

Johanna Gustafsson

REUMAPOTILAAN PARENTAFYSIOLOGIA JA UNEN LAATU

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Turun yliopisto

Lääketieteellinen tiedekunta

Hammaslääketieteenlaitos

Syyslukukausi 2016

Joulukuu 2016

Purentafysiologia

Ohjaaja: Tommy Sjöholm,

yliopisto-opettaja, HLT, EHL

Asiantuntijatarkastaja:

Marika Doepel, HLT, EHL

Laajuus: 20 opintopistettä

TURUN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

Hammaslääketieteen koulutusohjelma

GUSTAFSSON JOHANNA: Reumapotilaan purentafysiologia ja unen laatu

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 35 s.

Purentafysiologia

Joulukuu 2016

Tiivistelmä

Reumatauteihin liittyy monia suun ja purentaelimistön muutoksia. Viime vuosina reumapotilailta on tutkittu sekä TMD-*temporomandibular-disorders*-oireita, synoviaalinivelnesteiden koostumusta, seerumien immunologisia muutoksia ja uniongelmia että univaikeuksista kärsivien potilaiden ja suun alueen sytokiinejä ja hormonitasoja. Tutkimuksen päätutkimuskysymykset ovat: Onko näillä tutkimuksilla yhteyksiä keskenään? Onko reumapotilaan unenlaatu heikko johtuen taudin patofysiologiasta, ja johtuvatko mahdolliset univaikeudet samoista patofysiologisista syistä kuin reumataudin eteneminen nivelissä? Mikä on purentafysiologisten ongelmien yhteys uniongelmiin?

Opinnäytetyö on kirjallisuuskatsaus. Aineistona on käytetty PubMed/Medline, Medic, Käypä hoito ja Terveysportti tietokantoja sekä alan kirjallisuutta. Päätutkimuskysymysten lisäksi on selvitetty suun alueella vaikuttavia reumatauteja, näiden aiheuttamia purentafysiologisia ongelmia ja tunnistusmenetelmiä.

Kirjallisuuteen pohjautuen leukanivelen aktiivisissa reumatulehduksissa keskeinen sytokiini on TNF- α , *tuumoritekijä-alfa*, jolla on havaittu aktiivinen rooli myös unen patofysiologiassa. Useissa tutkimuksissa uniongelmien ja reumatautien välillä on havaittu yhteyksiä. Tutkimukset antavat viitteitä siitä, että unen tehokkuus, *sleep efficiency*, on reumataudeissa alentunut, melatoniinin vapautuminen tapahtuu aiemmin kuin verrokeilla, unenaikaiset jalkojen liikkeet, *periodic movements of the legs*, ovat reumapotilailla lisääntyneitä, ja syväunijakso, *slow wave sleep*, lyhempi. Myös kuukautiskierrolla on havaittu yhteyksiä unenlaatuun. Parhaaksi kuvantamismenetelmäksi leukanivelen alueen tulehdusten havainnointiin suositellaan kirjallisuudessa tällä hetkellä pääasiassa magneettikuvausta sekä suun avausmittauksia. Myös rahinan määrällä ja seerumin glutamaattitasoilla on havaittu indikaatioarvoa kulumien ennustamiseen.

Asiasanat: reumapotilas, hammaslääketiede, purentafysiologia, unitutkimus

The originality of this thesis has been checked in accordance with the University of Turku quality assurance system using the Turnitin OriginalityCheck service.

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

Sisällys

1. JOHDANTO	2
2. REUMATAUDIT	2
2.1. Reumataudit ja niiden esiintyvyys Suomessa	3
2.1.1 Nivelreuma (Rheumatoid arthritis, RA)	3
2.1.2 Sjögrenin oireyhtymä (Sjögren's syndrome, SS)	4
2.1.3 Systeminen skleroosi (Systemic sclerosis, SSc)	5
2.1.4 Systeminen lupus erythematosus (Systemic lupus erythematosus, SLE)	5
2.1.5 Lastenreuma (Juvenile idiopathic arthritis, JIA)	6
2.2. Reumatautien etiologia ja patogeneesi	6
2.2.1 Reumataudit leukanivelissä	7
2.2.2 Reumataudit ja suunterveys	8
3. PARENTAFYSIOLOGIA	9
3.1. Reumapotilaiden parentafysiologia	10
3.1.1 Reumapotilaan hammastarkastus	10
3.1.2 Reumapotilaan hammasröntgen ja magneettikuvaus	11
3.1.3 Reumapotilaan oikomishoito	11
3.2. TMJ-tulehdukset ja TMD-oireet	12
3.2.1 TMJ-tulehdusten tunnistaminen eri kuvantamismenetelmillä	13
3.2.2 TMJ-nivelten korjaus ja avopurennan hoito	16
4. REUMAPOTILAAN UNI	18
4.1. Reumatautien uneen liittyvä patofysiologia	18
4.2. Unitutkimusmenetelmät	21
4.3. Yhteenveto neljästä aikuisten reumapotilaiden unilaboratoriotutkimuksesta	22
5. POHDINTA JA JOHTOPÄÄTÖKSET	25
6. HEIKKOUEDET JA VAHVUUDET	28

LÄHTEET

1. JOHDANTO

Reumatauteihin liittyy monia suun ja purentaelimistön muutoksia, kuten suun kuivumista, leukanivelten rahinaa, kulumia ja liikerajoituksia sekä trigeminusneuralgiaa. Viime vuosina reumapotilailta on tutkittu mm. TMD- *temporo-mandibular-disorders*-oireita, uniongelmia, leukanivelen synoviaalinivelnesteeseen koostumusta, seerumin immunologisia muutoksia sekä univaikeuksista kärsivien potilaiden sytokiinejä ja hormonitasoja. Onko näillä tutkimuksilla yhteyksiä keskenään? Onko reumapotilaan unenlaatu heikko johtuen taudin patofysiologiasta, ja johtuvatko mahdolliset univaikeudet samoista patofysiologisista syistä kuin reumataudin eteneminen nivelissä? Mikä on purentafysiologisten ongelmien yhteys uniongelmiin?

2. REUMATAUDIT

2.1 Reumataudit ja niiden esiintyvyys Suomessa

Reumataudit ovat autoimmuunitauteja, joihin liittyy monissa nivelissä samanaikaisesti ilmeneviä nivelkalvoja, *synovium*, vaurioitettavia tulehduksia, *synoviitti* (Mustajoki 2015, Puolakka ym. 2015). Tulehdukset aiheuttavat nivelten aamujäykkyyttä, turvotuksia ja liikearkuutta (Jyrkönen 2015, Puolakka ym. 2015). Lepokipua ei tyypillisesti ole ja tulehdusten syy, *etiologia*, on usein tuntematon (Puolakka ym. 2015).

Hoitamattomassa tai hoitovasteeltaan vaikeassa reumassa pitkittynyt tulehdus tuhoaa rusto- ja luukudosta, alentaa merkittävästi toimintakykyä ja lyhentää elinaikaa (Puolakka ym. 2015). Vielä vuonna 2014 Meurman (2014a) on raportoinut noin 30 % nivelreumaan sairastuneista päätyneen työkyvyttömyyseläkkeelle ja joka kymmenennen kuolevan reumaan tai sen komplikaatioihin. Viimeisten vuosikymmenien aikana reumatautien diagnosointi ja reumahoidot ovat kuitenkin kehittyneet (Jalanko 2014, Puolakka ym. 2015), ja ajoissa havaitut, *remissiossa*, ei-aktiivisessa tilassa, olevat reumataudit eivät aiheuta merkittäviä ammatillisia esteitä (Puolakka ym. 2005, Ericsson ym. 2013). Puolakan ym. (2005) tutkimuksessa

yksikään nivelreumapotilas (RA), jonka tauti oli saatu puolessa vuodessa remissioon, ei viiden vuoden seurannassa päätynyt työkyvyttömäksi. Lastenreuma, *Juvenile idopathic arthritis (JIA)* aiheuttaa harvoin pysyviä kasvu- tai nivelongelmia (Lahdenne 2010, Lahdenne ja Honkanen 2016a).

2.1.1. Nivelreuma

Kaiken kaikkiaan Suomessa on yli 100 000 reumapotilasta ja heistä noin 38 000 on kroonikkoja (Reumaortopedia 2013 www.laakariliitto.fi). Yleisin reumataudeista on soluvälitteinen autoimmuunitauti nivelreuma, *rheumatoid arthritis (RA)*, johon vuositasolla sairastuu noin 2000 (Mustajoki 2015) ja jonka kokonaispotilasmäärä on noin 35 000 (Reuma-aapinen 2016 www.reumaliitto.fi).

Tyypillistä nivelreumalle on oireiden symmetrisyys (Mustajoki 2015). Niveloireita esiintyy usein kroonisesti ja useissa nivelissä yhtä aikaa (Larheim ym. 2015, Abrão ym. 2016). Lähes puolella nivelreumapotilaista ilmenee leukanivelissä erosiivisia muutoksia muutaman vuoden kuluessa taudin toteamisesta (Helenius 2012, Le Bell ym. 2013). Nivelreumaan liittyy usein myös syljen vähyys, joka lisää streptokokki mutans (karies-riski), laktobasilli ja hiivasienimääriä (sieni-infektioriski) (Honkala 2015a). Suunlimakalvoilla voi näkyä myös lichen-tyyppisiä (punajäkälä, *lichen planus*) valkoisia juosteita, joita hoidetaan paikallisilla kortikosteroidivalmisteilla ja pidetään jatkuvassa seurannassa (Syrjänen 1995, Honkala 2015a).

Nivelreumaansairastumisriski on naisilla on 2–3 kertaa suurempi kuin miehillä (Puolakka ym. 2015). Tupakoivilla miehillä nivelreumariski on nelinkertainen verrattuna ei-tupakoiviin (Mustajoki 2015). Naisilla yhteys tupakoinnin ja nivelreuman välillä ilmenee vain seerumin reumafaktorin ollessa kohonnut (Mustajoki 2015, Puolakka ym. 2015). Reumaa sairastavan lähisukulaisilla on hieman kohonnut perinnöllinen alttius reumatauteihin (Mustajoki 2015).

2.1.2. Sjögrenin oireyhtymä

Suun alueella vaikuttavat nivelreuman lisäksi vasta-ainevälitteiset autoimmuunitaudit Sjögrenin oireyhtymä, *Sjögren's Syndrome (SS)*, systeeminen skleroosi eli skleroderma, *Systemic sclerosis (SSc)*, ja systeeminen lupus erythematosus, *Systemic lupus erythematosus (SLE, LED)* (Vaarala ym. 2011a).

Sjögrenin oireyhtymä on nivelreuman jälkeen toiseksi yleisin reumaattinen autoimmuunisairaus, krooninen autoimmuunieksookrinopatia, jossa kyynel- ja sylkirauhaset eivät tuota normaalisti sylkeä ja kyynelnestettä. Sairaus voidaan todeta huulen pienistä sylkirauhasista otettavalla koepalalla, *biopsia*. Tautitapauksessa biopsiassa näkyy lymfosyytti-pesäkkeitä nk. *fokaalisia lymfosyytti-infiltraatioita* (Syrjänen 1995, Pertovaara ja Pasternack 2002, Reuma-aapinen 2015 www.reumaliitto.fi). Tyypillisinä suun alueen oireina havaitaan toistuvat sylkirauhasturvotukset ja suunkuivuminen. Suun kuivumisella on yhteys kariekseen, sillä sylki estää eroosiota (Järvinen ym. 1991, Syrjänen 1995, Piangrath ym. 2009, Wan Nik ym. 2011). Hampaiden kulumisen ja eroosion onkin havaittu olevan yleisempää Sjögrenin oireyhtymässä kuin terveillä verrokeilla (33 SS-potilasta, 20 verrokkia, $p < 0.001$, tilastollisesti merkittävä ero) (Wan Nik ym. 2011, Meurman 2014b). Myös hampaiden kiinnityskudosten parodontiitti ja/tai TMD-oireet, joissa potilas tuntee leukanivelten käyttökipua ja/tai alaleuan liikelaajuuksien rajoittumista, ovat tyypillisiä (Syrjänen 1995, Le Bell 2013).

Sjögrenin oireyhtymän potilaista 90% on naisia. Sjögrenin oireyhtymä voi esiintyä myös sekundäärisenä. Nivelreumapotilaista 30–50%:lla todetaan sekundäärinen Sjögrenin oireyhtymä. Sjögrenin oireyhtymä voi liittyä myös sklerodermaan. (Syrjänen 1995).

2.1.3. Systeminen skleroosi

Sidekudossairaus systeminen skleroosi eli ihonkovettumatauti *skleroderma* jaetaan yleensä rajoittuneeseen (Suomessa yleisempi) ja yleistyneeseen muotoon. Rajoittuneessa muodossa kyynärpäissä, polvissa, kasvoilla ja kaulalla esiintyy iho-oireina haavaumia ja kalkkeutumia, ja verikokeissa esiintyy sentromeeri-vasta-aineita (70 %:lla). Yleistyneessä muodossa ihomuutoksia on myös muulla vartalolla. (Peltomaa ym. 2013).

Hammaslääkärin työn kannalta keskeisiä systemiseen skleroosiin liittyviä oireita ovat ruokatorven refluksitauti ja kolmoishermostärky (Peltomaa ym. 2013, Reumaapinen 2016 www.reumaliitto.fi). Refluksitauti vaikuttaa hampaiden eroosioon ja kolmoishermostärky, *trigeminusneuralgia*, ilmenee sähköiskumaisina kasvojen alueen kipuina, jotka voivat ilmaantua esimerkiksi kasvojen alueen koskettamisesta ja jatkuu kerrallaan muutamia viikkoja (Atula 2015).

Syrjänen (1995) on raportoinut sklerodermapotilailla kielen kovettumista ja liikerajoituksia, Honkala (2015a) kireät suunympäryskudokset, kapeat huulet, lyhyen kielijänteen sekä pienentyneen suun avausliikkeen.

2.1.4. Systeminen lupus erythematosus

Systeminen lupus erythematosus (SLE, punahukka) on sekä systeminen (kudosspesifiton) että vasta-ainevälitteinen autoimmuunitauti (Vaarala ym. 2011a). T-solut toimivat taudissa epänormaalisti: aktivoituneita T-soluja on paljon, mutta näiden synnyttämän IL-2 sytokiinin ja efektiivisten estäjä-T-solujen (T_{ref}) toiminta on heikkoa (Pettersson 2012). B-solut ovat hyperaktiivisia, mikä ilmenee polyklonaalisena hypergammaglobulinemiana, eli seerumin suurena B-soluista lähtöisin olevien vasta-aineiden määränä (Pettersson 2012). Suun alueen limakalvoilla esiintyy selvästi erotettavia nauhamaisia muutoksia (Honkala 2015a). (Julkunen 2012).

2.1.5. Lastenreuma

Lastenreumaksi, *Juveniili idiopaattinen artriitti, Juvenile idopathic arthritis (JIA)* luokitellaan pitkittyneet yli kuusi viikkoa kestäneet alle 16-vuotiaiden niveltulehdukset (Lahdenne ja Honkanen 2016a). Kansainvälisen ILAR-luokittelun mukaisesti lastenreuma jaotellaan seitsemään alaryhmään, joista yleisimmät ovat oligoatriitti (50–70 %) ja seronegatiivinen polyatriitti (30 %) (Lahdenne ja Honkanen 2016a, Lahdenne ja Honkanen 2016b).

Tyypillistä lastenreumalle on aaltoileva eteneminen. Tauti voi uusiutua vielä aikuisiällä (Lahdenne ja Honkanen 2016a). Lastenreuman ennuste paranemisen suhteen on kuitenkin selvästi parempi kuin nivelreumassa (Lahdenne ja Honkanen 2016a). Lastenreumoista vain noin viidellä prosentilla on samankaltainen reumatekijää (RF) tai CCP(*Cyclic Citrullinated Peptide*)-vasta-aineita sisältävä taudinkuva kuin suurella osalla aikuisreumapotilaita (Lahdenne ja Honkanen 2016a).

Lastenreumassa hoitamattomat TMJ(*temporomandibular joint*)-tulehdukset voivat johtaa alaleuan (*mandibula*) toimintahäiriöihin ja kasvojen muodon muutoksiin (Karhulahti ym. 1993, Larheim ja Haanaes 1981, Rönning ja Väliaho 1981, Svensson ym. 2001; ks. Müller ym. 2009).

2.2. Reumatautien etiologia ja patogeneesi

Nykytutkimuksen mukaan reumatautien puhjetessa auttaja-T-solut (CD4+) yliaktivoituvat ja alkavat kiinnittyä nivelkalvoon (Rosenberg 2013). Varmaa syytä ilmiöön ei ole vahvistettu, mutta syyksi on arveltu perimältään riskiryhmään kuuluvan immuunitoleranssin alentumista esimerkiksi infektion tai tupakoinnin laukaisemana (Vaarala ym. 2011b, Rosenberg 2013). Kuva 1 selventää, miten T_{H1} , *T-helper-1*, ja T_{H17} , *T-helper-17*, solut indusoivat reumataudissa tulehduksen ja erittävät nivelnesteeseen leukosyyttejä houkuttelevia sytokiinejä, kuten interleukiini-1 (*IL-1*),

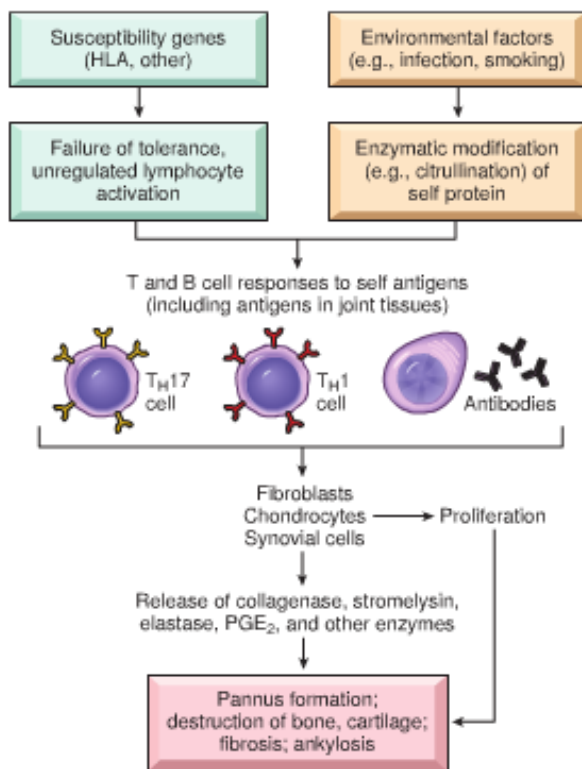
interleukiini-6 (*IL-6*) ja tuumoritekijä-alfa (*TNF- α*) (Ferraccioli ja Gremese 2011, Abbas ym. 2014). Sytokiinien houkuttelemien leukosyyttien, neutrofiilien ja makrofagien suuri määrä aiheuttaa sekä nesteen kertymistä niveleen (*ödeema*, nivelen turvotus) että kollageeniä hajottavien proteolyyttisten entsyymien vapautumista (Rosenberg 2013; Kuva 1A).

Normaalitilanteessa neutrofiilit ja monosyytit tunnistaisivat antigeenejä ja tulehdusreaktio kohdistuisi ekstrasellulaarisiin bakteereihin (Abbas ym. 2014). Autoimmuunitaudissa tulehdusreaktio kohdistuu potilaan omiin niveliin sekä mahdollisesti myös verisuoniin, keuhkoihin ja muihin kudoksiin (Abbas ym. 2014). Nivelkalvot paksuuntuvat ja niihin muodostuu sormimaisia ulokkeita (Pettersson 2012). Nopeasti lisääntyvät, *proliferoivat*, nivelkalvosolut muodostavat yhdessä tulehdussolujen ja sidekudoksen kanssa nivelonteloa täyttävän paksuuntuneen pannuksen, joka näkyy kuvassa 2 (Rosenberg 2013). Pitkittynyt tulehdus aktivoi rustonalaisia osteoklasteja hajottamaan luuta (Abbas ym. 2014), minkä vuoksi reumatautien hoidossa onkin olennaista lääkityksellä estää ja hillitä tulehdustilan pitkittyminen, jottei niveliin synny pysyviä vaurioita. Kroonistuessaan nivelkalvojen tulehdus voi aiheuttaa sidekudoksellista ankyloosia, *fibrous ankylosis* (Kuva 2B), joka rajoittaa nivelen liikettä. Nivelkalvojen ja nivelruston tuhouduttua, hoitamaton nivel lukkiutuu virheasentoon, *bony ankylosis* (Kuva 2B). (Abbas ym. 2014).

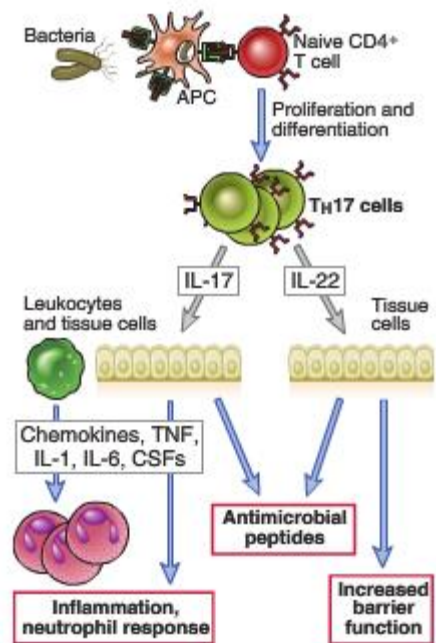
2.2.1. Reumataudit leukanivelissä

Ahmedin yms. (2015) tutkimus antaa viitteitä siitä, että leukanivelen (TMJ) synoviaalinessä oleva TNF, *tumor necrosis factor*, välittäisi reumataudissa ruston ja luun resorptoitumista. Tähän nivelneste- ja seeruminäyte-tutkimukseen osallistui 22 nivelreumapotilasta, joilla oli todettu tulehdusaktiivisuutta (DAS28). Hajati ym. (2010) CT-, *compute tomography*, nivelreumatutkimuksessa nivelten vaurion ennusteiksi ehdotettiin taudin alkuvaiheessa ilmenevää nivelrahinaa, *creptitus* sekä kohonnutta seerumin glutamaattipitoisuutta. Tutkimuksen otoskokona oli 47 nivelreumapotilasta, 29 naista ja 18 miestä.

A.



B.



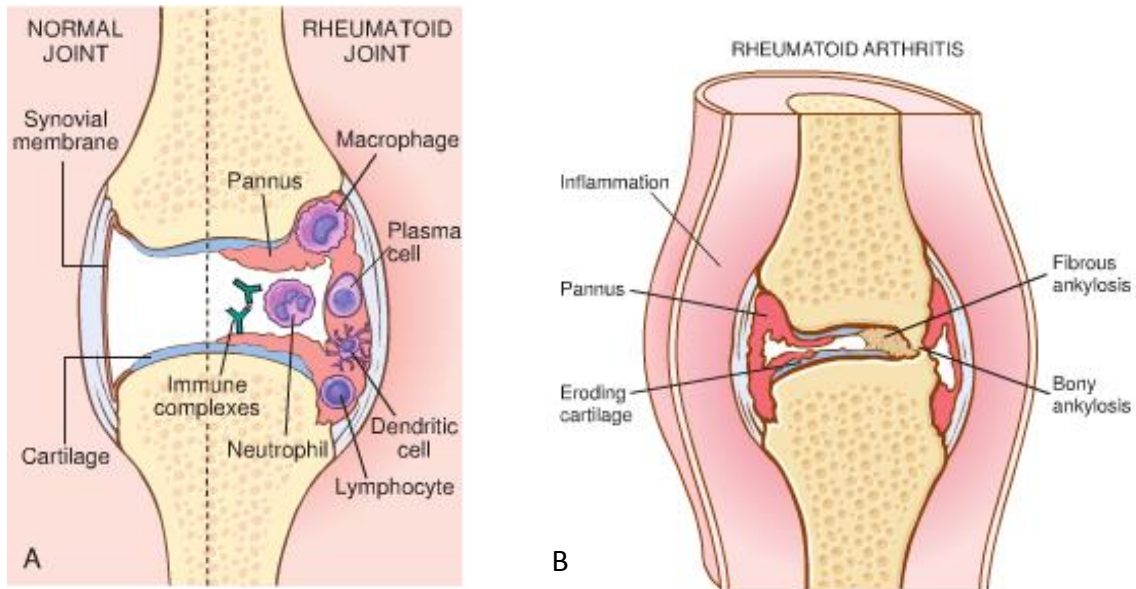
Kuva 1. A) Autoimmuunireaktion eteneminen reumasairauksissa (Rosenberg 2013).

B) Autoimmuunireaktion eteneminen reumataudeissa solutasolla (Abbas ym. 2014).

2.2.2. Reumataudit ja suun terveys

Tulehdustauteina reumataudit lisäävät sydän- ja verisuonisairauksien mm. valtimonkovettumataudin, *ateroskleroosi*, riskiä (Puolakka ym. 2015). Yhteys suun terveyteen on todennettu (Sydänsairaudet ja Suu 2013 www.hammaslaakariliitto.fi, Honkala 2015a, Honkala 2015b, Pöllänen 2015, Abrão ym. 2016). Hyvä suuhygienia edesauttaa yleisterveyttä ja reuman remissiota, ja huono suuhygienia heikentää. Reumataudit ja niihin liittyvät lääkitykset lisäävät suun kiinnityskudosten tulehdusriskiä. Abrão ym. (2016) on raportoinut, Preshaw ja Taylorin (2011) sekä Lundbergin (2010) tutkimuksiin perustuen, että nivelreuman ja parodontiittiin immuunireaktioon osallistuvat makrofagit, T-lymfosyytit, plasmasolut, PMN,

soluväliaine ja sytokiinit ovat samanlaiset (Preshaw ja Taylor 2011, Lundberg ym. 2010; ks. Abrão ym. 2016).



Kuva 2.

Kaavakuvasynoviaalinivelestä, sekä normaalitilanteessa (A), että reumatulehduksessa (A), ja pitkittyneessä tulehduksessa (B) (Rosenberg 2013).

3. PARENTAFYSIOLOGIA

Parentafysiologia käsittää purennan arvioinnin, kieleen, nielemiseen, pureskeluun ja syljeneritykseen liittyvät toiminnot, sekä näihin liittyvät puremalihaksiin, leukaniveliin ja näitä ympäröiviin kudoksiin liittyvät toiminnalliset häiriöt (TMD). Toiminnallisiksi häiriöiksi lasketaan puremalihas- ja leukanivelkivut, leukaniveläänet ja alaleuan liikerajoitukset sekä näihin liittyvät kivut ja päänsäryt. Hoitona käytetään usein parentakiskoja, purennan tasapainotuksia tai purennan rekonstruktioita proteettisin keinoin. TMD-hoidoista on olemassa käypähoito suositus. (Miles ym 2004, Le Bell ym 2013, Okeson 2013).

3.1. Reumapotilaiden parentafysiologia

3.1.1. Reumapotilaan hammastarkistus

Reumapotilaan hammastarkastuksissa kiinnitetään huomiota suun normaaliin avautuvuuteen, parentavoimiin, alaleuan deviaatioon ja röntgenpanoraamakuvissa näkyviin TMJ-nivelten (*temporomadibular joint*) tulehdukseen ja kulumiin. Myös purenta-tila, kuten avopurenta ja mahdolliset kivut tarkistetaan. (Müller ym. 2009).

Suun maksimaalisen avauskapasiteetin alentuma on tilastollisesti merkittävä indikaatio leukanivelen aktiivisesta tulehduksesta tai leukanivelen pysyvästä vaurioitumisesta ($p=0.01$, <0.05 , Müller ym. 2009, Kantomaa 2015). Suun normaaliavautuvuus alainkisiivin kärjestä yläinkisiivin kärkeen on aikuispotilaalla > 40 mm (Müller ym. 2009), 11–19-vuotiaalla > 38 mm ja 5–10-vuotiaalla > 35 mm (Peltomäki ym. 2010).

Joissakin tapauksissa reumapotilaan leukanivel voi olla tulehdustilassa ja kondyylin translaatio rajoittunutta, vaikka avautuvuus olisi normaali (Larheim ym. 2015). Larheimin ja Flöydstrandin (1985) tutkimuksessa seitsemällä reumapotilaalla kuudestatoista (7/16, 44 %) oli selvästi alhaisemmat parentavoimat ja tomografialla todennettu leukanivelen eroosio, vaikka avautuvuus oli normaali, 40–46 mm.

Kliinisesti aktiivinen leukanivelen tulehdus havaitaan usein myös alaleuan avausliikkeen deviaationa, eli taipumisena tulehduksen puolelle (Hu ym. 2009, Kantomaa 2015). Terveillä 10–17-vuotiailla lapsilla alle 8 mm laterotruusiota ja alle 5 mm protruusiota, yhdistyneenä alle 43 mm maksimaaliseen avaukseen voidaan pitää rajoittuneena (Hirsch 2006; ks. Peltomäki ym. 2010). Laterotruusiossa testataan maksimaalista alaleuan sivuttaissiirtymää pään keskilinjasta, protruusiossa alaleuan maksimaalista siirtymää eteenpäin.

3.1.2. Reumapotilaan hammasröntgen ja magneettikuvaus

Erityisesti lapsipotilas, jolla hammasröntgen kuvien perusteella epäillään leukanivelen tulehdusta, ohjataan melko herkästi jatkotutkimuksiin, koska röntgenkuvissa ja ultraäänellä näkyvät usein vasta pitkälle edenneet tulehdustilat (Kantomaa 2015, Larheim ym. 2015). Reumadiagnoosin tekee reumalääkäri. Hoitamattomat tulehdukset voivat johtaa alaleuan toimintahäiriöihin ja kasvojen muodon muutoksiin (Karhulahti ym. 1993, Larheim ja Haanaes 1981, Rönning ja Väliaho 1981, Svensson ym. 2001; ks. Müllerin ym. 2009). Magneettikuvaus, yhdistettynä suun maksimaallisen avauksen mittaukseen, arvioidaan tällä hetkellä parhaaksi tavaksi havaita leukanivelen aktiivinen reumatulehdus (Müller ym. 2009, Carvalho ym. 2012, Kantomaa 2015, Puolakka ym. 2015). Müllerin ym. (2009) diagnosointimenetelmiä vertailevassa tutkimuksessa, TMJ-muutoksiin yhdistynyt leukaniveltulehdus havaittiin magneettikuvauksella (*MRI, Magnetic Resonance Imaging*) 19:lla lastenreumapotilaalla 30:stä (63 %). Näistä magneettikuvauksella todennetuista tapauksista (n=19) tulehdus havaittiin reumaklinikan perinteisillä tutkimuksilla 79%:llä (15/19), hammaslääkärin reumatarkistuksessa ilman kuvantamista 68 %:lla (13/19) ja ultraäänitutkimuksissa vain 53 %:lla (10/19). Magneettikuvaus ei altista potilasta ionisoivalle säteilylle (Mustajoki ja Kaukua 2008).

3.1.3. Reumapotilaan oikomishoito

Reumapotilaiden oikomishoidoista ei ole Suomessa yhtenäistä ohjeistusta, mutta mm. leukavetoja tulisi lastenreumapotilailla välttää, koska ne voivat aiheuttaa kaularankamuutoksia (Kantomaa 2015, Peltomäki ym. 2010). Voimakas niskakipu ja tärinäkipu yhdistyneenä kaularangan liikerajoituksiin voi myös olla oire lastenreumasta (Lahdenne ja Honkanen 2016c). Reumapotilailla esiintyy parentavirheitä, tyypillisesti avopurentaa ja pienileukaisuutta, *mikrognatia* (Lahdenne ja Honkanen 2016c). Vastaanottotilanteessa lastenreumaa sairastava lapsi,

kuten lapsi yleensäkin, kertoo harvoin kivusta (Lahdenne ja Honkanen 2016c). Toisaalta krooninen kipu voi myös alentaa kipukynnystä (Miles ym. 2004).

3.2. TMJ-tulehdukset ja TMD-oireet

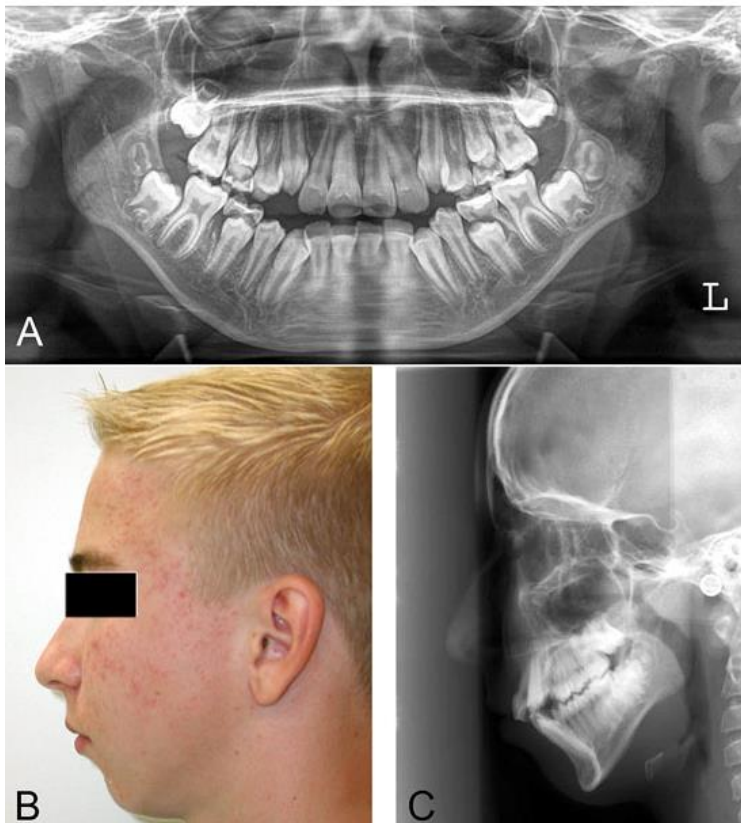
TMJ-*temporomandibular joint*-tulehdukset voivat muuttaa reumapotilaan profiilia (Kuva 3). Tulehdusten pitkittyessä krooniseksi luu resorboituu mandibulan kondyylin nivelpäästä. Tällöin leukaluun ramus-korkeus alenee ja alaleuka siirtyy liian taakse suhteessa kallonpohjaan (Hämäläinen 2009, Carvalho ym. 2012, Kantomaa 2015). Koska alaleuan tärkein kasvukeskus sijaitsee kondyylin nivelpinnassa, nivelpään vaurioituttua lapsen alaleuan kasvu hidastuu (Lahdenne ja Honkanen 2016c, Twilt ym. 2008; ks. Kantomaa 2015). Seurauksena syntyy avopurentaa ja pienileukaisuutta (Lahdenne ja Honkanen 2016c). Avopurenta siirtää purentapaineen taka-alueelle, molaareille ja leukaniveleen (Honkala 2015a, Kantomaa 2015, Le Bell ym. 2013).

TMD, *temporomandibular disorder*, on klinikassa yleisin ei-hammasperäinen potilaan kivun syy (Le Bell ym 2013). Kipu on yleensä puremalihaksien alueella tai korvan edessä, TMJ-alueella. Potilaat kertovat leukakipuja, korvakipuja, päänsärkyjä tai kasvojen kipua. Yleensä havaitaan myös rajoittuneita tai epäsymmetrisiä leuan liikkeitä ja nivelläniä (McNeill ym. 1990, Okeson 1996, McNeill 1997; ks. Atsü ja Ayhan-Ardic 2006). TMD-käypä hoito suosituksen mukaan TMD-oireiden esiintyvyys on terveillä aikuisilla tutkimuksista riippuen välillä 25–50 % ja kouluikäisillä välillä 35–63 %. Kliinisten oireiden esiintyvyys aikuisilla on hieman korkeampaa, 40–90 % (Le Bell ym 2013). Cannizzaro ym. (2011) havaitsi tutkituista 223:sta JIA-lapsipotilaasta 38.6 %:lla (86/223) TMD-oireita. Aikuisilla RA-potilailla TMD-esiintyvyys on vaihdellut välillä 5%–87% (Peltomäki ym. 2010; Aliko ym. 2011, Sidebottom ym. 2016; ks. Abrão ym. 2016). TMD-oireiden esiintyvyys reumapotilailla näyttää tämän perusteella olevan samalla tasolla kuin muulla väestöllä. Reumapotilaiden TMD-oireisiin kuitenkin liittyvät reumataudeille

tyypilliset leukanivelten aamujäykkyys, suun avaamisen vaikeus, toispuolisuus sekä krooninen päänsärky (Honkala 2015b, Abrão ym. 2016).

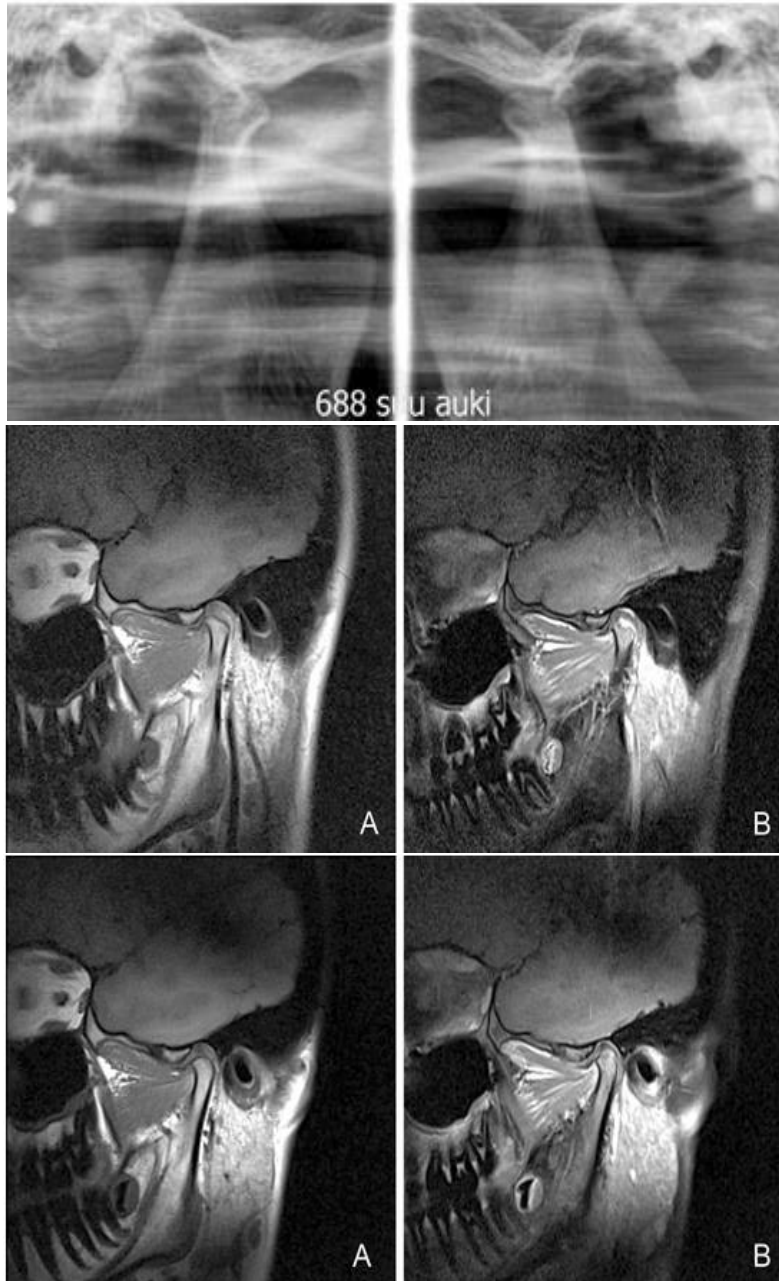
3.2.1. TMJ-tulehdusten tunnistaminen eri kuvantamismenetelmillä

Kuvissa 3–5 on yksittäistapausten avulla esitelty reumapotilailla röntgenkuvauksella tai magneettikuvauksella havaittavia muutoksia. Kuvan 3 lastenreumapotilaan röntgenpanoraamakuvassa näkyy kondyylin päiden kuluma ja litistymisen (Peltomäki ym. 2010).



Kuva 3. Lastenreumapotilaan (12 v poika, *polyatriitti*): a) panoraamatopografia, jossa molemmat leukanivelet ovat litistyneet, b) sivuprofiili, jossa näkyy kasvojen kuperuus, sekä c) kallokuva, jossa näkyy lyhyt ramus korkeus, alaleuan taaksepäin kiertyvä kasvusuunta ja retrognatisuus. (Lähde: Peltomäki ym. 2010).

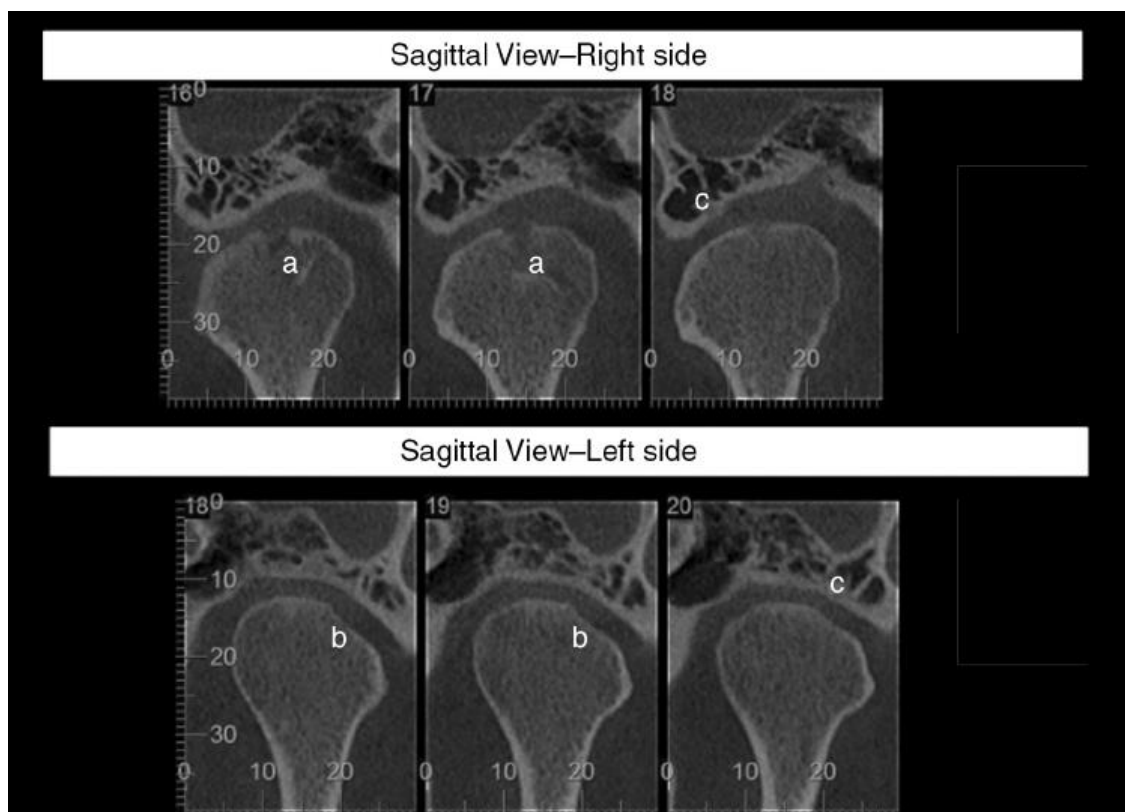
Koska röntgenkuvaus näyttää vasta edenneen tulehdustilan, tulehdus on todennäköisesti jo vaurioittanut rusto- ja luukudosta. Potilaan sivuprofiilissa on havaittavissa kasvojen kuperuus ja lievää pienileukaisuutta (Peltomäki ym. 2010).



Kuva 4. Lastenreumapotilaan (13 v tyttö, *polyatriitti*). Ylhäällä: röntgenkuvat, joissa leukanivelissä normaalin rajoissa olevaa tasoittumista. Keskellä: saman alueen magneettikuva, jossa vasemmalla (A) näkyy leukanivelen litistyminen ja oikealla (B) synovian dorsaalinen paksuuntuminen ja luuytimen turvotus (ödeema). Alhaalla: tilanne vuotta myöhemmin kortisoni-injektoiden, antireumaattisen ja tulehduskipulääkityksen jälkeen, jolloin nivelpää on palautunut ja artriitti on remissiossa. (Lähde: Peltomäki ym. 2010).

Sivusuunnasta otetulla kallokuvalla havaitaan lastenreumapotilaille melko tyypillinen mandibulan ramuskorkeuden lyhyys, ja alaleuan taaksepäin kääntynyt kasvusuunta. (Peltomäki ym. 2010).

Kuva 4 selventää magneettikuvauksen (MRI) etua suhteessa röntgenkuvaan (Peltomäki ym. 2010). Ylhäällä olevissa röntgenkuvissa näkyy vain normaalin rajoissa olevaa litistymää. Saman alueen magneettikuvissa (kuva 4, keskimmäinen kuvapari) näkyy aktiivinen leukanivelen tulehdus ja oikeanpuoleisen kondyylin dorsaalisesti paksuuntunut nivelkalvo. Myös luuytimessä näkyy turvotusta (*ödeema*). Vuotta myöhemmin otetussa kontrollikuvassa (Kuva 4 alhaalla) leukanivel on paikallisen kortikosteroidi-hoidon ja reuman remissioon saamisen jälkeen lähes normalisoitunut. Kuva 5 demonstroi magneettikuvauksen hyvää resoluutiota, kun kohteena on mandibulan nivelpää. (Peltomäki ym. 2010, Abrão ym. 2016)

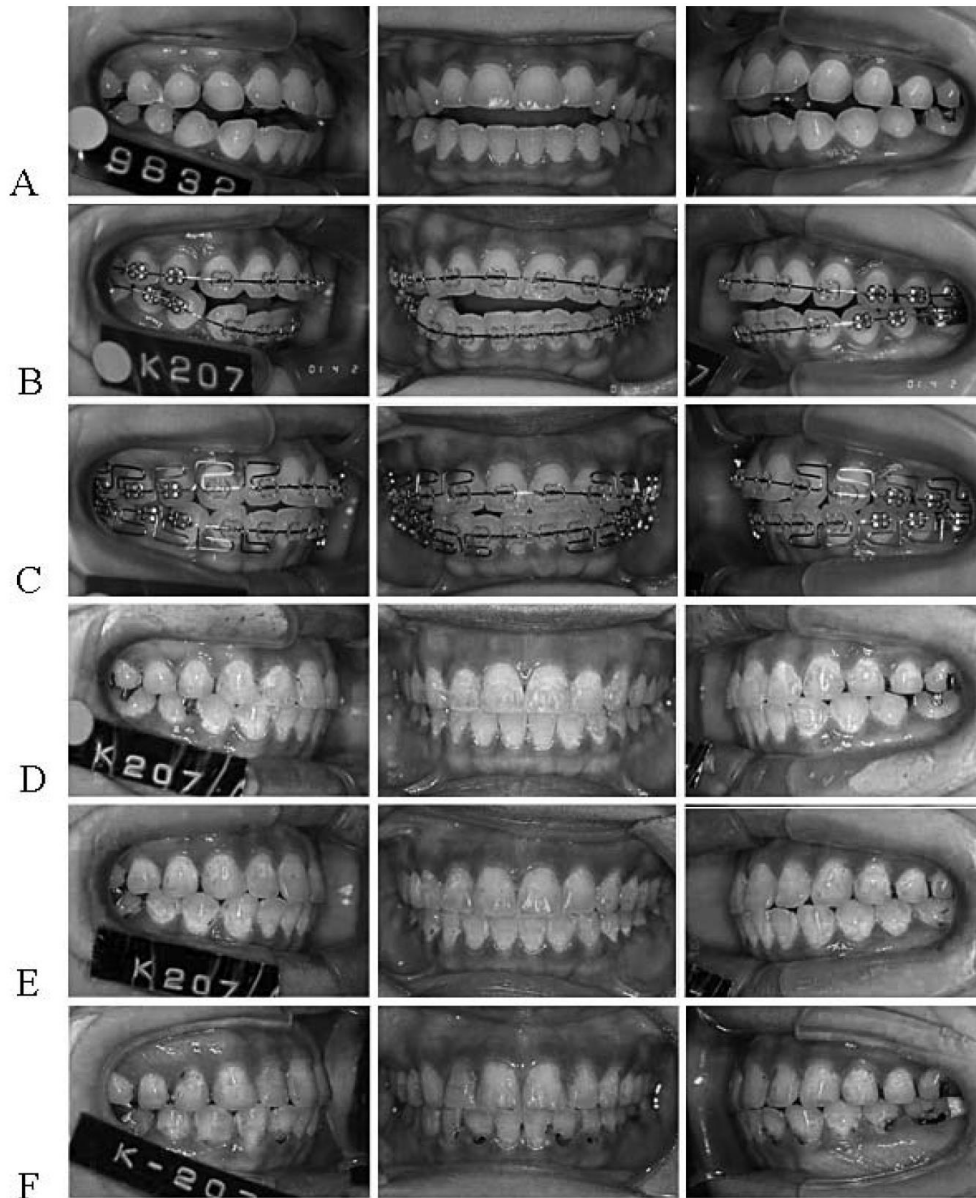


Kuva 5. Nivelreumapotilaan oikean (ylhällä) ja vasemman (alhaalla) TMJ-nivelen poikkaisleikkaus magneettikuva (MRI). Ylhäällä: alueella a rustonalainen kystä, alueella c näkyy nivelkyhmy (articular eminence) tasoittumista eli kulumaa. Alhaalla: alueella b kondyylinpää on kulunut. (Lähde: Abrão ym. 2016).

3.2.2. TMJ-nivelten korjaus ja avopurennan hoito

Vaikeasti kuluneen TMJ-nivelen hoito vaatii moniammatillista erikoishammaslääkäriin, radiologin ja suu- ja leukakirurgien yhteistyötä. Ilman huolellista valmistelua toimenpiteet voivat johtaa uusiutuviin tai uusiin ongelmiin (Wolford 2007, Peltomäki ym. 2010). Øyen ym. (2003) tutkimista reumapotilaista 4/16 (25 %) uusintaleikattiin 2–8 vuoden kuluttua, leikkaussyynä profiilin retrognatia (Øye ym. 2003, Peltomäki ym. 2010). Myös avopurentojen uusiutumisluvut, *relapsi*, on raportoitu melko suuriksi, noin 30 % (Vehviläinen 2010). Ennen korjaushoitoja pyritään selvittämään, mikä sairaus leukanivel ongelmien takana on ja hoitamaan perusreumasairaus remissioon (Wolford 2007). Vaikeissa leukanivelen kulumaongelmissa käytetään joko keinonivelratkaisuja (Wolford 2007), luusiirrännäisiä (Lindqvist ym. 1986, 1988; ks. Lindqvist ja Törnwall 2010, Svensson ja Adell 1998; ks. Peltomäki ym. 2010) tai oikomishoidollisia lähestymistapoja (Sasaguri ym. 2009).

Kuvassa 6 Sasagurin ym. (2009) suorittama 32-vuotiaan naisnivelreumapotilaan avopurennan oikomishoito (4v seuranta). TMJ:n kuormittumista on minimoitu käyttämällä pieniä, pitkäaikaisia voimia (nikkeli-titaani-labiaalikaaret, *Ni-Ti archwires and standard edgewise brackets and MEAW*). Tutkimuksessa havaittiin, että ainakin tässä yksittäistapauksessa avopurennoikomishoidon onnistuminen edesauttoi, yhdessä reuman remission kanssa, kondyylien eroosiovaurioiden korjautumista ja TMD-oireiden poistumista myös aikuispotilaalla (Sasaguri ym. 2009).



Kuva 6. Nivelreumapotilaan avopurennan oikomishoito. A: avopurenttilanne, jossa potilaalla on TMD-oireita, B: hoidon alkutilanne (tasoitusvaihe, *leveling phase*), C: monisilmukkaisten kaarilankojen vaihe (*multiloop edgewise arch wires*), D: tilanne välittömästi hoidon jälkeen, E: tilanne 2 vuoden ja 3 kuukauden jälkeen, F: tilanne 4 vuoden ja 2kk jälkeen, jolloin potilaalla ei ole TMD-oireita (Lähde: Sasaguri ym. 2009).

4. REUMAPOTILAAN UNI

Unihäiriöt ovat väestötasolla melko yleisiä (Chen ym. 2005, Palermon ym. 2007, Happe ym. 2009; ks. Aviel ym. 2011, Partinen ym. 2015). Suomessa noin kolmasosa (30 %) aikuisväestöstä kärsii ajoittain unettomuudesta, 5–10 % ”levottomat jalat”-oireista ja 10–15 %:a unettomuuteen liittyvistä toimintakyvyn häiriöistä (Partinen ym. 2015).

Kipupotilailla, joihin osa reumapotilaistakin kuuluu, unettomuuden esiintyminen on 40–80 % (Partinen ym. 2015). Nivelreumapotilaita (yli 55 vuotiaat koehenkilöt, USA) koskeneessa *clinical review*-artikkelissa univaikeuksia arvioitiin olevan noin 70 %:lla (Abad ym 2008). Wolfe ym. (2006) laajassa 8676 nivelreumapotilaan ja 1364 verrokin tutkimuksessa arvioitiin, että 25–42 % reumapotilaiden unihäiriöistä johtuisi nivelreumasta. Unihäiriöiden havaittiin linkittyvän kipuun, mielialaan ja taudin aktiivisuuteen. Naispotilailla havaittiin hieman useammin unihäiriöitä ja vanhemmilla potilailla hieman harvemmin. Kaikki korrelaatiot raportoitiin tilastollisesti merkittäviksi, $p < 0.001$ (Wolfe ym. 2006). Unihäiriöitä on todennettu myös lapsireumapotilailla sekä SLE- että Sjögrenin oireyhtymäpotilailla (Abad ym. 2008, Aviel ym. 2011).

4.1 Reumatautiin uneen liittyvä patofysiologia

Uni jaotellaan N1-, N2- ja N3-vaiheiden NREM(non-REM)-uneen ja REM- (*rapid eye movements*) uneen. Aiemmin non-REM uni jaoteltiin neljään osaan, joista viimeisimmät kaksi on nykyään yhdistetty N3-NREM-uneeksi, jota kutsutaan myös syväuneksi (*SWS, Slow wave sleep*). Normaalisti unen vaiheet toistuvat 1,5–2 tunnin kevytuni(N1,N2)-syväuni(N3)-REM-unisykleissä, joissa syväunen osuus vähenee heräämisaikaa kohden. Hormoneista melatoniinin lisäys iltaisin aikaistaa nukahtamista. Normaalisti nukahtaessa esiintyy kasvuhormonin (GH) erityksen piikkiarvo. Kortisolia erittyy eniten aamuyöstä. (Ganong 2005, Mickelson 2010, Partonen 2015).

Nivelreumapotilaiden uniongelmien taustalle on esitetty mm. seuraavia tekijöitä:

- 1) proinflammatoristen sytokiinien aiheuttamat unihäiriöt,
- 2) käpylisäkkeen melatoniinin erityksen jaksollisuuden muutokset sekä
- 3) yhteydet kuukautiskierron luteliaalivaiheeseen (Bourguignon ym. 2003).

Tulehduksiin liittyvillä tulehdustekijöillä, sytokiineilla IL-1 β , IL-6 ja TNF- α , jotka ovat reumataudeissa usein koholla, näyttäisi olevan keskushermostoon vaikuttavia yhteyksiä, ja tätä kautta yhteyttä unen säätelyyn (Vgontzas ym. 1999, Krueger ym. 2001; ks. Bourguignon ym. 2003). Terveillä IL-1 β pitoisuuden nousu, esim. hetkellisen tulehduksen indusoimana, lisää syvän unen NREM N3-vaihetta (SWS, *slow wave sleep*). Reumapotilailla, joilla tulehdusjaksot ovat pitkiä ja/tai intensiivisiä, IL-1 β näyttäisi kuitenkin vähentävän syvää unta, jolloin unesta tulee kevyempää (Isomäki ja Punnonen 1997, Chang 2000, Chrousos 2000, Mullington ym. 2000, Chang 2001; ks. Bourguignon ym. 2003). Myös sytokiini IL-6:n on havaittu heikentävän unen laatua. Plasman sytokiini IL-6 tasot nousevat merkittävästi uniapnessa ($p=0.028$, $p<0.05$, tilastollisesti merkittävä) ja IL-6 tason on raportoitu korreloivan sekä BMI-indeksin kanssa ($r=0,63$, $p<0.001$, $p<0.05$) että narkolepsian päiväväsymykseen ($r=-0,70$, $p=0,017$, $p<0,05$, *daytime sleepiness, excessive fatigue*) ja yöllisiin unihäiriöihin ($r = -0.40$, $p=0.006$, $p<0.05$, *nocturnal sleep disturbance*) (Vgontzas ym. 1997). TNF:n ja unihäiriöiden välillä oli samassa tutkimuksessa samankaltainen yhteys ($r=-0,50$, $p= 0,001<0.05$). Kyseisen tutkimuksen otosmäärät olivat: 12 uniapneapotilasta, 11 narkolepsiaa sairastavaa ja 10 kontrollia (Vgontzas ym. 1997). Koska TNF-pitoisuuksien on todettu olevan koholla nivelreumapotilaiden leukanivelissä (Ahmed ym. 2015), myös unihäiriöiden voisi olettaa olevan koholla.

Sulli ym. (2002; ks. Bourguignon ym. 2003) havaitsi muutoksia nivelreumapotilaiden käpylisäkkeen (*pineal gland*) melatoniinierityksessä. Seerumin melatoniinitasot olivat reumapotilailla klo 8 ja klo 20 korkeammat ($p<0,05$) ja öisin matalammat kuin terveillä verrokeilla. Melatoniinierityksen tyypillisen piikkiarvon ajankohta

(terveillä verrokeilla klo 02), oli reumapotilailla siirtynyt kahta tuntia aikaisemmaksi ($p < 0,02$). Samassa tutkimuksessa reumapotilailla (RA) havaittiin matalammat kortisoli-tasot kuin verrokeilla. Tutkimuksen otoksena oli 10 nivelreumapotilasta ja 6 verrokkia (Sulli ym. 2002; ks. Bourguignon ym. 2003).

Naissukupuolihormonien, estrogeenin ja progesteronin, vuorovaikutus immuunisysteemin kanssa riippuu kyseisten hormonien määrästä. On ehdotettu, että pienillä ja kohtalaisilla estrogeenimäärillä (esim. luteaalivaiheessa) olisi sytokiinejä aktivoiva vaikutus ja suurilla määrillä (esim. raskauden aikana) sytokiinejä inhihoiva vaikutus (Cutolo ym. 1995, Wilder ja Sternberg 1990, Cutolo ja Wilder 2000, Straub ja Cutolo 2001; ks. Bourguignon ym. 2003). Bourguignon ym. (2003) ovat päätelmään yhteensopivasti havainneet naisnivelreumapotilailla luteaalivaiheessa enemmän unihäiriöitä, kuin follikulaarivaiheessa, jossa estrogeenitasot ovat alhaisemmat (2003 unpublished data; kts. Bourguignon ym. 2003).

Potilaiden kokemat univaikeudet ja päiväväsytys voivat johtua useista muistakin tekijöistä, kuten mm. häiriintyneestä *uni-valveillaolo*-rytmistä, vuorotyöstä, nukahtamisrutiineiden puutteesta, lihavuudesta, kahvin runsaasta kulutuksesta, alkoholin tai lääkkeiden väärinkäytöstä, masennuksesta tai muista mielenterveydellisistä häiriöistä, kortikosteroidi- tai muusta lääkityksestä, nukkumisympäristöstä, tupakoinnista tai liikuntatavoista ja kivusta (Abad ym. 2008, Omachi 2011, Partinen ym. 2015). Syystä riippumatta unettomuus, ja siitä seuraava päiväväsytys, vaikeuttavat työssäkäyntiä, heikentämällä keskittymiskykyä, tarkkavaisuutta ja muistia (Partinen ym. 2015). Potilastyössä uniongelmiin pyritään puuttumaan, koska unettomuus sekä heikentää elämänlaatua että lisää työkyvyttömyydestä tai masennuksesta johtuvaa eläköitymisriskiä ja kuolleisuutta (Partinen ym. 2015).

4.2 Unitutkimusmetodit

Unitutkimus toteutetaan tavallisesti unilaboratorioissa EEG-mittauksin, *polysomnografia*, tai itsearviointilomakkein, *self-report*. EEG-mittaukset ovat tutkijan kannalta objektiivisimpia, koska niissä voidaan laskennallisesti havainnoida unenvaiheita ja myös havainnoida ja kontrolloida mm. tutkittavien tupakointia ja lääkkeiden käyttöä. Melko kalliina ja aikaa vievänä metodina EEG-tutkimuksilla ei kuitenkaan voida tutkia suuria potilasmääriä. Koehenkilöiden sopeutuminen laboratorio-olosuhteisiin voi yhden yön harjoittelusta (jota ei yleensä tutkimuksissa raportoida) huolimatta vaihdella. (Bourguignon ym. 2003, Ward ym. 2011, Stinson ym. 2014).

Luotettavan unitutkimuksen järjestämisen merkittävinä haasteena on sellaisten uneen vaikuttavien tekijöiden suuri määrä, joita ei voida poissulkea tutkimuksesta. Vaikka koehenkilöt ja verrokkiryhmä olisivat samaa sukupuolta, saman ikäisiä, samaa rotua ja samasta BMI-indeksiryhmästä, uneen vaikuttavat tekijät kuten alkoholi, tupakka, ravinto, NSAID- ja unilääkkeet, luontaistuotteet ja koehenkilöiden päivittäiset liikuntamäärät, kuukautiskierron vaihe sekä sosioekonomiset ja psyykkiset lähtökohdat vaihtelevat.

Useissa unitutkimuksissa vertailtavien ryhmien sukupuolijakauma vaihtelee: Irwin ym. (2012) tutkimuksissa (otos: 27 reumasairasta, 27 verrokkia) verrokkiryhmässä oli enemmän miehiä (6/27, 22 %) kuin reumaa sairastavien ryhmässä (3/27, 11 %). Drewes ym. (1998) tutkimuksissa (otos: 41 reumasairaista, 19 verrokkia) tilanne on päinvastainen, verrokkiryhmässä on vähemmän miehiä (4/19, 21 %) kuin reumaa sairastavien ryhmässä (11/41, 27 %). Koska kuukautiskiertoa on ehdotettu erääksi reumapotilaan unen patofysiologiaa selittäväksi tekijäksi, mies- ja naisreumapotilaiden unitutkimukset voitaisiin tehdä kontrolloidusti siten, että verrokkiryhmät olisivat samaa sukupuolta ja kuukautiskierron vaihe raportoitaisiin.

4.3 Yhteenveto neljästä aikuisten reumapotilaiden unilaboratoriotutkimuksesta

Unitutkimusten otoskoot ovat tyypillisesti pieniä, mikäli ne toteutetaan EEG-mittauksina. Taulukossa 1 on esitetty yhteenveto neljästä nivelreumapotilaiden unilaboratoriotutkimuksesta vuosilta 1994–2012, joissa tutkittavien nivelreumapotilaiden otoskoot ovat 16–41. Tutkimukset valittiin PubMed-tietokannasta hakulausekkeilla: (Rheumatoid arthritis AND sleep) OR (TMJ and sleep) OR (Temporomandibular joint disorders AND sleep). Haun julkaisukannasta (N=991) valittiin neljä tutkimusta, joissa toteutuisivat mahdollisimman hyvin samat ehdot: mahdollisimman iso otoskoko, otoskoon ja tutkittujen muuttujien yhteneväisyys ja mittaustapa (EEG).

Kyseisissä tutkimuksissa reumapotilasryhmien uni eroaa jonkin verran verrokkiryhmien unesta, mm. REM-unta edeltävä aika, nukahtamisesta REM-uneen, on Mahowaldin ym. (1989) ja Hirsch ym. (1994) tutkimusryhmissä ollut nivelreumapotilailla noin kymmenen minuuttia pidempi kuin verrokkiryhmillä, 92.2 ± 31.4 vs. 77.9 ± 34.6 ja 92.8 ± 35.6 vs. 84 ± 24 .

Drewes ym. (1998) raportoi reumapotilailla NREM-unen alkuvaiheelle tyypillisten alfa-aaltojen (8–12 Hz) lisääntymisestä ja lisääntyneistä jalkojen liikkeistä (*PML, periodic movements of the legs*). Reumapotilailla PML indeksi oli 10.8 ± 16.3 , verrokeilla 4.1 ± 9.0 . Myös Hirsch ym. (1994) ja Bourguignon ym. (2003) ovat raportoineet tutkimillaan nivelreumapotilailla lisääntyneitä PML-uniliikkeitä. Hirsch ym. (1994) havaitsi nivelreumapotilailla lisäksi verrokkiryhmää suurempia yöllisiä heräilykertoja (19.1 ± 7.6 vs. 7.4 ± 4.4). Selvää yhteyttä potilaiden nivelreuman aktiivisuuden ja unihäiriöiden välillä ei Hirsch ym. (1994) tutkimuksessa kuitenkaan havaittu. Murphy ym. 1988 ja Frank ym. 1988 (ks. Irwin ym. 2012) tutkimuksissa, havaittiin yhteyksiä nivelreuman aktiivisuuden/kivun ja uniongelmiin välillä.

Osassa tutkimuksista uniongelmiin on arvioitu johtuvan reumasta, osassa reumakipujen arvioidaan lisääntyneen uniongelmiin seurauksena (Irwin ym. 2012).

Taulukko 1. Yhteenveto unitutkimusryhmien Mahowald ym. (1989³), Hirsch ym. (1994²), Drewes ym. (1998⁴), Irwin ym. (2012¹) tuloksista. RA=nivelreuma, CG=verrokkiryhmä, *muutettu minuuteiksi/vuosiksi.

	RA ¹	CG ¹	RA ²	CG ²	RA ³	CG ³	RA ⁴	CG ⁴
Tutkittavien keski-ikä /mean(SD)	59.9 (11.1)	60.4 (10.2)	47.6 (12.1)	41.9 (8.2)	61.7 (4.4)	-	53.2	55.5
Tutkittavia/lkm	27	27	19	19	16	-	41	19
Naisia/lkm	24	21	18	-	2	-	30	15
Miehiä/lkm	3	6	1	-	14	-	11	4
Reumavuosia	-	0	10.6 (8.7)	0	12.8 (5.0)	0	13.5* (9.5)	0
Jäykkiä niveliä	-	0	9.3 (5.2)	0	22.9 (12.7)	0	5.8 (6.1)	0
Nivelturvotuksia	-	0	7.9 (4.2)	0	-	0	9.6 (9.0)	0
Tutkimuksen julkaisuvuosi	2012	2012	1994	1994	1989	1989	1998	1998
Kokonaisuniaika (min)	378 (34)	392 (33)	418.8 (68.2)	457.1 (60.0)	348.4 (45.1)	355 (53)	402.2 (48.2)	395.1 (63.7)
Nukahtamisaika (min)	25.1 (18)	25.2 (22.9)	22.6 (13.7)	10.1 (5.5)	-	-	-	-
Aika REM-uneen	-	-	92.2 (31.4)	77.9 (34.6)	92.8 (35.6)	84 (24)	97.0 (32.8)	98.1 (36.4)
Stage 1 (%) NREM-1	-	-	7.1 (3.6)	5.8 (3.1)	11.5 (4.7)	15 (6)	3.9 (2.6)	4.6 (2.4)
Stage 2 (%) NREM-2	-	-	56.0 (8.1)	57.7 (7)	59.1 (8.9)	53 (10)	46.6 (9.5)	48.0 (7.3)
Slow wave (%) NREM-3(ja 4)	-	-	16.5 (7.8)	14.0 (6.2)	12.3 (7.6)	12 (8)	21.4	20.4
REM sleep (%)	-	-	20.1 (5.0)	22.1 (5.6)	15.9 (4.5)	17 (2)	18.7 (5.9)	18.3 (4.1)
Hereillä (min)	73.3 (32.3)	53.7 (30.1)	87.3 (47)	30.6 (32.8)	-	-	38.6*	34.8*
Heräilykertoja	-	-	19.1 (7.6)	7.4 (4.4)	-	-	13.4	11.9
Sleep efficiency (%)	83.8 (7.0)	88.0 (6.6)	80.9 (11.1)	93.5 (6.3)	73.1 (7.9)	79 (7)	93.6 (7.4)	94.0 (5.3)
Aamujäykkyys (min)	-	0	87.4 (86.9)	0	108.6* (109.2)	0	64.5 (77.3)	0

Kun Drewes ym. (1998) taulukoita tarkistellaan jälkikäteen, voidaan reumapotilaiden ryhmällä havaita (aiemmin luvussa 4.1 mainittu) pitkittyneissä tulehdustiloissa ilmenevä delta-unen lyhentymä (Taulukko III ja Taulukko IV; ks. Drewes ym. 1998). Drewesin taulukoissa uni on jaoteltu univaihe-vaiheelta prosentuaalisesti alfa-, beeta-, theeta-, sigma- ja delta-uneen, jolloin nivelreumapotilaiden delta-unen prosentuaaliset (%) osuudet olivat: 4.3 (NREM 1, nykyinen N1), 8.2 (NREM 2, nykyinen N2), 12.9 (NREM 3, nykyisen N3:n osa), 17.1 (NREM 4, nykyisen N3:n osa) ja 7.1 (REM). Arvot ovat selvästi alhaisemmat kuin verrokkiryhmällä: 5.2 (NREM 1, N1), 8.5 (NREM 2, N2), 13.2 (NREM 3, N3:n osa), 10.7 (NREM 2-4), 7.9 (REM). SWS-unen lyhentyminen, merkitsee syväuniajan lyhentymistä, joten tutkittujen reumapotilaiden uni on ollut kevyempää kuin verrokkiryhmässä (luku 4.1). Tämä voisi selittää reumapotilaiden yleisesti kokemaa päiväväsymystä.

Huomattavaa on, että reumapotilaiden ajat nukahtamisesta REM-uneen ovat sekä Mahowald ym. (1989) että Hirsch ym. (1994) tutkimuksissa keskenään samankaltaisia: arvot minuutteina vaihtelevat välillä 92.2–92.8, kun vastaavasti verrokkiryhmissä hajonta tutkimusryhmien välillä on suurta 77.9–84.0. Samankaltaisesti, myös raportoidut nukahtamisajat ovat Hirschin ym. (1994) ja Irwin ym. (2012) reumapotilasryhmissä minuuttimääriltään samankaltaiset 22.6–25.1, ja jälleen verrokkiryhmillä vaihtelu on isompaa 10.1–25.2. Tulos kertoo todennäköisesti siitä, että reumapotilaat ovat tutkittavana ryhmänä unen suhteen samankaltaisempia kuin verrokkiryhmiin osallistujat ja verrokkiryhmien taustatietoihin tulisi siis kiinnittää enemmän huomiota. Beattien ym. (2015) review-artikkelissa verrokkiryhmien kriteerien on havaittu vaihtelevan tutkimusryhmästä toiseen. (Mahowald ym. 1989, Hirsch ym. 1994, Drewes ym. 1998, Irwin ym. 2012).

Unen tehokkuus, *sleep efficiency*, joka kuvaa NREM ja REM unen osuutta vuoteessa oloajasta (*TIB, time in bed*), on kolmen tutkimusryhmän tulosten mukaan nivelreumapotilailla prosentteina selvästi alhaisempi kuin verrokkiryhmällä (83.8±7.0 vs. 88.0±6.6; 80.9±11.1 vs. 93.5±6.3; 73.1±7.9 vs. 79±7). Yhdessä

tutkimusryhmässä eroa ei ollut: 93.6 ± 7.4 vs. 94.0 ± 5.3 . Kyselykaavakkeita sisältävissä tutkimuksissa (Passarelli CM ym. 2006, Son C-N ym. 2015) havaitut reumapotilaiden uniongelmat, mm. PML-liikkeet ja päiväväsytys, voidaan tutkimusten perusteella pitää melko varmasti todennettuna, ja sellaisina, joiden takana on reumaan liittyviä patofysiologisia syitä. Passarellin ym. (2006) tutkimukseen osallistui 21 lastenreumapotilasta ja 20 verrokkia, ja Sony ym. (2015) tutkimukseen 130 nivelreumapotilasta ja 67 verrokkia. On kuitenkin huomioitava, että esim. unen tehokkuuden suhteen vaihtelu eri tutkimusten välillä on erittäin suurta (vaihtelu nivelreumapotilailla: 73.1-93.6%, verrokkiryhmällä: 79.0-94.0 %), ilman, että tutkimusryhmien sisäistä hajontaa huomioidaan. (Mahowald ym. 1989, Hirsch ym. 1994, Drewes ym. 1998, Irwin ym. 2012).

5. POHDINTA JA JOHTOPÄÄTÖKSET

Miten reumataudit liittyvät suun terveyteen. Reumataudit vaikuttavat suunterveyteen ja suunterveys reumatauteihin monin tavoin. Lääkityksen tai reumataudin aiheuttamat kuivan suun ongelmat lisäävät kariesriskiä ja autoimmuunitaudin aktivoituessa ilmenevä sytokiinimäärien lisääntyminen on yhteydessä parodontiittiin. Myös kolmoishermostosäryllä, suun limakalvojen infektiolla ja refluksitaudin aiheuttamalla eroosio-ongelmilla voi olla yhteys perusreumasairauteen. Reumapotilaalla esiintyy uniongelmia, leukaluun kondyyliapäiden kulumista ja avopurentaa. Avopurenta siirtää purentapaineen molaarialueelle. Reumapotilaiden hammastarkistuksissa keskitytäänkin sekä suun avautuvuuksien säännölliseen tarkistukseen, tehostettuun omahoidon ohjaukseen, että röntgenkuvien leukanivelalueissa tapahtuviin muutoksiin.

Reumapotilaat ovat yleensä säännöllisessä verenkuvakontrolleissa, joten hammaslääkäri voi yleensä hoitaa toimenpiteet normaalisti (Konttinen ym. 2014). Useissa reumataudeissa säännöllisiä hammaslääkärikäyntejä tulisi lisätä: nivelreumapotilaille suositellaan vuosittain 2–4 hammaslääkärikäyntiä ja hoitoajoiksi iltpäiviä, jotta reumapotilaiden aamujäykkyys ei häiritse potilasta, eikä hammaslääkärin työskentelyä (Konttinen ym. 2014, Meurman 2014c). Okkipio-

atlanto-akksiaalisiä kaularangan niveliä ei pitäisi vastaanotolla tarpeettomasti käänneellä, koska nivelreumapotilas voi halvaantua tai jopa kuolla rajussa pään kääntelyssä (Konttinen ym. 2014). Sjögrenin oireyhtymässä limakalvo-ongelmat voivat estää normaalissa kariuksen ehkäisyssä käytettyjen ksylitoli ja fluorivalmisteiden käytön. Tämän vuoksi Sjögrenin oireyhtymää sairastaville suositellaan neljää hammaslääkärikäyntiä vuodessa (Meurman 2014c). Kuivia limakalvoja voidaan kosteuttaa ruokaöljyllä ja keinosylkivalmisteilla. Mikäli reumapotilas kärsii uniongelmista, hyvään uneen auttavia tekijöitä on lueteltu unettomuutta käsittelevässä käypä hoito suosituksessa (Partinen ym. 2015). Myös purentakiskot voivat auttaa.

Mitkä ovat keskeisimmät reumapotilaiden purentafysiologiset ongelmat. Lastenreumaa sairastavilla esiintyy leukaniveltulehduksia, jotka voivat johtaa leuan kasvuhäiriöihin (Helenius ja Leirisalo-Repo 2005). Reumatautien tunnistamiseen rutiininomaisissa hammastarkastuksissa tulisi kiinnittää huomiota, koska ajoissa eteenpäin reumalääkäreille ohjattuna yksilön elinikä- ja elämänlaatuennuste paranee. Remissiossa oleva reumatauti ehkäisee kansantaloudellisestikin merkittäviä kustannuksia, koska myöhään havaituista reumataudeista aiheutuu merkittävä työkyvyttömyyseläkeriski (Meurman 2014a).

Miten reumapotilaiden purentafysiologiset ongelmat ilmenevät ja miten ne voidaan havaita. Tulehdusten havaitseminen suun avautuvuuden ja purentaan seurannalla, yhdistettynä leukanivelalueiden röntgenkuvien tarkasteluun, seuloo lastenreumaa sairastavia tarvittaessa magneettikuvaukseen ja lastenreumalääkärille. Nivelongelmiin liittyy usein leukanivelkulumia ja avopurentoja. Aikuisilla reumapotilailla oireet ovat usein lievempiä, yleisempänä esiintyvät leukanivelalueen kipu, leukanivelten rahinat, naksuminen ja suun avauksen rajoittuminen. Aikuispotilailla tulisi selvittää kipujen alkuperä, onko kyseessä hammas-, korva- vai leukanivelperäinen kipu. (Helenius ja Leirisalo-Repo 2005).

Millainen on reumapotilaan unenlaatu. Reumatauteihin liittyviä nukkumishäiriöitä ovat päiväaikaista väsymystä ja vireystason laskua aiheuttavat katkounisuus ja liian

varhainen herääminen aamuisin (Lilja 2008). Reumapotilailla on raportoitu lisääntyntä jalkojen liikettä, *PML*, (Mahowald ym. 1989, Hirsch ym. 1994, Drewes ym. 1998) ja non-REM-unen syväuni- N3-vaiheen lyhentymistä (Drewes ym. 1998). Unen tehokkuus, *sleep efficiency*, on todettu useammassa tutkimuksessa nivelreumapotilailla alhaisemmaksi kuin verrokeilla (Mahowald ym 1989, Hirsch ym. 1994, Irwin ym. 2012).

Mitkä ovat keskeisimmät fysiologiset syyt uniongelmiiin. Nivelreumapotilaiden uniongelmien syiksi on ehdotettu: 1) proinflammatoristen sytokiinien aiheuttamia unihäiriöitä, 2) käpylisäkkeen melatoniinin erityksen jaksollisuuden muutoksia, ja 3) estrogeenitasojen muutoksia. 2) Käpylisäkkeen melatoniinin erityksen jaksollisuus muuttuu reumataudeissa. Reumapotilailla melatoniini on klo 8 ja klo 20 korkeammat ja öisin matalammat kuin terveillä verrokeilla. Melatoniinin eritysrytmi on aikaistunut noin kahdella tunnilla. Koska melatoniini iltaisin auttaa nukahtamaan, se että reumapotilaiden melatoniini on koholla kahta tuntia aiemmin kuin terveillä verrokeilla, voi mahdollisesti vaikeuttaa nukahtamista, ellei reumasairas mene nukkumaan ajoissa. (Vgontzas ym. 1997, Bourguignon ym. 2003, Ahmed ym. 2015).

Onko reumapotilaiden parentafysiologisten ongelmien ja univoikeuksien välillä yhteys. TNF- α ja IL-6 pitoisuuksien nousun on todettu heikentävät unen laatua. Koska TNF-pitoisuudet ovat koholla nivelreumapotilaiden leukaniveltulehduksissa, unihäiriöillä ja niveltulehduksilla saattaisi olla yhteys. Myös sytokiini IL-1 β vähentää kroonisissa tulehduksissa syväunen N3-vaihetta. Melatoniinin eritysrytmin aikaistuminen noin kahdella tunnilla, voisi selittää reumataudeissa esiintyviä unihäiriöitä. Koska illan melatoniini auttaa nukahtamaan, se, että reumapotilaiden melatoniini on koholla kahta tuntia aiemmin kuin terveillä verrokeilla, voi mahdollisesti vaikeuttaa nukahtamista, ellei reumasairas mene nukkumaan ajoissa. Vastaavasti aikaisempi korkea melatoniinitaso aamuisin voisi selittää reumapotilaiden raportoimaa liian varhaista aamuheräilyä. Naisten kuukautiskerto voisi selittää sen, että naispotilaat kokevat unihäiriöitä hieman useammin kuin miehet ja toisaalta sen, että unihäiriöt vähenevät vanhemmilla potilailla. Pienten ja kohtalaisten estrogeenitasojen on ehdotettu aktivoivan sytokiinejä.

6. HEIKKOUEDET JA VAHVUUDET

Tutkielma on tehty opintojen prekliinisessä vaiheessa. Koska kaikkia hakulausekkeita ja julkaisujen poissulkumetodeja ei ole systemaattisesti raportoitu, eikä referoitujen artikkelien saamia viittausmääriä tai julkaisujen *impact-factor*-arvoja systemaattisesti tutkittu ja raportoitu, tutkielma on subjektiivinen kirjallisuuskatsaus. Lähteinä on käytetty vertaisarvoituja julkaisuja ja artikkelihaut on suoritettu useissa tietokannoissa, mm. PubMed-, Medic-, Käypähoito-suositukset, Google Scholar. Artikkelikannassa on pyritty kiinnittämään huomiota tulosten tilastolliseen merkitsevyyteen ja otosmääriin.

LÄHTEET

- Abad V, Sarinas PSA, Gulleminault C. (2008). Clinal Review: Sleep and rheumatologic disorders. *Sleep Medicine Review* 12, s. 211–228.
- Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. (2014). Basic Immunology: Functions and disorders of the Immune System, 4th edition. China: Elsevier Saunders. www.elsevierelibrary.co.uk
- Abrão AL, Santana CM, Bezerra AC, Amorim RF, Silva MB, Mota LM, Falcão. (2016). What rheumatologists should know about orofacial manifestations of autoimmune rheumatic diseases. *Rev Bras Reumatol*. DOI: 10.1016/j.rbr.2015.08.011
- Ahmed N, Petersson A, Catrina AI, Mustafa H, Alstergren P. (2015). Tumor necrosis factor mediates temporomandibular joint bone tissue resorption in rheumatoid arthritis. *Acta Odontologica Scandinavica* 73, s. 232–240.
- Atsü SS, Ayhan-Ardic F. (2006). Temporomandibular disorders seen in rheumatology practices: a review. *Rheumatol Int* 26, s. 781–787.
- Atula S. (2015). Kolmoishermostärky (trigemini-neuralgia). Lääkärikirja Duodecim. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2016 [Päivitetty 25.5.2015]. www.terveyskirjasto.fi
- Aviel YB, Stremler R, Benseler SM, Cameron B, Laxer RM, Ota S, Schneider R, Spiegel L, Stinson JN, Tse SML, Feldman BM. (2011). Sleep and fatigue and the relationship to pain disease activity and quality of life in juvenile idiopathic arthritis and juvenile dermatomyositis. *Rheumatology* 50, s. 2051–2060.
- Beattie L, Espie CA, Kyle SD, Biello SM. (2015). Review Article: How are normal sleeping controls selected? A systematic review of cross-sectional insomnia studies and a standardized method to select healthy controls for sleep research. *Sleep Medicine* 16, s. 669–677.
- Bourguignon C, Labyak SE, Taibi D. (2003). Investigating Sleep Disturbances in Adults With Rheumatoid Arthritis. *Holist Nurs Pract* 17 (5), s. 241–249.
- Cannizzaro E, Schroeder S, Müller LM, Kellenberger CJ, Saurenmann RK. (2011). Temporomandibular joint involvement in children with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 38(3), s. 510–515.
- Carvalho RT, Braga FS, Brito F, Capelli JJ, Fibueredo CM, Sztajn bok FR. (2012). Temporomandibular joint alterations and their orofacial complications in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Rev Bras Reumatol* 52, s. 907–911.
- Drewes AM, Svendsen L, Jørgensen T, Bjerregård K, Nielsen KD, Hansen B. (1998). Sleep in reumatoid arthritis: A comparison with healthy subjects and studies of sleep/wake interactions. *British Journal of Reumatology* 37, s. 71–81.

Ericsson JK, Neovius M, Bratt J, Petersson IF, van Vollenhoven RF, Geborek P, Ernestam S (2013). Biological vs. Conventional combination treatment and work loss in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *JAMA Intern Med*, 173(15), s. 1407–14.

Ferraccioli G, Gremese E. (2011). Pathogenetic, clinical and pharmaco-economic assessment in rheumatoid arthritis (RA). *Intern Emerg Med* 6 (Suppl 1), s. S11–S15.

Ganong WF. (2005). Review of Medical Physiology. 22nd edition. McGraw-Hill companies. Lange Medical Publications.

Hajati A-K, Näsström K, Alstergren P, Bratt J, Kopp S. (2010). Temporomandibular Joint Bone Tissue Resorption in Patients with Early Rheumatoid Arthritis Can Be Predicted by Joint Creptitus and Plasma Glutamate Level. *Mediators of Inflammation* (Article ID 627803, doi:10.1155/2010/627803).

Helenius M. (2012). Leukanivelen sairaudet. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* 126 (6), s. 687-694. Helenius M. (2012). Leukanivelten sairaudet. Yleislääkäripäivät. Helsinki: Scandic Marina Congress Center. www.slideserve.com

Helenius M, Leirisalo-Repo M. (2005). Reumatauteihin liittyvät suun ongelmat. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* 121: 2333–2337.

Hirsch M, Carlander B, Vergé M, Tafti M, Anaya J-M, Billiard M, Sany J. (1994). Objective and subjective sleep disturbances in patients with rheumatoid arthritis. A Reappraisal. *Arthritis & Rheumatism* 37(1), s. 41–49.

Honkala S. (2015a). Reuma ja suun terveys. Terve suu 2015. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2016 [Päivitetty 10.6.2015] www.terveyskirjasto.fi

Honkala S. (2015b). Nivelreuma ja suunterveys. Terve suu -ohjeet. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2016 [Päivitetty 10.6.2015] www.terveyskirjasto.fi

Hu Y, Billiau AD, Verdonck A, Wouters C, Carels C. (2009). Variation in dentofacial morphology and occlusion in juvenile idiopathic arthritis subjects: a case-control study. *Eur J Orthod* 31, s. 51–58.

Hämäläinen J. (2009). *Purennan kehitys ja oikomishoito lapsilla. Esimerkkinä QH kojeen käyttö yhden lapsipotilaan hoidossa.* Syventävien opintojen kirjallinen tutkielma. Helsinki: Helsingin yliopisto, Lääketieteellinen tiedekunta, Hammalääketieteen laitos.

Irwin MR, Olmstead R, Carrillo C, Sadeghi N, FitzGerald JD, Ranganath VK, Nicassio PM. (2012). Sleep Loss Exacerbates Fatigue, Depression, and Pain in Rheumatoid Arthritis. *Sleep* 35 (4), s. 537–543.

Jalanko H. (2014). *Nivelreuma lapsella.* Lääkärikirja Duodecim. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2016 [päivitetty 30.12.2014] www.terveyskirjasto.fi

Julkunen H. (2012). Systeminen lupus erythematosus. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* 128 (1), s. 51–61. www.duodecimlehti.fi

- Jyrkönen P. (2015). Leukanivelen atroskopiati. Syventävien opintojen kirjallinen tutkielma. Turku: Turun yliopisto, Lääketieteellinen tiedekunta, Hammaslääketieteen laitos.
- Järvinen VK, Rytömaa II, Heinonen OP. (1991). Risk factors in dental erosion. *J Dent Res* 70(6), s. 942–947.
- Kantomaa N. (2015). *Lastenreuma ja leukanivel*. Syventävien opintojen tutkielma. Oulu: Oulun yliopisto, Hammaslääketieteen laitos.
- Kellokoski J, Niskanen L (2014). Lääkkeen aiheuttama leukaluun osteonekroosi. *sic! Lääketietoa Fimeasta* 2, s.46–49. www.sic.fimea.fi
- Konttinen YT, Törnwall J, Segerberg M. (2014). Nivelreuma eli reumatoidi artriitti (RA) (M05.8, M06.0). *Therapia Odontologica*. [Päivitetty 27.1.2014] www.terveyskirjasto.fi
- Kuusilehto A. (2015) Kuva. Lähteessä: Honkala S. Punajäkälän aiheuttama suun limakalvomuuutos. *Terve suu-kuvat 2015*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2016 [Päivitetty 10.6.2015] www.terveyskirjasto.fi
- Lahdenne P. (2010). Lastenreuman muttuva hoito. *Reumalehti*, 2. www.terve.fi
- Lahdenne P ja Honkanen V. (2016a). Pitkittyvät niveltulehdukset eli lastenreuma. Kirjassa: Rajantie J, Heikinheimo M, Renko M, toim. Lastentaudit. Helsinki: Duodecim Oppiportti 2010 [päivitetty 19.4.2016] www.oppiportti.fi
- Lahdenne P ja Honkanen V. (2016b). Niveltulehdukset. Kirjassa: Rajantie J, Heikinheimo M, Renko M, toim. Lastentaudit. Helsinki: Duodecim Oppiportti 2010 [päivitetty 19.4.2016] www.oppiportti.fi
- Lahdenne P ja Honkanen V. (2016c). Lastenreuman erityispiirteitä. Kirjassa: Rajantie J, Heikinheimo M, Renko M, toim. Lastentaudit. Helsinki: Duodecim Oppiportti 2010 [päivitetty 19.4.2016] www.oppiportti.fi
- Larheim TA, Flöydstrand F. (1985). Temporomandibular joint abnormalities and bite force in a group of adults with rheumatoid arthritis. *Journal of Oral rehabilitation* 12(6), p. 477–482.
- Larheim TA, Doria AS, Kirkhus E, Parra DA, Kellenberger CJ, Arvidson LZ. (2015). TMJ imaging in JIA patients- An overview. *Sem in Orthod* 21, s. 102–110.
- Le Bell Y, Ahlberg J, Kemppainen P, Kuttila S, Könönen M, Närhi M, Pöllänen M, Raustia A, Remes-Lyly T, Färkkilä M, Liljeström M, Pienihäkkinen K, Pirttiniemi P, Suomalainen A, . (2013). Purentaelimistön toimintahäiriöt (TMD). Käypä hoito –suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran duodecimin ja Suomen Hammaslääkäriseura Apollonia ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2013 [päivitetty 25.11.2013]. www.kaypahoito.fi
- Lindqvist C, Törnwall J. (2010). Leukanivelen sairaudet. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* 126 (6), s. 687–694.

Lilja K. (2008). *Reumatauteja sairastavien nukkuminen ja siihen yhteydessä olevat tekijät*. Pro gradu-tutkielma. Tampere: Tampereen yliopisto, Hoitotieteen laitos.

Mahowald MW, Mahowald ML, Budlie SR, Ytterberg SR. (1989). Sleep fragmentation in rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 32(8), s. 974–982.

Meurman JH. (2014a). Nivelreuma (M05). *Therapia Odontologica* [Päivitetty 27.1.2014] www.terveysportti.fi

Meurman J. (2014b). *Syömishäiriöt ja hampaat*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2016 [Päivitetty 11.8.2014] www.terveyskirjasto.fi

Meurman JH. (2014c). Sjögrenin syndrooma (SS) (M35.0). *Therapia Odontologica*. [Päivitetty 27.1.2014] Academica-Kustannus Oy. Terveysportti.

Mickelson SA. (2010). *Normal Sleep Physiology*, s. 4–10. Kirjassa: *Sleep Medicine*, toim. Yaremchuk K, Wardrop PA, Plural Publishing (e-book).

Miles TS, Nauntofte B, Svensson P. (2004). *Clinical Oral Physiology*. Quintessence Publishing Co. Ltd, Copenhagen.

Mustajoki P, Kaukua J. (2008). *Magneettikuvaus. Senkka ja 100 muuta tutkimusta*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2016 [Päivitetty 9.7.2008] www.terveyskirjasto.fi

Mustajoki P. (2015). *Nivelreuma*. Lääkärikirja Duodecim. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2016 [päivitetty 19.4.2015] www.terveyskirjasto.fi

Müller L, Kellenberger CJ, Cannizzaro E, Ettlin D, Schraner T, Bolt IB, et al. (2009). Early diagnosis of temporomandibular joint involvement in juvenile idiopathic arthritis: a pilot study comparing clinical examination and ultrasound to magnetic resonance imaging. *Rheumatology (Oxford)* 48, s. 680–685.

Okeson JP. (2013). *Management of Temporomandibular Disorders and Occlusion*. Elsevier, China.

Omachi TA. (2011). Measuring Sleep in Rheumatologic Diseases: The ESS, FOSQ, ISI, and PSQI. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 63 (0 11), s. S287–S296.

Partinen M, Huutoniemi A, Kajaste S, Lagerstedt R, Markkula J, Mäkinen E, Paakkari I, Partonen T, Polo P, Saarenpää-Heikkilä O, Seppälä M, Kukkonen-Harjula K, Tuunainen A. (2015). *Unettomuus. Käypä hoito –suositus*. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Unitutkimusseura ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2015 [Julkaistu 03.12.2015]. www.kaypahoito.fi

Partonen T. (2015). *Melatoniini pitkäaikaisen unettomuuden hoidossa*. Lääkäriin tietokannat. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2016 [Julkaistu 3.12.2015]. www.terveysportti.fi

Passarelli CM, Roizenblatt S, Len CA, Moreira GA, Lopes MC, Guillemineault C, Tufik S, Hilario MOE. (2006). A case-control sleep study in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol* 33, s. 796–802.

Peltomaa R, Pettersson T, Tuompo R, Luosujärvi R. (2013). Systeminen skleroosi. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* 129 (19), s. 1981–91.

Peltomäki T, Järnstedt J, Kurimo J, Kotiranta J, Isokotamäki U, Malin M. (2010). Lastenreuma ja hammaslääkäri. *Suomen Hammaslääkärilehti* 12, s. 32–37.

Pertovaara M ja Pasternack A (2002). Sjögrenin syndrooma ja munuainen. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* 118 (1), s. 897–902.

Pettersson T. (2012). Systeminen lupus erythematosus. Kirjassa: Mäkinen M, Carpén O, Kosma VM, Lehto VP, Paavonen T, Stenbäck F, toim. Patologia. Helsinki: Duodecim Oppiportti 2012 [päivitetty 1.4.2011]. www.oppiportti.fi

Piangprach T, Hengtrakool C, Kukiattrakoon B, Kedjarune-Leggat U. (2009). The effect of salivary factors on dental erosion in various age groups and tooth surfaces. *J Am Dent Assoc* 140 (9), s. 1137–43.

Puolakka K, Hakala M, kauppi M, Mervaala E, Pirilä L, Sokka-Isler T, Suni K, Tiihonen R. (2015). Nivelreuma. Käypä hoito –suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran duodecimin ja Suomen Reumatologisen Yhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2015 [päivitetty 8.6.2015]. www.kaypahoito.fi

Puolakka K, Kautiainen H, Möttönen T ym. (2005). Early suppression of disease activity is essential for maintenance of work capacity in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 52, s. 36–41.

Pöllänen M. (2015). Suun tulehdukset eivät ole vaarattomia – ”akuutti suun tulehdus tappaa nopeasti ja krooninen hitaasti”. Helsinki: Lääkärpäivien ennakkoinfotiedote [Ladattu 15.6.2016] www.laakaripaivat.fi

Reuma-aapinen. (2016). *Reumataudit*. Kirjassa: Ström T, toim. *Reuma-aapinen*. Helsinki: Suomen reumaliitto Ry [päivitetty 7.1.2016]. www.reumaliitto.fi

Reuma-aapinen. (2015). *Reumalääkkeet*. Kirjassa: Ström T, toim. *Reuma-aapinen*. Helsinki: Suomen reumaliitto Ry [päivitetty 17.11.2015]. www.reumaliitto.fi

Reumaortopedia (2013). Helsinki: Suomen Lääkäriliitto. [Päivitetty 21.10.2013]. www.laakariliitto.fi

Rosenberg AE. (2013). *Bones, Joints and Soft Tissue Tumors*, s. 782-791. Kirjassa: *Robbins Basic Pathology*, 9th edition, toim. Kumar V, Abbas AK, Aster JC.. Canada: Elsevier Saunders. www.elsevierlibrary.co.uk

- Sasaguri K, Ishizaki-Takeuchi R, Kuramae S, Tanaka EM, Sakurai T, Sato S. (2009). The Temporomandibular Joint in a Rheumatoid Arthritis Patient after Orthodontic Treatment. *Case Report. Angle Orthodontist* 79 (4), s. 804–811.
- Son CN, Choi G, Lee SY, Lee JM, Lee TH, Jeong HJ, Jung CG, Kim JM, Cho YW, Kim SH. (2015). Sleep quality in rheumatoid arthritis, and its association with disease activity in a Korean population. *Korean J Intern Med* 30(3): 384–390.
- Stinson JN, Hayden JA, Kohut SA, Soobiah C, Cartwright J, Weiss SK, Witmans MB. (2014). Sleep problems and associated factors in children with juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Pediatric Rheumatology* 12, s. 19–31.
- Sulli A, Maestroni GJ, Villaggio B, Hertens E, Craviotto C, Pizzorni C, Briata M, Seriola B, Cutolo M. (2002) Melatonin serum levels in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci.* 966, s. 276–283.
- Sydänsairaudet ja suu. (2013). [Ladattu 15.6.2016] www.hammaslaakariliitto.fi
- Syrjänen S. (1995). Suu kehon peilinä. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* 111 (14), s. 1360.
- Vaarala O, Seppänen M, Miettinen A (2011a). *Immuunisairaudet*. Kirjassa: Hedman K, Heikkinen K, Huovinen P, Järvinen A, Meri S, Vaara M, toim. *Immunologia*. Helsinki: Duodecim Oppiportti 2011 [päivitetty 1.4.2011]. www.oppoportti.fi
- Vaarala O, Seppänen M, Miettinen A (2011b). *Immuunitoleranssi*. Kirjassa: Hedman K, Heikkinen K, Huovinen P, Järvinen A, Meri S, Vaara M, toim. *Immunologia*. Helsinki: Duodecim Oppiportti 2011 [päivitetty 1.4.2011]. www.oppoportti.fi
- Vehviläinen M. (2010). *Avopurenta ja sen konservatiivinen hoito*. Tutkielma. Helsinki: Helsingin yliopisto. Lääketieteellinen tiedekunta.
- Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Kales A, Tyson K, Chrousos GP (1997). Elevation of Plasma Cytokines in Disorders of Excessive Daytime Sleepiness: Role of Sleep Disturbance and Obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 82(5), s. 1313–1316.
- Wan Nik WNN, Banerjee A, Moazzez R. (2011). Gastro-Oesophageal Reflux Disease Symptoms and Tooth Wear in Patients with Sjögren's Syndrom. *Caries Res* 45, s. 323–326.
- Ward TM, Ringold S, Metz J, Archbold K, Lentz M, Wallance CA, Landis CA. (2011). Sleep Disturbances and Neurobehavioral Functioning in Children with and without Juvenile idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 63 (7), s. 1006–1012.
- Wolfe F, Michaud K, Li T. (2006). Sleep disturbance in patients with rheumatoid arthritis: evaluation by medical outcomes study and visual analog sleep scales. *J Rheumatol* 33, s. 1942–51.
- Wolford LM. (2007). Clinical Indications for Simultaneous TMJ and Orthognathic Surgery. *CRANIO. The Journal of Craniomancibular & Sleep Pactice* 25 (4), s. 273–282.

Øye F, Bjørnland T, Støre G. (2003). Mandibular osteotomies in patients with juvenile rheumatoid arthritic disease. *Scand J Rheumatol* 32, s. 168–173.