttinen 2002)

Tavallisia taudin ensioireita ovat väsymys, kuumeilu, laihtuminen, nivellarkuudet ja -turvotukset, lihassäryt, ihottumat, keuhko- ja sydänpussin tulehdus, raynaud'n oire (valkosormisuus) ja

munuaistulehdus. Tyypillisin ihomuutos SLE:ssä on kasvoissa esiintyvä perhosmainen punertava ihottuma, joka on tasainen tai koholla oleva. Lisäksi lähes puolet potilaista reagoi aurin-  
gonvaloon epätavallisesti. Diskoidi kiekkomainen ihottuma on punoittava, hilseilevä ja voi jättää arven parantuessaan. Noin kymmenesosalla potilaista on ns. subakuuttia iholupusta, jossa ylävartalolla esiintyy ihosta koholla olevaa täplikästä tai rengasmaista punoittavaa muutosta. Pienten verisuonten tulehtuminen voi ilmetä monella tavalla, kuten sormien ja varpaiden kärkien punoituksena, kipuna ja haavaumina. Munuaistulehdukseen sairastuu lähes puolet SLE-potilaista jossain sairautensa vaiheessa. Proteiinin tai punasolujen esiintyminen virtsassa viittaa munuaistulehdukseen, jolloin on aihetta ottaa koepala munuaisista. Munuaiskoepalan perusteella tulehdus voidaan luokitella kuuteen vaikeusasteeseen ja etenevä munuaisten vajaatoiminta ja korkea verenpaine voivat olla yhteydessä vaikeaan munuaistulehdukseen. (Julkunen 2009)

Lisäksi harvinaisempia oireita voivat olla esimerkiksi suun haavaumat, hiustenlähtö, migreeni ja verisuonitukos. Migreeni luokitellaan neuropsykiatrisiin oireisiin, joita esiintyy kolmasosalla potilaista. (Julkunen 2009) Myös depressio on yleinen neuropsykiatrisen oire (Gripenberg-Gahmberg ja Konttinen 2002). Verisuonitukoksiin voi liittyä toispuoleisia halvausoireita johtuen fosfolipidivasta-aineista. Ne aiheuttavat myös erilaisia raskauskomplikaatioita SLE-potilaille, sillä kyseiset vasta-aineet välittävät istukan verisuonitukoksia ja täten aiheuttavat sikiölle hapenpuutetta. Raskauskomplikaatiot ovat 2-3 kertaa yleisempiä tautia sairastavilla verrattuna terveeseen väestöön. Hyvin aktiivisessa taudissa voi olla myös psykiatrisia oireita, kuten lievää kognitiivisten toimintojen häiriintymistä tai jopa sekavuutta, tajunnan tason laskua, hallusinaatioita, harhaluuloja ja realiteettihäiriöitä. (Julkunen 2009)

Tumavasta-aineita esiintyy lähes kaikilla aktiivista SLE:tä sairastavilla, minkä takia se onkin paras yksittäinen ensi vaiheen laboratoriotutkimus. Sairauden epäilyä vahvistavat myös lievä anemia, pienentynyt verisolujen määrä sekä proteiini ja punasolut virtsanäytteessä. Taudinmäärittämisessä voidaan käyttää yhtätoista kansainvälisesti hyväksyttyä kriteeriä, jotka koostuvat eri oireista ja löydöksistä (taulukko 1). Mikäli potilas täyttää seurannan aikana vähintään neljä kriteeriä, voidaan SLE:tä pitää varmana. Alkavasta, piilevästä tai epätäydellisestä SLE:stä puhutaan, jos kriteereitä täyttyy vähemmän. Diagnoosia ei koskaan tehdä pelkkien oireiden perusteella, vaan sen on perustuttava myös poikkeaviin laboratoriotuloksiin. (Julkunen 2009)

**Taulukko 1.** American College of Rheumatologyn (ACR) SLE-luokittelukriteerit mukailleen Julkunen 2009, s. 378 sekä Gripernberg-Gahmberg ja Konttinen 2002, s. 227.

Kriteeri	Oire tai löydös	Tarkennus
1	Perhosihottuma	
2	Diskoidi ihottuma	
3	Herkistyminen auringolle	
4	Suun limakalvohaavaumat	
5	Niveltulehdus	Kipu ja turvotus ilman luun syöpymää vähintään kahdessa nivelessä
6	Herakalvojen tulehdus	Keuhkopussi-, sydänpussitulehdus
7	Munuaisvaurio	Jatkuva proteinuria
8	Neurologiset oireet	Kouristus, psykoosi
9	Verimuutokset	Hemolyyttinen anemia, verisolujen pieni määrä
10	Immunologiset muutokset	LE-soluilmiö, DNA-vasta-ainelöydös, Sm-vasta-ainelöydös, väärä positiivinen kardioliipiinitesti
11	Tumavasta-aineet	Merkittävänä pitoisuutena

### 3.4. Hoito

Useimmissa tapauksissa taudinkuva on lievä tai keskivaikea, jolloin SLE-potilaiden vointia seurataan keskussairaaloissa lähinnä reumatologien toimesta. Useiden erikoislääkärien yhteistyötä vaaditaan, kun tauti on vaikea tai sairauden aktivaatio on hyvin akuutti. SLE:n hoito on riippuvaista taudin oireista ja vaikeudesta. Perimmäinen hoidon tavoite on potilaan elämänlaadun parantaminen. Tähän pyritään oireiden poistamisella, aktiivisen sairauden rauhoittamisella,

pahenemisvaiheiden estämisellä, lääkkeiden haittavaikutusten minimoinnilla ja ennusteen parantamisella. Joskus tavoitteena voi olla jonkin yksittäisen oireen poistaminen, kuten keskenmenon ehkäisy. (Julkunen 2009)

Potilas voi itse pyrkiä välttämään oireita pahentavia ulkoisia tekijöitä. Esimerkiksi auringolta suojautuminen, lämpimästi pukeutuminen, stressin ja rasituksen välttäminen sekä useiden lääkkeiden (esim. sulfavalmisteet) välttäminen voivat olla avuksi. Potilas voi myös ehkäistä SLE:hen liittyviä muita sairauksia (esimerkiksi osteoporoosia) terveellisillä elämäntavoilla, kalsium- sekä D-vitamiini valmisteilla sekä tupakoinnin välttämisellä. (Julkunen 2009)

Lääkitys on SLE:n keskeisin hoitomuoto. Lääkkeet valitaan sen mukaan, mitkä elimet ovat sairaita sekä kuinka vaikea ja aktiivinen tauti on. Hyvin lievässä tautimuodossa, taudin inaktiivisessa vaiheessa tai epätäydellisessä tautimuodossa lääkitystä ei välttämättä tarvita ollenkaan ja seurantaväli voi olla harva. Lievässä tautimuodossa yleisesti käytettyjä lääkkeitä ovat tarvittaessa otettavat tulehduskipulääkkeet. Ne auttavat esimerkiksi kuumeeseen ja lihassärkyihin. Kun yleisoireita, niveloireita tai ihottumia esiintyy, voidaan hoitoon yhdistää hydroksiklorokiini. Se myös laskee rasva-arvoja ja täten pienentää valtimotukosten riskiä. Iho-oireita pyritään kuitenkin aluksi hoitamaan auringolta suojautumalla ja paikallisilla glukokortikoidivoiteilla. Mikäli hydroksiklorokiini ei tehoa iho-oireisiin, voidaan kokeilla retinoideja, dapsonia, solunsalpaajia (metotreksaatti, atsatiopriini,) tai systeemisiä glukokortikoideja. Prednisoni on yleisimmin käytetty glukokortikoidi. Suun kautta otettavia glukokortikoideja tarvitaan ainakin aluksi, jos potilaalla on korkea kuume, keuhko- tai sydänpuusintulehdus tai aktiivinen niveltulehdus. Ennen SLE-potilaan raskautta ja sen aikana pyritään rauhoittamaan aktiivinen tauti. Mikäli potilaalla on keskenmenotaipumus johtuen fosfolipidivasta-aineista, voidaan käyttää asetyylisalisyylihappoa tai ihonalaista hepariinia tai jopa molempia. (Julkunen 2009, Julkunen 2016)

Vaikeissa taudinkuvissa potilaan oireet ovat vakavampia ja monimuotoisempia. Näitä ovat esimerkiksi nefriitti, keuhko- ja sydäntulehdukset, vaikeat keskushermosto-oireet sekä verenkuvamuutokset. Hoidon alussa tarvitaankin suuria annoksia systeemisiä glukokortikoideja (prednisoni) ja mahdollisesti vahvaa immunosuppressiivista lääkitystä. Immunosuppressiivinen lääke voidaan yhdistää hoitoon vasta myöhemminkin, jos tilanne sallii. Munuaistulehduksen hoidossa käytetään tilanteen mukaan glukokortikoidien lisäksi atsatiopriinia, mykofenolaattia, siklosporiinia tai suonensisäistä syklofosfamidihoitoa. Kahta ensimmäistä käytetään myös yl-



läpitolääkkeinä. Hydroksiklorokiini voidaan yhdistää hoitoon myös vaikeassa SLE:ssä sen verisuonitukoksia ehkäisevän ominaisuuden takia. Tulehduksen vuoksi SLE-potilaan sydänlappiin voi syntyä sidekudosta. Lämpävikoja hoidetaan oireenmukaisesti. Laskimo- ja valtimotukosten ehkäisyssä voidaan käyttää verenhiyytymistä estävää lääkitystä. Toisinaan nivelkivun syynä voi olla verenkiertohäiriöstä johtuva luun paikallinen kuolio, jota hoidetaan kipulääkityksellä ja sittemmin tekonivelleikkauksella. (Julkunen 2009, Julkunen 2016) Mikäli tavanomaiset lääkkeet eivät sovi tai tehoa, voidaan vaikean SLE:n hoitoon harkita biologisia reumalääkkeitä rituksimabia tai belimumabia. Rituksimabi on B-soluestäjä ja belimumabi on B-solujen toimintaa stimuloivan proteiinin monoklonaalinen vasta-aine. (ref. Julkunen 2012)

Infektioalttiuden lisääntyminen on ongelma SLE-potilaille johtuen sairaudesta itsessään sekä glukokortikoidi- ja solunsalpaajahoidosta. Infektioiden tunnistaminen on siis hyvin tärkeää. Antibioottihoito ei yleensä poikkea merkittävästi yleisistä käytänteistä, mutta antibioottiyliherkkyyksiä esiintyy lupuspotilaille enemmän. Lisäksi SLE:hen liittyviä muita sairauksia, kuten sydän- ja verisuonisairauksia sekä osteoporoosia tulisi hoitaa yhtä aktiivisesti kuin itse SLE:tä. Parantunut sairauden ja sen komplikaatioiden hoito onkin merkittävästi parantanut potilaiden ennustetta, samoin kuin taudin diagnosointi yhä varhaisemmassa vaiheessa ja lievempänä. Tänä päivänä potilaiden viiden ja kymmenen vuoden eloonjäämisennuste vastaa lähes normaaliväestöä. (Gripenberg-Gahmberg ja Konttinen 2002, Julkunen 2009) Kuitenkin SLE-potilaiden eliniänodote on matalampi kuin muulla väestöllä (ref. Pons-Estel ym. 2010). Tulevaisuudessa pyritään kehittämään spesifisempiä lääkkeitä, joilla pystyttäisiin vaikuttamaan SLE:n patogeneettisiin reitteihin (Gottschalk ym. 2015).

## **4. SYSTEEMISEN LUPUS ERYTEMATOSUKSEN JA PARODONTIITIN VÄLINEN YHTEYS**

### **4.1. Parodontiitin esiintyminen SLE-potilaille**

Rhoduksen ja Johnsonin (1990) tutkimuksen tavoitteena oli selvittää suun oireiden ja muutosten yleisyyttä SLE-potilaille. Tutkimukseen osallistui 16 keski-ikältään 60-vuotiasta naispuolista SLE-potilasta. SLE oli diagnosoitu kliinisten tutkimusten, serologisen datan ja potilashistorian perusteella. Potilaille suoritettiin kattava suullinen kysely yleis- ja suun terveydestä. Erityisesti

kysyttiin erilaisten suun oireiden esiintymistä. Näitä olivat esimerkiksi suun kuivuus, polttava tunne suussa, rohtuneet huulet, karies, parodontologiset ongelmat, syömisen ongelmat sekä makuaistin häiriöt. Seuraavaksi heille tehtiin perusteellinen koko suun ja hampaiston tutkimus. Tarkasteltavina seikkoina mainittiin suun kuivuus, suupielten tulehdus, mukosiitti, glossiitti, karies, parodontiitti, nielemisvaikeus (dysfagia), makuaistin häiriöt ja glossodynia (kielikipu/suupolte). Lopuksi suoritettiin syljen erityisnopeuden mittaaminen. Parodontiitti diagnosoitiin ientaskusyvyyden ja kliinisen kiinnityskadon perusteella. Tutkimuksessa havaittiin kaikkien tarkasteltujen suun muutosten korkea prevalenssi SLE-potilailla. Tämän tutkielman kannalta keskeisen muutoksen, eli parodontiitin esiintyvyys oli 93,8 %. Suun kuivuutta esiintyi oli 100 %:lla (leposyljen ja stimuloitun syljen erityisnopeus oli alentunut). Haastattelussa kaikki potilaat sanoivat kokevansa suun kuivuutta ja parodontaalaisia ongelmia. Kirjoittajat selittivät, että kaikkiin tutkittuihin oraalisiin muutoksiin vaikuttaa syljen erityksen väheneminen, joten oli epäselvää, onko muutosten selittävä tekijä tässä potilasryhmässä suun kuivuus vai SLE. Joka tapauksessa he totesivat oraalisten muutosten, kuten parodontiitin, olevan hyvin yleisiä SLE-potilailla ja niihin on puututtava ajoissa. (Rhodus ja Johnson 1990)

Al-Mutairin ym. (2015) tutkimuksen tavoitteena oli vertailla parodontaalaisia löydöksiä SLE-potilaiden ja terveiden henkilöiden välillä sekä selvittää onko parodontaalisten parametrien ja SLE:n biomarkkerien välillä korrelaatiota. Tutkimus suoritettiin Saudi Arabiassa marraskuun 2012 ja helmikuun 2014 välillä. Siihen osallistui 25 SLE diagnosoitua naispotilasta sekä 50 tervettä kontrollihenkilöä. SLE-potilaat oli diagnosoitu ACR:n asettamien kriteerien mukaisesti. He olivat vähintään 20-vuotiaita ja he eivät saaneet olla raskaana, diabeetikkoja, tupakointia, parodontologista hoitoa saaneita edeltävänä kuukautena tai antibioottiprofylaksiaa parodontologiseen tutkimukseen vaativia. Kontrollihenkilöillä ei ollut SLE:tä tai muita autoimmuunitauteja, mutta muutoin kriteerit olivat vastaavia. Parodontologisessa tutkimuksessa arvioitiin kliininen kiinnityskato, ientaskusyvyyden, verenvuoto ientaskuja mitatessa ja plakin määrä. Lisäksi SLE-ryhmälle tehtiin lukuisia laboratoriotutkimuksia, joissa katsottiin mm. verisolujen määrä, hemoglobiini, D-vitamiini, kalsium sekä tumavasta-aineet. Tutkimuksessa havaittiin, että parodontologinen status oli SLE-potilailla kontrolliryhmää huonompi. Ero ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevä, eli ryhmien välillä ei voi sanoa olleen eroa parodontologisen tilanteen suhteen. SLE-potilailla, joilla edellisestä taudin aktiivisesta vaiheesta oli vähintään vuosi, oli korkeampi verenvuotoprosentti ientaskuja mitatessa sekä suuremmat ientaskusyvyydet verrattuna SLE-potilaisiin, joilla edellinen taudin aktiivinen vaihe oli alle vuosi sitten. Kir-

joittajat arvelivat tämän liittyvään potilaiden tulehdusta hillitsevään lääkitykseen, joka oli mahdollisesti korkeampi potilailla, joilla aktiivisesta vaiheesta oli kulunut vähemmän aikaa. Lääkitys hillitsee tulehdusreaktiota ehkä myös parodontiumissa. Lisäksi kliininen kiinnityskato oli suurempaa SLE-potilailla, joilla esiintyi niveltulehdusta verrattuna heihin, joilla tulehdusta ei ollut. Tämän perusteella kirjoittajat pohtivat aktiivisen parodontiitin heikentävän SLE:n hoitovastetta, jolloin huonommassa kunnossa olevilla SLE-potilailla (eli niveltulehduksen omaavilla) on myös huonompi parodontologinen tilanne. Toisena selityksenä he pohtivat vaikeamman parodontiitin mahdollisesti vaikuttavan jotenkin niveltulehduksen kehittymiseen. SLE-potilaiden sairauden biomarkkerien ja parodontologisten löydösten välillä ei löydetty tilastollisesti merkittävää yhteyttä. (Al-Mutairi ym. 2015)

Kobayashin ym. (2007) tutkimuksessa viitataan aiempiin tutkimuksiin, joiden mukaan fago-syytien immunoglobuliini G:hen (IgG) sitoutuvan FC-reseptorin (FcγR) sekä IL-1:n geneettiset variaatiot olisivat altistavia tekijöitä sekä parodontiitissa että SLE:ssä (Kornman ym. 1997, Takai 2002, Parks ym. 2004). FcγR:n ajateltiin käynnistävän IgG:tä sisältävien immunokompleksien indusoiman tulehduskaskadin (Kimberly ym. 1983). Tähän liittyen Kobayashin ym. tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, onko jokin FcγR:n ja IL-1:n polymorfisten geenien yhdistelmä erityinen yhteinen riskitekijä SLE:lle ja parodontiitille. Tutkimukseen osallistui yhteensä 173 japanilaista aikuista, jotka jaettiin neljään ryhmään: SLE-potilaat, joilla oli parodontiitti (SLE + P) (64,8 % kaikista SLE-potilaista); SLE-potilaat, joilla ei ollut parodontiittia (SLE); terveet henkilöt, joilla oli parodontiitti (P) sekä terveet henkilöt, joilla ei ollut parodontiittia (H). Parodontiittia arvioitiin ientaskusyvyyden, kliinisen kiinnityskadon ja alveoliluun menetyksen perusteella. Parodontiittiryhmissä ientaskusyvyyks oli yli 4 mm vähintään yhdessä kohtaa. SLE-potilaat oli diagnosoitu ACR:n asettamien kriteerien mukaan. Ryhmät olivat vertailukelpoisia keskenään. Koehenkilöiden verestä saadusta DNA:sta tutkittiin FcγR-genotyyppi (FcγRIIA, FcγRIIAA, FcγRIIB vai FcγRIIBB) sekä alleelikoostumus ja IL-1-genotyyppi (IL-1A + 4845 vai IL-1B + 3954) sekä alleelikoostumus. Tutkimuksessa havaittiin, että FcγRIIB-232T alleelia esiintyi merkittävästi enemmän SLE + P, SLE ja P ryhmissä. Samoin FcγRIIA-R131 alleelia esiintyi enemmän SLE + P ryhmässä kuin H ryhmässä. Nämä alleelit näyttäisivät siis lisäävän riskiä SLE:lle ja parodontiitille. Lisäksi havaittiin, että kyseisten alleelien yhdistelmä liittyi vahvasti SLE:hen ja parodontiittiin. Yhdistelmän omaavilla SLE-potilailla oli suuremmat ientaskusyvyydet, enemmän kliinistä kiinnityskatoa ja enemmän alveoliluun menetystä verrattuna muihin SLE-potilaisiin. Ryhmissä esiintyi liian vähän IL-1 polymorfisia alleeleja, jotta tutkimuksessa olisi voitu arvioida niiden yhteyttä SLE:hen ja parodontiittiin. Tulosten perusteella

kirjoittajat ehdottivat, että FcγRIIA ja FcγRIIB genotyyppien yhdistelmä voi lisätä alttiutta SLE:lle ja parodontiitille japanilaisessa populaatiossa. (Kobayashi ym. 2007) FcγRIIA on fago-syytteja aktivoiva reseptori, mutta sen R131-muoto toimii heikommin, jolloin IgG:tä pääsee kertymään. FcγRIIB on B-soluja inhiboiva reseptori, mutta sen 232T-muoto toimii heikommin, jolloin syntyy B-solujen hyperaktiivisuutta. (Bredius ym. 1993, Kono ym. 2005) Nämä molemmat tapahtumat ovat ominaisia sekä SLE:ssä että parodontiitissa (ref. Sete ym. 2016).

#### **4.2. Parodontiitin yhteys SLE:n patogeneesiin**

Fabrin ym. (2014) tutkimuksen tavoitteena oli selvittää parodontologisen hoidon vaikutusta immunosuppressiivista lääkitystä käyttävien SLE-potilaiden sairauden aktiivisuuteen. Tutkimukseen valittiin 49 kortikosteroidilääkitystä ja kuukausittaista syklofosfamidi pulssi -hoitoa munuaistulehdukseen saavaa SLE-naispotilasta Sao Paulosta. Potilailla oli parodontaalisairaus. Kaikki potilaat oli diagnosoitu ACR:n kriteerien mukaan ja heidän sairautensa aktiivisuus mitattiin kansainvälisen Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity -indeksin (SLEDAI) mukaisesti. Kaikilla SLEDAI pistemäärä oli vähintään 2. Parodontaalisairaus oli määritelty siten, että hampaita, joita ympäröivä ien vuosi verta ientaskuja mitattaessa oli enemmän kuin yksi prosentti koko hampaistosta. Koehenkilöille tehtiin parodontologinen tutkimus, jossa tutkittiin ienverenvuoto, ientaskusyvyys sekä kliininen kiinnityskato. Tämän jälkeen heidät jaettiin kahteen ryhmään, joista toiselle tehtiin parodontologinen hoito heti (hoidettu ryhmä) ja toiselle vasta kolmen kuukauden kuluttua tutkimuksen päättyessä (ei-hoidettu ryhmä). Ryhmät olivat kaikin puolin vertailukelpoisia keskenään. Kolmen kuukauden kuluttua ryhmien SLEDAI pisteet määritettiin uudelleen ja suoritettiin uusi parodontologinen tarkastus. Tutkimuksessa havaittiin, että hoidetun ryhmän SLE-aktiivisuus (SLEDAI pisteet) pieneni merkittävästi, samoin kuin ienverenvuoto ja kliininen kiinnityskato vähenivät. Sen sijaan ei-hoidetulla ryhmällä SLE-aktiivisuus ja parodontologinen status pysyivät suunnilleen samana verrattuna alkutilanteeseen. Kirjoittajat päättelivät, että parodontiumin tulehduksen hallinnalla on siis selkeää hyötyä SLE:n aktiivisuuden kontrolloinnissa immunosuppressiivista terapiaa saavilla potilailla. Heidän mielestään tulokset tukevat mahdollisuutta, jonka mukaan parodontiitti olisi tärkeä tulehdusvasteen ylläpitäjä SLE:ssä. (Fabbri ym. 2014)

Tietmannin ja Bissadan (2006) case-reportissa kuvailtiin 38-vuotiaan naispuolisen kroonista ihon lupusta (chronic cutaneous lupus erythematosus CCLE) sairastavan potilaan parodontologista tilannetta. Akuutin systeemisen iholupuksen (ACLE) ajatellaan olevan

riskitekijä parodontiitille, mutta ihoon ja limakalvoon rajoittuvan CCLE:n ei. Tapauksen naisella diagnosoitiin aggressiivinen parodontiitti, kun lupus diagnoosia ei vielä ollut. Potilaalla oli diagnosoitu krooninen parodontiitti kaksi vuotta aiemmin, mutta hoitovastetta ei syntynyt hyvästä hoitoon sitoutumisesta huolimatta. Uudessa parodontologisessa tutkimuksessa havaittiin jopa 8 mm ientaskuja, inkisiivien ja d. 26 lisääntyntä liikkuvuutta, furkaleesiot dd. 16 ja 26 sekä hyvin vähän plakkia. Röntgenkuvista havaittiin voimakasta horisontaalista luukatoa ylä- ja alaleuan etualueella sekä vertikaalista luukatoa molaarien ympärillä. Mikrobinäyteessä oli runsaasti *A. actinomycetemcomitans* sekä vähän *Treponema denticolaa*, *T. forsythiaa* ja *P. gingivalista*. Edellä mainittujen seikkojen perusteella potilaalle diagnosoitiin aggressiivinen parodontiitti. Hoito aloitettiin hygieniavaiheen hoidolla ja suunnitelmissa oli myöhemmin kirurginen hoito. Suuhygienia oli edelleen erinomainen. Potilaalla ei ollut muita diagnooseja, joten hänen oletettiin olevan muutoin terve. Kuitenkin kasvoissa havaittiin valkoläikkäistä hypopigmentaatiomuutosta, jonka potilas kertoi tulleen noin kymmenen vuotta sitten. Kaksi kuukautta aggressiivisen parodontiitin diagnoosista, potilas koki runsasta hiustenlähtöä, sormien ja varpaiden kalpeutta sekä voimakasta turvotusta jaloissa ja silmien ympärillä. Parodontiumiin kehittyi akuutteja abskesseja. Otsasta kaljuuntuvalta alueelta otettiin biopsia, josta havaittiin follikulaarista hyperkeratoosia, mononukleaaristen solujen infiltraatio, basaalisten keratinosyyttien degeneraatiota ja basaali laminan paksuuntumista. Immunofluoresenssitutkimus oli positiivinen (biopsiassa lupukselle tyypillisiä vasta-aineita). Laboratoriokokeissa ei löytynyt tumavasta-aineita tai ANCA vasta-aineita. Tämän perusteella potilaalle diagnosoitiin krooninen ihon lupus CCLE. Hänelle aloitettiin systeeminen antimalaria lääkitys sekä kortikosteroidivoidetta käytettiin pään iholle. Kolmen kuukauden kuluttua sekä lupus että parodontiitti olivat hallinnassa. Parodontiitti ei ollut enää edennyt. Potilaalle suoritettiin jälleen perusteellinen hygieniavaiheen hoito sekä open flap -leikkaus ylä- ja alaetualueelle ja lopuksi alueiden kiskotus. 11 kuukauden kuluttua potilaalla oli edelleen antimalaria lääkitys. Kontrollissa havaittiin ihomuutosten vähentyminen, ientaskujen madaltuminen (korkeintaan 4 mm ientaskuja), ei verenvuotoa ientaskuja mitatessa sekä hampaiden liikkuvuuden vähentyminen. Radiologisesti luun menetys ei ollut jatkunut. Kirjoittajat huomauttavat tapauksen epätyypillisyydestä, sillä CCLE:n ei ole ajateltu olevan riskitekijä parodontiitille. Kliinisten ja radiologisten löydösten perusteella kirjoittajat arvelivat aggressiivisen parodontiitin alkaneen jo potilaan teini-iässä. Sen sijaan CCLE alkoi todennäköisesti silloin, kun potilas havaitsi ensimmäiset hypopigmentaatiot eli vuosia parodontiitin alkamisen jälkeen. Hoidon aikana syntyneet akuutit parodontaaliabskessit johtuivat todennäköisesti diagnosoimattomasta lupuksesta. (Tietmann ja Bissada 2006)

Kirjoittajat eivät ota tämän enempää kantaa parodontiitin ja CCLE:n yhteyteen, mutta voidaan spekuloida, oliko aggressiivinen parodontiitti laukaiseva tekijä CCLE:lle tällä potilaalla.

Novon ym. (1999) tutkimuksen tavoitteena oli vertailla antineutrofiilisten sytoplasmisten vasta-aineiden (ANCA) esiintymistä SLE- ja nivelreumapotilailla, joilla osalla oli ja osalla ei ollut parodontiittia. Kirjoittajien aiemmassa tutkimuksessa (Novo ym. 1996) havaittiin, että ANCA vasta-aineita esiintyi runsaasti parodontiittipotilailla. He myös viittasivat toisiinsa tutkimuksiin, joiden mukaan ANCA vasta-aineita on havaittu esiintyvän SLE- ja nivelreumapotilailla. SLE:n osalta ei ole kuitenkaan havaittu niiden yhteyttä taudin aktiivisuuteen. (Pauzner ym. 1994, Afeltra ym. 1996) Tutkimukseen osallistui 30 SLE-potilasta (18:lla oli parodontiitti = 60 %), 30 nivelreumapotilasta (15:lla oli parodontiitti) sekä 20 tervettä kontrollihenkilöä (ei parodontiittia tai muutaakaan sairautta). Molemmat sairaudet ryhmät oli diagnosoitu ACR:n kriteerien mukaisesti. Parodontiitti määriteltiin niin, että hampaistossa oli ainakin 3 vähintään 4 mm ientaskua suun kahdella eri puolella, ienverenvuotoa esiintyi kyseisillä alueilla ientaskuja mitatessa ja luukatoa oli röntgenologisesti tutkittuna yli 2 mm. Kaikilta ryhmiltä tutkittiin ANCA-vasta-aineet. Tuloksiksi saatiin SLE:n osalta, että SLE-potilaista 63 % oli ANCA-positiivisia ja heistä 83 % sairasti parodontiittia. ANCA vasta-aineiden ja SLE-potilailla esiintyvän parodontiitin välillä löydettiin tilastollisesti merkittävä assosiaatio. Kirjoittajat pohtivat syytä suureen ANCA-vasta-aineiden esiintyvyyteen. B-solujen hyperaktiivisuuden on ehdotettu olevan syynä tumavasta-aineiden synnylle SLE:ssä. Parodontiitissa vaurioituneilla alueilla B-solujen hyperaktiivisuus voisi johtaa B-solujen polyklonaaliseen lisääntymiseen, mikä saattaisi aiheuttaa ANCA-vasta-aineiden muodostumisen SLE-potilailla. Kirjoittajat spekuloiivat, johtuisiko suuri ANCA-vasta-aineiden esiintyvyys SLE-potilailla siitä, että suurella osalla heistä on parodontiitti eikä sittenkään SLE:stä itsestään. He pohtivat, voisiko ANCA vasta-aineita käyttää tulevaisuudessa parodontiitin indikaattorina SLE-potilailla sekä markkerina parodontologista hoitoa saavien potilaiden hoidon seurannassa. (Novo ym. 1999)

Wang ym. (2015) viittaavat artikkelissaan aiempiin tutkimuksiin, joiden mukaan SLE-potilaiden kardiolipiinivasta-aineiden (anti-CL) pitoisuus oli suurentunut (esim. Delgado Alves ym. 2003). Anti-CL vasta-aineet ovat fosfolipidivasta-aineita ja ne liittyvät tromboosiriskiin (Wang ym. 2015). Näiden vasta-aineiden kohdeantigeenin on ajateltu olevan  $\beta$ 2-glykoproteiini I ( $\beta$ 2GPI) (Farmer-Boatwright ja Roubey 2009). Toisissa tutkimuksissa on saatu vastaava tulos parodontiitin ja anti-CL vasta-aineiden välille (esim. Schenkein ym. 2003). Wangin ym. (2015) tutkimuksen tavoitteena oli selvittää liittykö parodontiitti suurentuneeseen anti-CL tai anti-

$\beta$ 2GPI vasta-ainepitoisuuteen SLE-potilailla. Heidän hypoteesinaan oli, että parodontiittiin liittyvät bakteerit saattavat käynnistää patogeenisten anti-CL tai anti- $\beta$ 2GPI vasta-aineiden muodostumisen SLE-potilailla. Hypoteesi perustui siihen, että joillakin parodontiittiin liittyvillä bakteereilla on tietty sama peptidisekvenssi kuin  $\beta$ 2GPI:lla. Tutkimukseen osallistui 53 naispuolista SLE-potilasta ja 56 tervettä naispuolista kontrollihenkilöä. He eivät olleet saaneet parodontologista hoitoa kolmen edellisen kuukauden aikana. SLE-potilaat valittiin reumatologiselta klinikalta ja heidän diagnoosinsa oli varmistettu. Heidät jaettiin SLEDAI pisteiden perusteella kahteen ryhmään: aktiivinen SLE (SLEDAI  $\geq$  5) (n=30) ja inaktiivinen SLE (SLEDAI < 5) (n=23). Kaikki SLE-potilaat olivat käyttäneet immunosuppressiivista lääkitystä vähintään viiden vuoden ajan. Kaikki tutkimusryhmät olivat keskenään vertailukelpoisia. Koehenkilöiden verestä tutkittiin anti-CL ja anti- $\beta$ 2GPI vasta-aineiden pitoisuudet. SLE-potilailta tutkittiin myös yleisiä sairauteen liittyviä markkereita (esim. C-reaktiivinen proteiini (CRP), DNA-vasta-aineet ja erytrosyyttien sedimentaatio nopeus (ESR)). Koehenkilöille tehtiin sitten parodontologinen tutkimus, jossa rekisteröitiin jäljellä olevien hampaiden määrä, ientaskusyvyys, kliininen kiinnityskato ja selvitettiin harjaustottumukset. Lisäksi kaikilta otettiin sylkinäyte sekä subgingivaalinen mikrobinäyte plakista, jos hampaistossa esiintyi yli 4 mm:n ientasku. Näytteestä etsittiin *P. gingivalista* ja *T. denticolaa*. Parodontiitti määriteltiin siten, että hampaistossa oli vähintään 20 % hammaspintoja, joita vastaava taskusyvyys tai kliininen kiinnityskato olivat vähintään 4 mm. Tällöin aktiivisessa SLE -ryhmässä 24 (80 %) sairasti parodontiittia ja inaktiivisessa SLE -ryhmässä 18 (78 %). Terveessä ryhmässä parodontiitti oli 8:lla (14 %). Tutkimuksessa havaittiin, että SLE-potilailla oli terveisiin henkilöihin verrattuna korkeampi parodontiitin prevalenssi ja enemmän kiinnityskatoa sekä korkeammat anti-CL ja anti- $\beta$ 2GPI vasta-ainepitoisuudet. Aktiivisessa SLE -ryhmässä henkilöillä, joiden suusta löytyi *P. gingivalista* tai *T. denticolaa*, oli merkittävästi suurempi anti-CL ja anti- $\beta$ 2GPI vasta-ainepitoisuus verrattuna heihin, joilla bakteereja ei ollut. Tulos tuki kirjoittajien hypoteesia. Lisäksi havaittiin, että kliininen kiinnityskato lisääntyi tutkittujen vasta-aineiden lisääntyessä. Kirjoittajat pohtivat tämän tarkoittavan, että SLE-potilaiden parodontiumin vaurioiden vaikeus voi liittyä anti-CL vasta-aineiden määrään. Anti- $\beta$ 2GPI vasta-aineilla oli positiivinen korrelaatio high sensitivity (hs)-CRP:n ja ESR:n kanssa. Se voi siis liittyä SLE:n aktiivisuuteen. Hs-CRP, ESR ja DNA-vasta-aineet olivat korkeammat aktiivisessa SLE -ryhmässä verrattuna inaktiiviseen. Kirjoittajat pohtivat tulosten perusteella, että parodontiitti voi hyvinkin liittyä lisääntyneeseen anti-CL ja anti- $\beta$ 2GPI pitoisuuteen SLE-potilailla. Vastaavasti anti-CL vasta-aineet voivat aiheuttaa vaurioita ikenien verisuonissa aiheuttaen vaskuliittia tai tromboosia, mitkä edelleen lisäävät

parodontiumin vaurioita. Tällöin korkeat anti-CL ja anti- $\beta$ 2GPI vasta-ainepitoisuudet omaavat SLE-potilaat voivat olla suuremmassa riskissä sairastua parodontiittiin. Lisäksi SLE-potilaiden immuunivaste bakteereille voi olla ylitehostunut. Kirjoittajat päättelivät, että SLE-potilailla parodontiitti voi pahentaa heidän oireitaan sekä lisätä merkittävästi tromboosiriskiä anti-CL vasta-aineiden kautta. Lopuksi he totesivat, että parodontiitti voi olla riskitekijä SLE:lle. (Wang ym. 2015)

### **4.3. SLE:n yhteys parodontiitin patogeneesiin**

Scardinan ja Messinan (2012) tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia mikroverenkiertoa SLE-potilaiden ikenissä. Heidän tarkoituksenaan oli tarkastella SLE:n ja gingiviitin yhteyttä mikroverenkierron näkökulmasta. Tutkimukseen osallistui 15 SLE-potilasta ja 15 tervettä kontrollihenkilöä. SLE potilaat oli diagnosoitu vähintään 5 vuotta sitten American Rheumatism Associationin (ARA) kriteerien mukaisesti ja heillä oli jaksoittainen immunosuppressiivinen lääkitys. Kaikkien koehenkilöiden suun ja parodontiumin terveys oli hyvä. Mikroverenkiertoa tutkittiin koehenkilöiden ikenestä ylä keski-inkisiivin kohdalta käyttäen videokapillaroskopiaa. Tutkimuksessa havaittiin, että SLE-potilaiden kapillaaritiheys oli merkittävästi suurempi kuin kontrollihenkilöillä. Kirjoittajien mielestä tämä johtui SLE:stä, eikä parodontiitista, sillä suun tutkimuksessa koehenkilöiden parodontium oli terve. He spekuloivat tulosten merkitystä SLE-potilaiden suunterveydelle. Kapillaaritiheyden lisääntyminen voi muuttaa parodontiumin perfuusiota ja metaboliaa, mikä saattaisi ylläpitää tulehdusta parodontiumissa. Lisäksi plakin käynnistämä tulehdusreaktio saattaisi olla voimakkaampi, mikä voisi selittää SLE-potilaiden taipumuksen muuta väestöä vaikeammalle parodontiitille. Kirjoittajien mielestä on tärkeää tiedostaa SLE-potilaiden mahdollinen lisääntynyt taipumus iensairauksille. Diagnoosin saatuaan potilaiden tulisi olla säännöllisessä parodontologisessa seurannassa ja saada kotihoidon opastusta, jotta voitaisiin välttyä gingiviitin ja parodontiitin kehittymiseltä. (Scardina ja Messina 2012)

Figueredon ym. (2008) tutkimuksen tavoitteena oli vertailla IL-18- ja IL-1 $\beta$ -pitoisuuksia sekä elastaasi entsyymien aktiivisuutta tulehtuneen ikenen ientaskunesteessä nuoruusiän SLE:tä sairastavilla potilailla (JSLE) ja terveillä kontrollihenkilöillä. Lisäksi selvitettiin IL-18 ientaskunestepitoisuuden korrelaatiota systeemiseen IL-18 plasmapitoisuuteen. Tutkimukseen osallistui 16 keski-ikältään 15,6-vuotiasta JSLE-potilasta sekä 14 keski-ikältään 15,5-vuotiasta tervettä kontrollihenkilöä. JSLE oli diagnosoitu ACR:n kriteerien mukaisesti. JSLE-potilaat



jaettiin SLEDAI pisteiden mukaan aktiiviseen JSLE (SLEDAI > 0) ja inaktiiviseen JSLE (SLEDAI = 0) ryhmään. 13 JSLE-potilasta käytti immunosuppressiivista lääkitystä. Kaikille koehenkilöille suoritettiin parodontologinen tutkimus, jossa rekisteröitiin nähtävillä olevan plakin määrä, ienverenvuoto indeksi, ientaskusyvyys ja kliininen kiinnityskato. Ientaskunestenäytteet kerättiin viidestä tai kuudesta syvimmästä tai tulehtuneimmasta ientaskusta. Näytteistä mitattiin IL-18- ja IL-1 $\beta$ -pitoisuudet sekä elastaasiaktiivisuus. Lisäksi koehenkilöiden plasmasta mitattiin IL-18 pitoisuus. Tutkimuksessa havaittiin, että plakin määrä, ienverenvuoto indeksi ja kliininen kiinnityskato olivat samansuuruisia JSLE-potilailla ja kontrolliryhmässä. Sen sijaan vähintään 3 mm syvien ientaskujen määrä oli suurempi kontrolliryhmässä. Tämä voisi viitata immunosuppressiivisen lääkityksen vaikutukseen. Aktiiviseen JSLE -ryhmään kuuluvilla plakin määrä ja ienverenvuoto indeksi olivat korkeammat kuin inaktiivisella ryhmällä, mutta muutoin ryhmien välillä ei ollut eroa. Ientaskunesteen IL-18 ja IL-1 $\beta$  pitoisuudet olivat merkittävästi alentuneet JSLE-potilailla verrattuna kontrollihenkilöihin, kun taas elastaasi aktiivisuus oli merkittävästi kohonnut. JSLE-potilaiden IL-18 plasmapitoisuus oli selvästi suurempi kuin terveillä. Elastaasin aktiivisuus oli siis suurempi huolimatta alentuneesta IL-18 ja IL-1 $\beta$  pitoisuudesta ientaskunesteessä JSLE-potilailla. Kirjoittajat pohtivat tämän johtuvan JSLE:hen liittyvästä lisääntyneestä plasman IL-18 pitoisuudesta, joka aikaansaa neutrofiilien yliaktiivisuutta. Neutrofiilien yliaktiivisuus vapauttaa reaktiivisia happiradikaaleja, jotka inaktivoivat proteaasien (esim. elastaasin) inhibiittoria. Täten tapahtuu elastaasiaktiivisuuden lisääntymistä ientaskunesteessä. (Figueredo ym. 2008) He viittaavat aiempiin tutkimuksiin, joiden mukaan elastaasiaktiivisuus liittyy inflammaatioon ja kudosaaurioihin parodontiitissa (esim. Loos ja Tjoa 2005). Lisäksi suurentuneen elastaasiaktiivisuuden on havaittu liittyvän lisääntyneeseen alveoliluun resorptioon (Armitage ym. 1994). Tämän perusteella kirjoittajat arvelevat JSLE-potilailla olevan suurentunut riski parodontiumin kudosaaurioihin ja pitkällä tähtäimellä kiinnityskatoon. Ientaskunesteen alentuneiden IL-18 ja IL-1 $\beta$  pitoisuuksien kirjoittajat pohtivat johtuvan JSLE-potilaiden immunosuppressiivisesta lääkityksestä. (Figueredo ym. 2008)

Naglerin ym. (1999) case-reportissa esiteltiin naispuolisen 18-vuotiaan SLE-potilaan tilannetta. Hänellä SLE oli hyvin aktiivinen ja parodontiumissa oli yleistynyttä pitkälle edennyttä ikenien vetäytymistä sekä ylä- että alahammaskaarilla. Kirjoittajat pohtivat SLE:n ja parodontiitin taustalla olevia mekanismeja. Potilaan suuhygienia oli hyvä ja parodontologisessa tutkimuksessa ei löydetty syventyneitä ientaskuja eikä verenvuotoprosentti ollut merkittävä. Ienbiopsiasta havaittiin, että epiteelin alla oli runsas lymfosyytti-infiltraatio. Suurin osa

lymfosyyteistä oli T-soluja. Epiteelissä oli jonkin verran neutrofiileja. Strooman kapillaarien lukumäärä ja endoteelisolujen koko oli jonkin verran kasvanut. Potilaalla oli diagnosoitu SLE kaksi vuotta aiemmin ARA:n kriteerien mukaisesti. Kirjoittavat pohtivat, että potilaan parodontiumin tilanne on aiheutunut eri mekanismeilla, kuin yleensä aikuisilla esiintyvissä parodontiitissa. Vaikea krooninen parodontiitti on harvinainen teini-ikäisillä. Lisäksi potilaalla ei ollut mitään tavanomaisia parodontiitin merkkejä (syventyneet ientaskut, turvonneet ikenet, lisääntynyt verenvuotoprosentti ientaskuja mitatessa). Sen sijaan SLE:lle tyypillinen paikallinen lymfosyytti-infiltraatio epiteelissä oli nähtävissä kyseisen potilaan ikenissä subepiteeliaalisesti. Syventyneiden ientaskujen puuttuminen johtui kirjoittajien mielestä mahdollisesti Mutlu ym. 1993 tutkimuksessakin ehdotetusta tulehdusta hillitsevästä lääkityksestä. Löydökset tukevat kirjoittajien mielestä mahdollisuutta, jonka mukaan parodontiitti liittyy joillain tavalla SLE:n patologiaan. He uskovat, että kyseisen potilaan parodontologiset löydökset ovat ehkä aiheutuneet jostakin seuraavasta tekijästä tai niiden summasta: paikalliset vaskulaariset vauriot, steroidilääkitys tai sytokiinien epätasapaino. Nämä ovat saattaneet johtaa isännän immuunivasteen muutoksiin, tulehdusreaktion voimistumiseen tai luuta resorboivien osteoklastien aktivoitumiseen. (Nagler ym. 1999)

#### **4.4. Review-artikkelit**

Pessoan ym. (2011) review-artikkelissa pohdittiin parodontiitin ja kardiovaskulaarisairauksien yhteyttä SLE:n näkökulmasta. Artikkelin hypoteesina oli, että parodontiitin hoito voi vähentää sekä parodontiittiin että SLE:hen molempiin liittyvien tulehduksen välittäjäaineiden (kuten IL-6 ja CRP) pitoisuuksia. On tiedossa, että sydän- ja verisuonitaudit ovat yleinen kuolinsyy SLE:ssä. Infektion tai sairauden aktiivisuuden, tulehduksen välittäjäaineiden lisääntyneen pitoisuuden ja autoimmuuniprosessin up-regulaation seurauksena SLE-potilaille kehittyi herkästi ateroskleroosia. Samoin tiedetään, että parodontiitti on ateroskleroosin riskitekijä. Parodontiitissa infektio aikaansaa sytokiinien tuotannon, jolla on lukuisia systeemisiäkin vaikutuksia. Parodontobakteereja on löydetty sydämen ateroskleroottisesta plakista. Täten parodontiitin hoidolla voitaisiin vähentää systeemistä tulehdusta ja siten ehkäistä sydän- ja verisuonisairauksiin liittyvää kuolleisuutta SLE-potilailla. (ref. Pessoa ym. 2011)

Marquesin ym. (2016) review-artikkelissa pohdittiin parodontiitin ja SLE:n yhteyttä Toll-like -reseptorien (TLR) näkökulmasta. TLR:t tunnistavat patogeeneihin liittyviä molekyylejä ja käynnistävät immuunivasteita elimistössä. TLR-2:n ja TLR-4:n ilmentyminen on lisääntynyt

sekä parodontiitissa että SLE:ssä. TLR-4:n yliekspressio näyttää liittyvän esimerkiksi munuaistulehdukseen. Parodontiitti voi aiheuttaa immuunivasteen ylikorostuneisuutta SLE:ssä ylläpitämällä suurta TLR määrää, mikä johtaa nopeutuneeseen autoimmuunireaktioiden käynnistymiseen ja etenemiseen. Lisäksi on havaittu, että parodontiitin hoito vähentää näiden reseptorien ilmentymistä ja täten myös SLE:n oireita. (ref. Marques ym. 2016)

## 5. POHDINTA

Kirjallisuuskatsauksen perusteella SLE:n ja parodontiitin välillä vallitsee jonkinlainen assosiaatio (kuvio 1). Tutkimuksien vähäisyyden vuoksi tämä yhteys on kuitenkin vielä epäselvä. Sairauksien välillä vaikuttaa olevan yhdistäviä patogeneettisiä reittejä sekä altistavia geneettisiä tekijöitä. Esimerkiksi tulehduksen välittäjäaineet ovat kummassakin sairaudessa hyvin samankaltaisia (esim. IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-18, TNF- $\alpha$ , CRP). Lisäksi molempiin liittyy B-solujen hyperaktiivisuus. On spekuloitu, liittyykö parodontiittiinkin autoimmuunitausta, sillä sairauden vaikeus vaihtelee yksilöiden välillä riippumatta suun patogeenikoostumuksesta. Kobayashin ym. (2007) tutkimuksessa Fc $\gamma$ RIIB-232T ja Fc $\gamma$ RIIA-R131 alleelien havaittiin liittyvän sekä parodontiittiin että SLE:hen. Alleeliyhdistelmä liittyi myös suurempiin parodontiumin vaurioihin SLE-potilailla. Nämä alleelit aiheuttavat muutoksia normaalissa immuunivasteessa, jolloin seuraa kummallekin sairaudelle tyypillisiä patogeneettisiä tapahtumia. Tietty genotyyppi voi siis toimia parodontiitille altistavana tekijänä SLE-potilailla sekä SLE:lle altistavana tekijänä parodontiittipotilailla. Kaikissa tutkimuksissa ei oltu huomioitu koehenkilöiden perimän vaikutusta tutkimuksen tuloksiin. Tämä voi olla selittävä tekijä tilanteissa, joissa esimerkiksi parodontiitin yleisyys ei näyttänyt eroavan SLE-potilaiden ja terveiden henkilöiden välillä.

Käsitellyissä tutkimuksissa parodontiitin esiintyvyys SLE-potilailla vaihteli 60 % ja yli 93 % välillä. Keskimäärin esiintyvyys näytti olevan noin 70 %. Vaihtelevuuden syynä on todennäköisesti tutkimuksien erot parodontiitin määritelmässä sekä SLE-potilaiden ominaisuuksissa (esim. ikä, genotyyppi). Tämän perusteella ei ole vielä täyttä varmuutta, onko parodontiitti yleisempi SLE-potilailla muuhun väestöön verrattuna. Joka tapauksessa näiden tutkimuksien perusteella se vaikuttaa hyvin yleiseltä. On epävarmaa, selittykö yleisyys SLE:n patogeneesillä vai sairauteen liittyvillä muilla muutoksilla. Esimerkiksi suun kuivuutta esiintyi Rhoduksen ja

Johnsonin (1990) tutkimuksessa kaikilla SLE-potilailla. Syljenerityksen vähentyminen vaikeuttaa suuhygienian ylläpitoa, jolloin parodontiitin riski kasvaa. Joissakin tutkimuksissa SLE-potilailla parodontiitin vaikeusaste oli korkeampi kuin muulla väestöllä. Tulokset ovat kuitenkin ristiriitaisia.

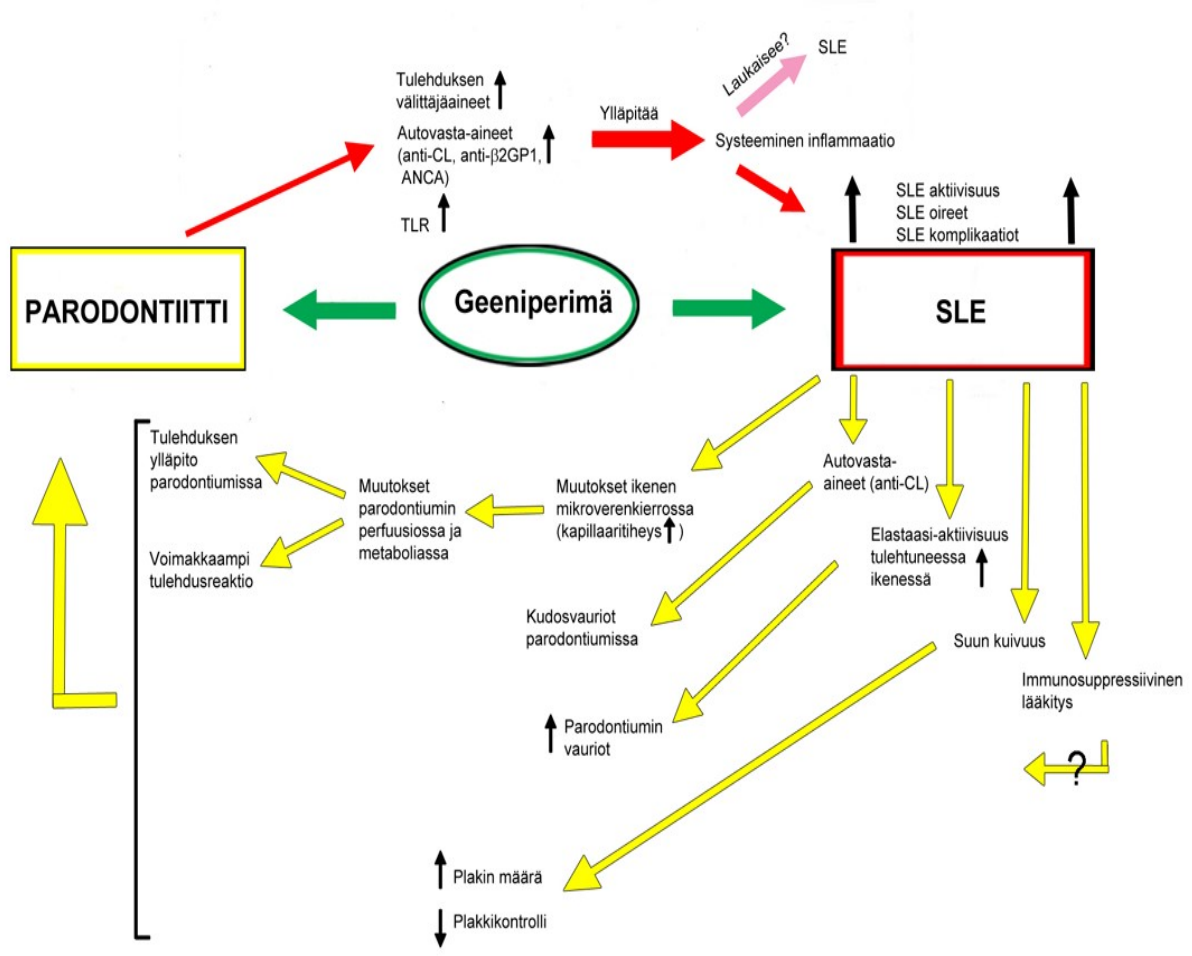
Parodontiitti on riskitekijä systeemiselle inflammaatiolle ja täten myös SLE:lle. Parodontiitissa bakteerit indusoivat lukuisten tulehdusten välittäjäaineiden vapautumisen. Nämä välittäjäaineet kykenevät aiheuttamaan myös systeemisiä vaikutuksia. Voidaan spekuloida, voiko parodontiitti toimia SLE:n laukaisevana tekijänä. Aiemminkin on pohdittu infektioiden mahdollisuutta sairauden laukaisijoina geneettisesti alttiilla henkilöillä. Parodontiitti on hyvin yleinen krooninen infektio, joten teoria vaikuttaa mahdolliselta. Ainakin vaikuttaa siltä, että parodontiitti toimii tulehdusta ylläpitävänä tekijänä SLE:ssä useiden eri mekanismien kautta. Parodontiitti lisää tulehduksen välittäjäaineiden pitoisuuksia, ylläpitää TLR-reseptorien määrää ja mahdollisesti johtaa autovasta-aineiden (anti-CL, anti- $\beta$ 2GPI, ANCA) muodostumiseen SLE:ssä. Parodontiitin hoidolla näytti olevan hyödyllisiä vaikutuksia SLE:n aktiivisuuden, oireiden ja mahdollisesti komplikaatioidenkin vähentäjänä. Voidaan olettaa, että parodontiitin hoito parantaa todennäköisesti SLE-potilaan ennustetta.

Tutkimuksissa oli viitteitä, että sairauksien välinen yhteys toimisi molempiin suuntiin, eli SLE olisi myös riskitekijä parodontiitille. Yksi selittävä tekijä voivat olla edellä mainitut geneettiset seikat. Lisäksi Scardina ja Messina (2012) havaitsivat muutoksia SLE-potilaiden ikenen mikroverenkierrossa. Muutokset voisivat johtaa tulehduksen ylläpitoon parodontiumissa sekä mahdollisesti korostuneeseen immuunivasteeseen bakteereita vastaan. Edellä mainitut anti-CL vasta-aineet saattavat myös toimia parodontiittiin altistavina. Ne voivat aiheuttaa kudonvaurioita parodontiumissa, jolloin korkean autovasta-aine pitoisuuden omaavat SLE-potilaat olisivat suuremmassa riskissä sairastua parodontiittiin. Figueredon ym. tutkimus osoitti elastaasiaktiivisuuden suurentuneen nuoruusiän SLE:tä sairastavien tulehtuneen ikenen ientaskunesteessä. Tämä voi viitata suurentuneeseen riskiin parodontiumin vaurioille. Useammassakin tutkimuksessa pohdittiin SLE-potilaiden immunosuppressiivisen lääkityksen vaikutusta parodontiumiin. Vaikutukset olivat ristiriitaisia keskenään. Osassa tutkimuksista oli viitteitä siitä, että lääkitys heikensi SLE-potilaiden puolustusta parodontiitin patogeneesia vastaan, jolloin parodontiumin vauriot ja parodontiitin vaikeus olivat suurempia. Vastaavasti toisissa tutkimuksissa näytti siltä, että lääkitys hillitsi kudonvaurioita aiheuttavaa immuunivastetta, jolloin parodontiumin vauriot

olivat lievempiä. Asian selvittämiseksi vaaditaan lisää tutkimuksia, joissa virhelähteet (kuten potilaiden väliset erot) on minimoitu.

Mainittujen seikkojen perusteella SLE-potilaiden parodontiitin hoito on erittäin suositeltavaa. Hoidolla on mahdollista rauhoittaa aktiivinen SLE, vähentää sen oireita sekä pienentää pitkäaikaisten komplikaatioiden riskiä. Terveystieteen ammattilaisten on tiedostettava SLE-potilaiden mahdollisesti lisääntynyt riski sairastua parodontiittiin. Täten säännöllinen suun, hampaiden ja limakalvojen tutkimus tulisi olla olennainen osa SLE-potilaiden seurantaan, jotta pystytään ehkäisemään suun sairauksien kehittyminen. Erityisesti parodontiitin hoitaminen, hyvän suuhygienian ohjeistaminen sekä säännöllinen parodontiumin ylläpitohoito ovat keskeisiä SLE:n kannalta. Myös alentunut syljen erityys tulee huomioida kariesriskitekijänä ja neuvoa potilaalle hyvän suuhygienian lisäksi tarvittava fluoriprofylaksia, kuivan suun hoito-ohjeet ja hampaiden reikiintymistä ehkäisevä ruokavalio.

SLE-potilaiden hammashoidossa on myös huomioitava, että heillä on vähintäänkin suurentunut infektioriski. Käypä hoito -suositus hammasperäisistä äkillisistä infektioista ja mikrobilääkkeistä luettelee suurentuneen infektioriskin potilaiksi potilaat, jotka sairastavat autoimmuunisairautta, mutta heillä ei ole lääkitystä tai vain lievä immunosuppressiivinen lääkitys. Samoin remissiassa oleva reumatauti aiheuttaa suurentuneen infektioriskin. Useammat immunosuppressiiviset lääkitykset tai biologinen lääke aiheuttavat jo keskisuuren infektioriskin. Verenkuva muutokset lisäävät riskiä entisestään. Mikäli potilaalla on sydämen mekaaninen keinoläppä, on hän jo suuren infektioriskin potilas. SLE-potilailla voi olla myös keinonivel, joka lisää infektioriskiä 6 kuukaudeksi leikkauksen jälkeen. SLE-potilaiden antibioottiprofylaksia tulee siis huomioida hammashoidossa suun alueen bakteremiaa aiheuttavia toimenpiteitä suorittaessa, eli esimerkiksi parodontologisessa hoidossa ja muissa verekkäissä toimenpiteissä. (Hammasperäiset äkilliset infektiot ja mikrobilääkkeet: Käypä hoito -suositus, 2011) Vaaditaan lisää tutkimuksia parodontiitin ja SLE:n patogeenien sekä niiden yhteisten immunologisten mekanismien selvittämiseksi, jotta niiden yhteyttä voidaan paremmin ymmärtää ja siten mahdollisesti vaikuttaa sairauksien kehittymiseen.



**Kuvio 1.** Parodontiitin ja SLE:n vaikutukset toistensa patogeneesiin.

## LÄHTEET

- Afeltra A, Sebastiani GD, Galeazzi M, Caccavo D, Ferri GM, Marcolongo R, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in synovial fluid and in serum of patients with rheumatoid arthritis and other types of synovitis. *J Rheumatol* 1996 Jan;23(1):10-15.
- Al-Mutairi KD, Al-Zahrani MS, Bahlas SM, Kayal RA, Zawawi KH. Periodontal findings in systemic lupus erythematosus patients and healthy controls. *Saudi Med J* 2015 Apr;36(4):463-468.
- Armitage GC, Jeffcoat MK, Chadwick DE, Taggart EJ, Jr, Numabe Y, Landis JR, et al. Longitudinal evaluation of elastase as a marker for the progression of periodontitis. *J Periodontol* 1994 Feb;65(2):120-128.
- Bredius RG, de Vries CE, Troelstra A, van Alphen L, Weening RS, van de Winkel JG, et al. Phagocytosis of *Staphylococcus aureus* and *Haemophilus influenzae* type B opsonized with polyclonal human IgG1 and IgG2 antibodies. Functional hFc gamma RIIa polymorphism to IgG2. *J Immunol* 1993 Aug 1;151(3):1463-1472.
- Calderaro D, Ferreira G, Mendonça S, Corrêa J, Santos F, Sanção J, et al. Is there an association between systemic lupus erythematosus and periodontal disease? *Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition)* 2016 0;56(3):280-284.
- Choi MY, Barber MR, Barber CE, Clarke AE, Fritzler MJ. Preventing the development of SLE: identifying risk factors and proposing pathways for clinical care. *Lupus* 2016 Jul;25(8):838-849.
- Delgado Alves J, Kumar S, Isenberg DA. Cross-reactivity between anti-cardiolipin, anti-high-density lipoprotein and anti-apolipoprotein A-I IgG antibodies in patients with systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2003 Jul;42(7):893-899.
- Eke PI, Dye BA, Wei L, Slade GD, Thornton-Evans GO, Borgnakke WS, et al. Update on Prevalence of Periodontitis in Adults in the United States: NHANES 2009 to 2012. *J Periodontol* 2015 May;86(5):611-622.
- Fabbri C, Fuller R, Bonfa E, Guedes LK, D'Alleva PS, Borba EF. Periodontitis treatment improves systemic lupus erythematosus response to immunosuppressive therapy. *Clin Rheumatol* 2014 Apr;33(4):505-509.
- Farmer-Boatwright MK, Roubey RA. Venous thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009 Mar;29(3):321-325.
- Figueredo CM, Areas A, Sztajn bok FR, Miceli V, Miranda LA, Fischer RG, et al. Higher elastase activity associated with lower IL-18 in GCF from juvenile systemic lupus patients. *Oral Health Prev Dent* 2008;6(1):75-81.
- Gottschalk TA, Tsantikos E, Hibbs ML. Pathogenic Inflammation and Its Therapeutic Targeting in Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol* 2015 Oct 28;6:550.

- Gripenberg-Gahmberg M, Konttinen Y. Systemiset sidekudostaudit. Kirjassa: Leirisalo-Repo M, Hämäläinen M, Moilanen E, toim. Reumataudit. 3.th ed. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim; 2002. s. 222-228.
- Julkunen H. Systeminen lupus erythematosus (SLE). Lääkärin käsikirja. Kustannus Oy Duodecim; 2016. <http://www.terveysportti.fi/dtk/ltk/koti>, artikkelin tunnus: ykt00520 (021.041)
- Julkunen H. Systeminen lupus erythematosus. Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim 2012;128(1):51-61.
- Julkunen H. Systemiset sidekudostaudit. Kirjassa: Martio J, Karjalainen A, Kauppi M, Kukkurainen M, Kyngäs H, toim. Reuma. 1.-2. ed. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim; 2009. s. 376-384.
- Kimberly R, Parris T, Inman R, McDougal J. Dynamics of mononuclear phagocyte system Fc receptor function in systemic lupus erythematosus. Relation to disease activity and circulating immune complexes. Clin Exp Immunol 1983;51(2):261-268.
- Knuuttila M. Hampaiden kiinnityskudossairaudet. Kirjassa: Suominen-Taipale L, Nordblad A, Vehkalahti M, Aromaa A, toim. Suomalaisten aikuisten suunterveys: Terveys 2000 -tutkimus. Helsinki: Kansanterveyslaitos; 2004. s. 88-97.
- Kobayashi T, Ito S, Yasuda K, Kuroda T, Yamamoto K, Sugita N, et al. The combined genotypes of stimulatory and inhibitory Fc gamma receptors associated with systemic lupus erythematosus and periodontitis in Japanese adults. J Periodontol 2007 Mar;78(3):467-474.
- Kono H, Kyogoku C, Suzuki T, Tsuchiya N, Honda H, Yamamoto K, et al. Fc gammaRIIB Ile232Thr transmembrane polymorphism associated with human systemic lupus erythematosus decreases affinity to lipid rafts and attenuates inhibitory effects on B cell receptor signaling. Hum Mol Genet 2005 Oct 1;14(19):2881-2892.
- Kornman KS, Crane A, Wang HY, di Giovine FS, Newman MG, Pirk FW, et al. The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. J Clin Periodontol 1997 Jan;24(1):72-77.
- Loos BG, Tjoa S. Host-derived diagnostic markers for periodontitis: do they exist in gingival crevice fluid? Periodontol 2000 2005;39:53-72.
- Marques CP, Maor Y, de Andrade MS, Rodrigues VP, Benatti BB. Possible evidence of systemic lupus erythematosus and periodontal disease association mediated by Toll-like receptors 2 and 4. Clin Exp Immunol 2016 Feb;183(2):187-192.
- Nagler RM, Lorber M, Ben-Arieh Y, Laufer D, Pollack S. Generalized periodontal involvement in a young patient with systemic lupus erythematosus. Lupus 1999;8(9):770-772.
- Newman M, Takei H, Klokkevold P, Carranza F. Carranza's Clinical Periodontology. 12.th ed. Canada: Elsevier Saunders; 2015.



- Novo E, Garcia-MacGregor E, Viera N, Chaparro N, Crozzoli Y. Periodontitis and anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: a comparative study. *J Periodontol* 1999 Feb;70(2):185-188.
- Parks CG, Cooper GS, Dooley MA, Treadwell EL, St Clair EW, Gilkeson GS, et al. Systemic lupus erythematosus and genetic variation in the interleukin 1 gene cluster: a population based study in the southeastern United States. *Ann Rheum Dis* 2004 Jan;63(1):91-94.
- Pauzner R, Urowitz M, Gladman D, Gough J. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1994 Sep;21(9):1670-1673.
- Pessoa L, Galvao V, Santos-Neto L. Periodontal disease as a risk factor for cardiovascular disease: suggestion of a further link in systemic lupus erythematosus. *Med Hypotheses* 2011 Aug;77(2):286-289.
- Pons-Estel GJ, Alarcon GS, Scofield L, Reinlib L, Cooper GS. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2010 Feb;39(4):257-268.
- Rhodus NL, Johnson DK. The prevalence of oral manifestations of systemic lupus erythematosus. *Quintessence Int* 1990 Jun;21(6):461-465.
- Scardina GA, Messina P. Increased gingival blood vessel density in SLE patients. *Quintessence Int* 2012 Jun;43(6):511-515.
- Schenkein HA, Berry CR, Burmeister JA, Brooks CN, Barbour SE, Best AM, et al. Anti-cardiolipin antibodies in sera from patients with periodontitis. *J Dent Res* 2003 Nov;82(11):919-922.
- Sete MRC, Figueredo CMdS, Sztajn bok F. Periodontitis and systemic lupus erythematosus. *Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition)* 2016 0;56(2):165-170.
- Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Hammaslääkäriseuran Apollonian asettama työryhmä. Hammasperäiset äkilliset infektiot ja mikrobilääkkeet (online). Käypä hoito -suositus. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2011 (viitattu 7.8.2016). Saatavilla: [www.käypähoito.fi](http://www.käypähoito.fi)
- Suominen L, Vehkalahti M, Knuutila M. Suunterveys. Kirjassa: Koskinen S, Lundqvist A, Ristiluoma N, toim. Terveys, toimintakyky ja hyvinvointi Suomessa 2011: THL; 2012. s. 102-107.
- Takai T. Roles of Fc receptors in autoimmunity. *Nat Rev Immunol* 2002 Aug;2(8):580-592.
- Tietmann C, Bissada NF. Aggressive periodontitis in a patient with chronic cutaneous lupus erythematosus: a case report. *Quintessence Int* 2006 May;37(5):401-408.
- Wang CY, Chyuan IT, Wang YL, Kuo MY, Chang CW, Wu KJ, et al. beta2-Glycoprotein I-Dependent Anti-Cardiolipin Antibodies Associated With Periodontitis in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *J Periodontol* 2015 Aug;86(8):995-1004.