

Jenni Niemelä

INFEKTIIVINEN ENDOKARDIITTI HAMMASLÄÄKÄRIN NÄKÖKULMASTA

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Syyslukukausi 2020

Jenni Niemelä

INFEKTIIVINEN ENDOKARDIITTI HAMMASLÄÄKÄRIN NÄKÖKULMASTA

Turun yliopisto

Lääketieteellinen tiedekunta

Hammaslääketieteen laitos, Suu- ja leukakirurgia

Syyslukukausi 2020

Ohjaaja: Hanna Thorén, professori, LKT, ylilääkäri

Tämä syventävien opintojen työ käsittelee infektiivista endokardiittia, sen yhteyttä suun mikrobeihin ja sitä kautta myös hammaslääkärin työhön. Endokardiitti on sydämen sisäkalvon ja sydänläppien harvinainen infektio, jonka hoito on vaativaa ja seuraukset vakavia. Suuperäiset streptokokit ovat yksi yleisimmistä endokardiitin aiheuttajista. Työn tarkoituksena oli käydä läpi kirjallisuutta ja tutustua endokardiitin yleisesti sekä selvittää suun mikrobien osuutta taudin etiologiassa. Lisäksi kirjallisuuskatsauksessa pureuduttiin endokardiitin ennaltaehkäisyyn hammaslääkärin näkökulmasta.

Kirjallisuutta haettiin pääasiassa PubMed-tietokannasta. Lisäksi kirjallisuuskatsauksen tekemiseen käytettiin muun muassa Duodecimin Terveyskirjaston ja Suomen lääkärilehden artikkeleja sekä systemaattiseen tiedonhakuun perustuvia, kansainvälisiä endokardiitin ennaltaehkäisy-suosituksia.

Tiedetään, että hammaslääkärien tekemät verokäytännöt voivat altistaa suuperäisille etäinfektioille. Suusta verenkiertoon päässeet mikrobit ovat edelleen taustalla myös suuressa osassa endokardiittitapauksia. Läpikäydyn kirjallisuuden perusteella vaikuttaisi siltä, että päivittäisten toimintojen aikaansaama, toistuva bakteeritartutus voisi olla yksittäisiä suun toimenpiteitä todennäköisempi endokardiitin lähde. Lisäksi on havaittu, että huono suuhygieniä ja suun tulehdukset lisäävät bakteerikuormitusta.

Endokardiitin vakavan luonteen vuoksi riskipotilaat tulee tunnistaa ja infektion ennaltaehkäisyyn panostaa. Ennen invasiivista toimenpidettä annettu antibioottiprofylaksia on ollut pitkään keskeinen keino ehkäistä endokardiittitapauksia. Antibioottien käyttöön liittyy kuitenkin myös riskejä eikä niiden teho ole sataprosenttinen. Uusimmat profylaksiasuositukset näyttäisivätkin painottavan entistä enemmän hyvän suuhygienian osuutta endokardiitin ehkäisyssä. Hammaslääkärin tulee tutustua voimassaoleviin ennaltaehkäisyohjeisiin, tunnistaa riskipotilaat sekä kannustaa heitä hyvään suunterveyteen.

Asiasanat: endokardiitti, infektiivinen endokardiitti, bakteremia, antibioottiprofylaksia

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

SISÄLLYS

1. JOHDANTO	2
2. SYVENTÄVÄN OPINNÄYTETYÖN TAVOITTEET	3
3. AINEISTO JA MENETELMÄT	3
4. KIRJALLISUUSKATSAUS	3
4.1. YLEISTÄ ENDOKARDIITISTA	4
4.1.1. Epidemiologia ja etiologia	4
4.1.2. Patogeneesi ja oireet	5
4.1.3. Diagnostiikka	6
4.1.4. Hoito	7
4.2. ENDOKARDIITTI JA SUU	8
4.2.1. Suun mikrobit endokardiitin aiheuttajina	8
4.2.2. Bakteremia	10
4.3. ENNALTAEHKÄISY	11
4.3.1. Profylaksiasuosituksista	11
4.3.2. Riskipotilaat vastaanotolla	14
5. YHTEENVETO	15
6. LÄHTEET	15

1. JOHDANTO

Infektiivinen endokardiitti on harvinainen mikrobien aiheuttama sydämen läppärakenteiden ja sisäkalvon tulehdus, jonka yleisimmät aiheuttajat ovat streptokokit, stafylokokit sekä enterokokit. Synnyn edellytyksenä on bakteremia sekä usein myös altistava läppä- tai muu sydänsairaus. Kuitenkaan huomattavassa osassa akuutteja endokardiitteja ei voida osoittaa selvää aikaisempaa sydänsairautta, ja myös iäkkäiden ja monisairaiden endokardiitit ovat lisääntyneet. (Ambrosioni ym. 2017.) Endokardiitin taudinkulku voi olla akuutti ja rajukulkuinen, johtaen septiseen infekioon, tai subakuutti ja lievempi muodoltaan. Hoito vaatii pitkän antibioottilääkityksen ja usein myös kirurgiaa. Hoidettunakin kuolleisuus on vuoden seurannassa keskimäärin 15-30%, riskitekijöistä sekä taudinaiheuttajista riippuen jopa 50%. (McDonald 2009.)

Suun bakteerifloorassa esiintyy Viridans-ryhmän streptokokkeja, jotka aiheuttavat 16-18% endokardiittitapauksista (Slipczuk ym. 2013, Ambrosioni ym. 2017). Hampaiston verkkäät toimenpiteet, kuten hampaanpoisto tai jopa hampaiden harjaus voivat saada aikaan bakteerien vapautumisen verenkiertoon (Lockhart PB ym. 2009). Suusta bakteerit voivat kulkeutua verenkierron kautta sydämeen ja aiheuttaa sydänläppien pinnoille tai sydämen sisäkalvolle tulehduksen.

Invasiivisia hammastoimenpiteitä edeltävä antibioottiprofylaksia on ollut pitkään yksi endokardiitin ehkäisyn käytetyimpiä keinoja. Vuoden 2007 American Heart Association (AHA) profylaksiasuosituksen uuden ohjeen mukaan profylaksiaa suositellaan enää vain korkean riskin potilaille. (Wilson ym. 2007.) 2008 Iso-Britanniassa National Institute for Health and Care Excellence (NICE) poisti antibioottiprofylaksian hammastoimenpiteiden yhteydessä suosituksistaan kokonaan, kunnes vuonna 2016 se teki ohjeistukseen sanamuutoksen, joka antoi hammaslääkäreille suuremman vapauden harkita profylaksian tarvetta potilaskohtaisesti (Thornhill ym. 2016). Suomessa noudatettavat suositukset muistuttavat amerikkalaista AHA:n ohjeistusta. Ennaltaehkäisevän antibiootihoidon tueksi ei ole olemassa satunnaistettuja, kontrolloituja tutkimuksia. Profylaksiasuositukset perustuvat asiantuntijalausuntoihin, kliiniseen kokemukseen ja riski-hyöty-analyyseihin. Endokardiitin haasteellisen hoidon, vakavien pitkäaikaisvaikutusten sekä korkean kuolleisuuden vuoksi sen ennaltaehkäisy on keskeistä. Hammaslääkärin tulisi tunnistaa

endokardiitille altistavat tilat, osata arvioida antibioottiprofylaksian tarve sekä kannustaa hyvään suuhygieniaan osana riskipotilaan hoitoa. (Wilson ym. 2007.)

2. SYVENTÄVÄN OPINNÄYTETYÖN TAVOITTEET

Tämän opinnäytetyön tavoitteena oli tehdä kirjallisuuskatsaus, joka käsittelee endokardiittia hammaslääkärin näkökulmasta: millainen sairaus on kyseessä ja miten suu ja leuat liittyvät siihen. Opinnäytteessä tarkastellaan myös sitä, miten vastaanotolle saapuvan riskipotilaan tunnistaa, mitä hänen hoidossaan tulisi huomioida, ja miksi endokardiitin ehkäisy on olennaista.

3. AINEISTO JA MENETELMÄT

Aineistoa haettiin aluksi PubMedista hakulausekkeilla: ("Endocarditis"[Mesh] OR infecti* endocarditis* OR bacteria* endocarditis*) AND ("Tooth Extraction"[Mesh] OR tooth extraction* OR tooth removal* OR dental extraction* OR "removal of a tooth" OR "removal of teeth"), (dental bacteremia* OR oral bacteremia*) AND (endocarditis) ja ("Endocarditis"[Mesh] OR infecti* AND endocarditis* OR bacteria* AND endocarditis*). Lisähakuja tehtiin hakusanoilla endocarditis, infective endocarditis, epidemiology, etiology, prophylaxis, prevention, oral bacteremia, oral microbiome, oral bacteria, oral streptococci ja oral infection. Työn pohjaksi valittiin PubMedin hakutuloksista katsausartikkeleita (8), systemaattisia kirjallisuuskatsauksia (2), yksi retrospektiivinen tutkimus, kaksi satunnaistettua ja sokkoutettua plasebokontroloitua tutkimusta, yksi vertaileva tutkimus ja yksi keskeytetty aikasarja-analyysi. Lisäksi aineistoon sisältyi kolme oppikirjaa sekä systemaattiseen kirjallisuuden arviointiin perustuvat Yhdysvaltojen sydänyhdistyksen, Ison-Britannian NICE:n sekä Euroopan kardiologiyhdistyksen tekemät endokardiitin profylaksiasuosituksset. PubMedin lisäksi kirjallisuuskatsauksen tekemisessä käytettiin Duodecimin Terveyskirjastoa, Sydänlapset ja -aikuiset -sivustoa sekä yhtä Suomen lääkärilehden artikkelia.

4. KIRJALLISUUSKATSAUS

4.1 Yleistä endokardiitista

4.1.1 Epidemiologia ja etiologia

Endokardiitti on harvinainen mutta vakava tauti, jota esiintyy maailmanlaajuisesti. Sen ilmaantuvuus on pysynyt lähes samana, n. 2-12/100 000 henkilövuotta, parantuneesta terveydenhuollon tasosta huolimatta. (Baddour ym. 2014.) Vaikka tutkimusaineisto köyhiltä alueilta on niukkaa, pitävät Ambrosioni kollegoineen (2017) matalan elintason maiden yleisimpinä endokardiitille altistavina tekijöinä reumakuumetta ja reumaattisia sydänsairauksia, jotka kehittyneissä maissa ovat harvinaistuneet elinolojen paranemisen ja antibioottien käytön myötä. Köyhillä alueilla potilaat ovat nuoria aikuisia ja aiheuttajana on usein suuperäinen streptokokki (Cahill ja Prendergast 2016).

Cahill ja Prendergast (2016) toteavat, että korkean elintason alueilla ilmaantuvuutta nostavat potilaiden korkea ikä sekä oheistilat, kuten diabetes, syöpä ja immunosuppressio. Varsinaisia riskitekijöitä ovat degeneratiiviset läppäviat ja synnynnäiset sydänviat, keinoeläimet, sekä mm. sydämentahdistimet, jotka yleistyvät väestön eläessä pidempään. Suonensisäisten huumeiden käyttö altistaa poikkeuksellisesti sydämen oikean puolen endokardiitille. Monet kehittyneiden maiden tapauksista ovat sairaalalähtöisiä, ja taudinaiheuttajana on usein *Stafylococcus aureus* tai enterokokki (Ambrosioni ym. 2017). Lapsilla endokardiitti on harvinainen; tosin synnynnäisten sydänvikojen hoito on edistynyt ja samalla riskipotilaiden määrä on kasvanut (Rosenthal ym. 2010). Aiemmin sairastettu endokardiitti altistaa infektion uusiutumiseksi ja riski on kohonnut potilaan loppuelämän ajan (Cahill ja Prendergast 2016).

Suurimman osan endokardiittitapauksista aiheuttavat stafylokokit, streptokokit ja enterokokit. Slipczukin ym. (2013) systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessa tarkasteltiin endokardiitin epidemiologiaa ja aiheuttajia viimeisen 50 vuoden ajalta. Katsauksen mukaan *Stafylococcus aureus*in osuus patogeenina on ollut nousussa, ja 2000-luvulla jopa 29,7% tapauksista on sen aiheuttamia. *Streptococcus viridans* -ryhmän mikrobien aikaansaamien infektioiden määrä on ollut laskussa 1970-luvulta lähtien, mutta edelleen lähes viidesosassa endokardiiteista jokin ryhmän bakteereista on taustalla. Viridans-ryhmään kuulumattomista streptokokeista muun muassa *S. bovis* aiheuttaa endokardiittia (Ambrosioni ym. 2017). Ei-suuperäisten streptokokkien osuus taudinaiheuttajista on kaikkiaan n.17,5%, enterokokkien n.10% (Cahill ja Prendergast 2016). Ihon bakteereihin

kuuluvat koagulaasinegatiiviset stafylokokit, kuten *S. epidermidis*, aiheuttavat myös noin kymmenesosan tapauksista. Noin 14%:ssa tapauksista veriviljelyvastaus on negatiivinen ja patogeeni jää selvittämättä. (Slipczuk ym. 2013.) HACEK- ryhmän bakteerit ovat vastuussa n.1-2%:sta tapauksia (HACEK= *Haemophilus*-lajit, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella*-lajit). *Candida*- tai *Aspergillus*-sienen aiheuttamat infektiot ovat harvinaisia mutta kuolleisuus niihin on korkea. Myös muita endokardiittimikrobeja tunnetaan. (Cahill ja Prendergast 2016.)

4.1.2 Patogeneesi ja oireet

Endokardiitissa verenkiertoon päässeet mikrobit tarttuvat sydämen sisäpinnalle ja aiheuttavat infektion. *Staphylococcus aureus* voi kiinnittyä myös terveeseen pintaan, mutta usein endokardiumin vaurioituminen on ensimmäinen askel bakteerikasvustojen synnyssä. Vaurio voi syntyä esimerkiksi sydämen toimintahäiriön aiheuttaman veren kierteisen virtauksen, katetroinnin tai suonensisäisten huumeiden käytön takia. Endoteelin vahingoittuminen saa aikaan fibriinistä ja verihytaleista koostuvan, vielä tässä vaiheessa steriilin verihyytymän muodostumisen. Verenkiertoon päässeet mikrobit pystyvät tarttumaan hyytymään adhesiiniproteiiniensa avulla. Näin syntyy kasvusto, eli vegetaatio, joka jatkaa kehittymistään, kun siinä olevat bakteerit lisääntyvät ja yhä enemmän fibriiniä ja verihytaleita tarttuu siihen kiinni. Bakteerit ovat suojassa antibiooteilta vegetaation sisällä, ja verisuonituksen puuttumisen vuoksi myöskään elimistön omat puolustussolut eivät pääse alueelle. (McDonald 2009.) Ei ole varmaa tietoa siitä, kuinka suuri bakteremian volyymin tulee olla, jotta infektio syntyisi. Eri bakteereilla on myös erilainen adheesio- eli tarttumiskyky, ja siten myös erilainen kyky aiheuttaa tauti. (Holland ym. 2016.)

Tulehdus saa aikaan elimistön immuunipuolustuksen aktivoitumisen, ja pitkäkestoisen bakteeritartunnan seurauksena useita eri vasta-aineita ja immunokomplekseja siirtyy verenkiertoon. Kuume yleisimpänä, mutta myös pernan suureneminen, hypergammaglobulinemia, munuaiskeräsen tulehdus, iholle syntyvät Oslerin kyhmyt sekä lihas- ja nivelkivut voivat olla puolustusreaktion aiheuttamia endokardiitin oireita. Taudin myötä muodostuneista vegetaatioista voi irrota palasia, jotka liikkuvat verenkierron mukana muualle elimistöön. Palasen mukana siirtyneet bakteerit

voivat aiheuttaa sisäelimiin abskessi- eli märkäpesäkemuodostusta. Jos pala on tarpeeksi iso, se voi estää elimen hapensaannin ja aiheuttaa siinä infarktin. Sydänläppien infektoitumisen seurauksena voi myös syntyä vakava läppävuoto ja sydämen vajaatoiminta. Neurologisia oireita esiintyy osalla ja silmän verkkokalvon verenpurkaumat valkealla keskipisteellä yhdistetään myös tyypillisesti endokardiittiin. Joskus ainoana oireena on kuitenkin vain pitkään kestänyt matala kuume ja pelkän oirekuvan perusteella endokardiitin diagnosointi on hankalaa. (Holland ym. 2016.)

4.1.3 Diagnostiikka

Endokardiitin diagnostiikka perustuu kliiniseen kuvaan, verinäytteiden mikrobiologiseen analyysiin ja joko rintakehän päältä tai ruokatorven kautta tehtyyn sydämen kaikututkimukseen. Akuutti endokardiitti on usein helpompi tunnistaa kuin subakuutti. Akuutissa taudissa potilaalla on selkeitä oireita, kuten korkea kuume, ja uusi tai muuttunut sydämen sivuääni. Toistuvissa veriviljelyissä havaitaan infektiivisen endokardiitin patogeeneja ja kaikukuvauksella sydämessä havaitaan bakteerikasvustoja tai läppävuoto. Subakuutin taudin kohdalla diagnoosiin pääseminen on hankalampaa. (Turpeinen 2014, Duodecim.)

Diagnostiikan apuna voidaan käyttää niin sanottuja Duken kriteerejä. Niiden avulla varmaan diagnoosiin pääsemiseksi tulee täyttyä joko kaksi pääkriteeriä (major criteria), yksi pääkriteeri ja kolme sivukriteeriä (minor criteria) tai viisi sivukriteeriä. Pääkriteereihin kuuluvat endokardiitin mikrobeille positiiviset veriviljelyt sekä todiste endokardiumin vauriosta. Sivukriteereiksi luokitellaan potilaan sairastumisalttius, yli 38 asteen kuume, taudin vaskulaariset ilmentymät, immunologiset viitteet taudista sekä mikrobiologiset todisteet, jotka eivät kuitenkaan täytä pääkriteerien vaatimuksia. Varma diagnoosi saadaan myös histologisista näytteistä. Duken kriteerien perusteella diagnoosina voi olla myös mahdollinen endokardiitti. Tällöin joko kolme sivukriteeriä tai vain yksi pääkriteeri yhdessä yhden sivukriteerin kanssa täyttyy. (Cahill ja Prendergast 2016.)

Potilaasta tulisi ottaa useita verikokeita, mielellään ennen antibiootihoidon aloittamista. Toistetut verikokeet paljastavat varmemmin patogeenin tyyppin. Noin kymmenesosassa tapauksista aiheuttajamikrobi jää selvittämättä. Syynä voi olla ennen bakteeriviljelyä annettu antibiootti, sieni-infektio, huonosti viljeltävä bakteeri, tai esimerkiksi edenneisiin syöpiin liittyvä ei-bakterielli, tromboottinen endokardiitti. (Cahill ja

Prendergast 2016.) Verestä tutkitaan mikrobien lisäksi tulehdusarvot. Tulehdusprosessiin liittyvä C-reaktiivinen proteiini sekä lasko ovat koholla, ja veren valkosolujen määrä voi olla kasvanut. Virtsanäytteissä voi olla valkuaista tai verta. (Turpeinen 2014, Duodecim.)

Sydämen ultraäänikuvauksella saadaan tietoa muun muassa sydänläppien toiminnasta ja mahdollisista vegetaatioista, abskesseista sekä läppävuodoista. Lisäksi sillä voidaan arvioida sydämen supistusvoimaa ja hemodynaamista tilaa. Kuvaustavasta riippuen tutkimuksen sensitiivisyys on 75-90%. Rintakehän päältä tehtävä kaikukuvaus on natiiviläppäendokardiittia epäiltäessä ensisijainen tutkimus. Ruokatorven kautta kuvataan, jos potilaalla on sydämessä keinoläppä tai esimerkiksi tahdistin. Ruokatorven kautta tehty tutkimus on tarkempi, ja on tarpeen myös, jos transtorakaalisessa kuvauksessa ei päästä diagnoosiin ja epäily endokardiitista on vahva. (Cahill ja Prendergast 2016.)

4.1.4 Hoito

Endokardiitin hoito perustuu pitkään mikrobilääkehoitoon ja joissain tapauksissa kirurgiaan. Kun diagnoosi on varmistunut, antibioottihoito voidaan aloittaa. Suonensisäinen mikrobilääkitys kestää usein 4-6 viikkoa. Antibiootti tai niiden yhdistelmä valitaan taudinaiheuttajan mukaan. Hoidossa suositaan bakteereja tappavia lääkkeitä, kuten beetalaktaameja yhdessä aminoglykosidien kanssa. Elimistön oman puolustuksen tehottomuus sekä bakteerien biofilmimuodostus ja toleranssi antibiooteille selittävät tarvetta pitkälle lääkehoidolle. (Habib ym 2015.) Hoidon keston vaikuttaa lisäksi infektion vakavuus sekä sydänlöpän tila. Infektion laantumista seurataan ultraäänikuvauksin sekä laboratoriokokein. (Hippeläinen ja Turpeinen 2014.)

Suuri osa endokardiiteista paranee pelkällä antibioottihoitolla, mutta noin 30-50% potilaista tarvitsee kirurgiaa (Hippeläinen ja Turpeinen 2014). Leikkauksen indikaationa on komplisoitunut tauti. Yleisimpiä leikkaussyitä ovat löpän tai sydämen muun rakenteen vaurioitumisesta johtuva sydämen vajaatoiminta, hallitsematon, läppärakenteiden ulkopuolelle leviävä infektio sekä embolioiden ehkäiseminen. Kirurgian tarve ja ajoitus tulee harkita potilaskohtaisesti. Edellä mainitut syyt vaativat kuitenkin kiireellistä hoitoa. Leikkauksessa infektoitunut kudos poistetaan ja puuttuvat rakenteet rekonstruoidaan. (Habib ym 2015.)

Endokardiitin sairaalakuolleisuus vaihtelee välillä 15-30%. Karkeasti arvioituna endokardiittipotilaan eloonjäämisennuste viisi vuotta hoidon päättymisestä on noin 60-70%. Keinoläppäendokardiitin ennuste on huonompi kuin natiiviläppäendokardiitin, ja toistuvan endokardiitin ennuste on huonompi kuin ensimmäisen taudin. Todennäköisyys endokardiitin uusimiselle tai kokonaan uuden taudin puhkeamiselle on 2-6%. Relapsi johtuu usein riittämättömästä antibiootihoidon kestosta tai väärästä mikrobilääkkeestä, joskus syynä on itsepintainen infektiopesäke. Kokonaan uuden taudin riskiä nostavat suonensisäisten huumeiden käyttö, keinoläpät sydämessä ja jatkuva dialyysihoito. (Habib ym 2015.)

4.2 Endokardiitti ja suu

4.2.1 Suun mikrobit endokardiitin aiheuttajina

Suun mikrobisto alkaa kehittyä jo lapsen ensimmäisten elinkuukausien aikana. Mikrobit kulkeutuvat suuhun esimerkiksi äidin ihon, ruuan, nesteen tai sylkikontaktin välityksellä. Suuontelo on lämmin, kostea ja ravinteikas elinympäristö, ja lisäksi siellä on erityyppisiä limakalvopintoja sekä kovakudosta mikrobien kasvualustaksi. (Nascimento 2019.) Biofilmimuodostus on mikrobien tapa selvitä suun olosuhteissa. Suun limakalvo uusiutuu nopeasti ja osa bakteereista hilseilee kuolleiden epiteelisolujen kanssa pois. Myös syljen huuhteleva vaikutus vähentää bakteerien määrää suussa. Hampaan uusiutumattoman pinnan biofilmissä bakteerit ovat hyvin kiinnittyneinä ja ne hyötyvät toistensa läheisyydestä. (Parahitiyawa ym. 2009.) Biofilmiin järjestäytyneenä esimerkiksi anaerobibakteerit voivat säilyä hapekkaassa ympäristössä. Suun normaalifloorasta on tunnistettu satoja eri mikrobeja; sekä suun terveyttä edistäviä että sairautta aiheuttavia lajeja. Tasapaino näiden ja isännän välillä on dynaaminen, ja esimerkiksi ruokavalio, syljen erityksen määrä, suuhygienian taso tai laajakirjoisten antibioottien käyttö voivat vaikuttaa tähän tasapainoon. (Nascimento 2019.)

Suun mikrobeista vallitseva osa kuuluu *Streptococcus viridans* -ryhmään (Aas ym. 2005). Osa näistä elää pöytävierassuhteessa isäntään, eli ne hyötyvät suussa elämisestä mutta niillä ei ole siellä ollessaan vaikutusta ihmiseen. Samalla ne pitävät esimerkiksi kariogeenisen *S. mutansin* määrän biofilmissä kurissa. Streptokokit ovat ensimmäisiä bakteereja, joita havaitaan lapsen mikrobiomin kehittyessä. Niitä on kaikilla suun pinnoilla, pääosin limakalvolla ja syljessä. *Viridans*-ryhmä on heterogeeninen joukko gram-

positiivisia kokkibakteereja ja ne jaetaan viiteen alaryhmään (Taulukko 1). (Abranches ym. 2018.)

Taulukko 1: Streptococcus viridaen alaryhmät

Streptococcus sanguinis	S. gordonii, S. sanguinis, S. cristatus
Streptococcus salivarius	S. salivarius, S. vestibularis
Streptococcus mutans	S. mutans
Streptococcus mitis	S. pseudopneumoniae, S. pneumoniae, S. mitis, S. oralis, S. peroris, S. infantis, S. australis, S. parasanguinis
Streptococcus anginosus	S. intermedius, S. constellatus ssp. pharynges, S. anginosus

Taulukko tehty mukailien Abranchesin ym. (2018) artikkelin tietoja.

Kuten aiemmin on mainittu, suun streptokokit ovat myös yksi yleisimpiä endokardiitin aiheuttajia, ollen syyllisenä 16-18% tapauksista. Niiden ominaisuuksiin kuuluvat adhesiivisten molekyylien tuotanto ja biofilmin tehokas muodostus (Abranches ym. 2018). Adhesiinien avulla mikrobit voivat tarttua endokardiumin epiteelisolujen pintaan. Suun streptokokkien aiheuttama tauti on yleensä subakuutti. Taudinkulultaan subakuutti endokardiitti kehittyy huomaamattomasti ja etenee hitaasti. Ainoana oireena saattaa aluksi olla vain pitkittynyt, jopa viikkoja tai kuukausia kestävä, matala kuume. Potilailla voi olla myös yleistä heikkouden tunnetta, yöhikoilua ja heidän painonsa voi laskea. Myös subakuutti endokardiitti on hoitamattomana hengenvaarallinen. (Kettunen, Terveyskirjasto - Duodecim 2018.)

HACEK-ryhmän bakteerit ovat huomattavasti harvinaisempia infektiivisen endokardiitin aiheuttajia. Niitäkin esiintyy suun ja nielun normaalifloorassa. HACEK-lajeille on ominaista kiinnittyä varsinkin vaurioituneisiin sydänläppiin. Toisaalta ne eivät ole taudinaiheuttajakyvyltään järin voimakkaita, vaan saavat aikaan infektion immuunivasteeltaan alentuneessa kudoksessa. Niiden aiheuttaman taudin ennuste on myös parempi kuin muiden bakteereiden aiheuttaman. (Barlam ja Kasper, 2015.)

Suun normaalin mikrobiomin muutos ja paikallisten tai systeemisten puolustusmekanismien muutokset voivat ilmentyä sieni-infektiona. Diabetes, huono suuhygienia tai joidenkin antibioottien käyttö voi altistaa Candida-infektioille. (Regezi ym. Elsevier 2016.) Kuten aiemmin on todettu, sienen aiheuttama endokardiitti on harvinainen.

4.2.2 Bakteremia

Aiheuttaakseen endokardiitin bakteerien tulee päästä systeemiverenkiertoon. Mahdollisia reittejä on useita. Esimerkiksi hampaan juurikanavan ja periapikaalialueen kautta bakteerit pääsevät alveolaarisiin verisuoniin ja parodontiumin kautta ympäröivien kudosten kapillaareihin. Kudosten vaurio toimenpiteiden yhteydessä saa aikaan kapillaarien rikkoutumisen ja bakteerien vuotamisen systeemiverenkiertoon. (Parahitiyawa ym. 2009.) Invasiivisten toimenpiteiden lisäksi myös päivittäisten toimintojen, kuten pureskelun tai hampaiden harjaamisen on havaittu aiheuttavan bakteremiaa. Normaalissa tilanteessa elimistön puolustusjärjestelmä hävittää taudinaiheuttajat verenkierrosta. Aina kehon oma immuunipuolustus ei toimi optimaalisesti, ja osa bakteereista pääsee kulkeutumaan sydämen sisäpinnalle. Sydämessä bakteerien vuorovaikutus verihytaleiden kanssa sekä hyytymään tarrautuminen ovat edellytyksiä endokardiitin patogeenisille. (Abranches ym. 2018.)

Ei ole täysin selvää kuinka suuri bakteriaaltistuksen tulee olla voimakkuudeltaan tai kestoltaan, jotta endokardiitti kehittyisi. Suun alueen toimenpiteistä tavanomaista hampaan poistoa on pidetty ensisijaisena riskitoimenpiteenä, mutta kirjallisuuden mukaan asia ei ole yksiselitteinen. Esimerkiksi vuonna 2008 Lockhart ja kollegat vertailivat kaksoissokkoutetussa, plasebo-kontrolloidussa tutkimuksessaan hampaiden harjauksen, antibioottisuojusta suoritettua hampaan poistoa sekä ilman profylaksiaa tehdyn poiston aiheuttamaa bakteremiaa. Kaikkien ryhmien näytteistä löytyi infektiivisen endokardiitin patogeenejä. Tutkittujen toimintojen jälkeiset bakteremiat erosivat luonteeltaan ja insidenssiltään. Bakteremian kokonaisilmaantuvuus hampaiden harjaus -ryhmässä oli 32%, profylaksiaryhmässä 56% ja pelkässä poistoryhmässä 80%. Viridans-ryhmän streptokokkeja oli kahdessa ensimmäisessä ryhmässä noin puolessa positiivisista näytteistä, ilman antibioottiprofylaksiaa tehtyjen poistojen ryhmässä vastaava luku oli 70%. Yhdenkään näytteen bakteerimäärä ei ylittänyt tutkimuksessa käytettyä mittauskynnystä (10^4 pesäkkeitä muodostavaa yksikköä millilitrassa verta), joten

bakteremian voimakkuuseroja ryhmien välillä ei voitu vertailla. Tutkimuksesta kävi ilmi, että antibioottiprofylaksialla on bakteremiaa lieventävä vaikutus, mutta sen vaikutus ei ole sataprosenttinen. Lisäksi hampaiden harjaus voi saada aikaan endokardiittia aiheuttavien mikrobien vapautumisen verenkiertoon ja riski on päivittäin toistuva. (Lockhart ym. 2008.) Roberts (1999) puolestaan käyttää katsausartikkelissaan kumulatiivisen riskin laskumallia arvioidessaan eri toimenpiteiden aiheuttamaa bakteremian määrää. Prevalenssin, intensiteetin, tiheyden ja bakteremian ajallisen keston huomioiva suure mahdollistaa eri toimintojen vertailun keskenään. Kun standardina on maitomolaarin poisto, saa hampaiden harjaus yli 150 000-kertaisen ja esimerkiksi hammaskiven poisto 20-30-kertaisen riskikertoimen. (Roberts, 1999.)

Suulähtöinen bakteremia on mahdollinen, vaikka verenvuotoa ei olisi silmin havaittavissa (Roberts, 1999). Kirjallisuudessa on kuitenkin viitteitä siitä, että huono suuhygienia ja siihen liittyvät vuotavaiset, tulehtuneet ikenet nostavat endokardiitin patogeenien osuutta päivittäisten toimenpiteiden aikaansaamissa bakteerikylvöissä (Lockhart ym. 2009). Yhdessä milligrammassa hammasplakkia voi olla arviolta sata miljoonaa bakteerisolua (Könönen, Terveyskirjasto – Duodecim, 2016), joten voisi ajatella, että mitä enemmän suuhun on kertynyt plakkia sitä todennäköisemmin bakteereja voi päätyä myös vereen. Pitkittyessään huono suuhygienia voi johtaa myös invasiivisempiin toimenpiteisiin, jolloin todennäköisyys bakteremiaan yhä kasvaa.

4.3. Ennaltaehkäisy

4.3.1 Profylaksiasuosituksista

On ollut pitkään hyväksytty ajatus, että tietyt terveydenhuollon toimenpiteet voivat lisätä riskiä sairastua endokardiittiin, ja että niiden aikaansaamaa bakteremiakuormaa vähentämällä voitaisiin pienentää myös sairastumisen todennäköisyyttä. Erityisesti suun alueen invasiivisia toimenpiteitä on pidetty riskinä, ja hammaslääkärit ovat olleet keskeisessä asemassa endokardiitin ehkäisyssä. Käytännön ennaltaehkäisytoimien tueksi on olemassa suosituksia. Esimerkiksi American Heart Association (AHA), eli Yhdysvaltojen sydänyhdistys, on julkaissut endokardiitin profylaksiasuosituksiaan jo vuodesta 1955. Antibioottiprofylaksian käytöstä endokardiitin ehkäisyssä ei kuitenkaan ole olemassa vahvan näytön satunnaistettuja kontrolloituja tutkimuksia, johtuen muun muassa kattaviin otoksiin riittämättömistä potilasmääristä. Profylaksiasuosituks

perustuvat kliiniseen kokemukseen, riskien ja hyötyjen analysointiin, asiantuntijalausuntoihin ja osin eläinmalleihin. (Wilson ym.2007.) Kansainväliset endokardiitin profylaksiasuositukset muuttuvat ajoittain, ja eri maiden suositukset eroavat osin toisistaan. Meurman kollegoineen tarkasteli Lääkärilehden katsausartikkelissaan (2008) Yhdysvaltojen sydänyhdistyksen vuonna 2007 ja Britannian NICE:n 2008 julkaisemia suosituksia sekä niissä tapahtuneita muutoksia. Näiden versioiden taustalla on muuttunut käsitys endokardiitin synnystä, antibioottiehkäisyyn hyödystä sekä antibiootteihin liittyvistä riskeistä. Päivittäiset toiminnot, kuten ruuan pureskelu tai hampaiden harjaus, saavat aikaan toistuvan bakteremian ja aiheuttavat siten suuremman riskin sairastua kuin satunnaisemmat hammastoimenpiteet. Lisäksi, kuten myös Lockhart (2008) ryhmineen totesi, ennen toimenpidettä annetun antibiootin tuoma suoja ei ole sataprosenttinen. Antibiootit eivät ole haitattomia, ja bakteerien kehittämä resistenssi mikrobilääkkeitä vastaan on maailmanlaajuinen uhka, joten turhien lääkekuurien määrämistä tulee välttää.

Britannian kansallinen terveydenhuolto seuraa NICE:n antamaa suositusta. Vuoden 2008 päivityksen myötä antibioottiprofylaksiasta hammastoimenpiteiden yhteydessä luovuttiin kokonaan. Määrättyjen ennaltaehkäisevien antibioottien määrä romahti, ja vaikka varmaa syy-seuraus-suhdetta ei voitu osoittaa, näytti siltä, että endokardiitin ilmaantuvuus Englannissa lähti nousuun. (Dayer ym. 2015.) Vuonna 2016 Britannia päivitti ohjeistustaan uudelleen. Uusin versio antaa hammaslääkäreille mahdollisuuden arvioida antibioottiprofylaksian tarpeen potilaskohtaisesti, kun aiemmasta suosituksesta saattoi jopa päätellä, että se olisi kokonaan poissuljettu. (Thornhill ym. 2016.) Suomenkin noudattaman yhdysvaltalaisen ohjeistuksen tavoitteena on suunnata antibioottiprofylaksia suurimmassa riskissä oleville potilaille sekä niille, joille endokardiitin seuraukset olisivat vakavimmat (Taulukko 2). Suomessa käytettävän ohjeen mukaan mikrobilääke suositellaan annettavaksi tunti ennen verkkäitä toimenpiteitä. Tällaisia toimenpiteitä ovat esimerkiksi limakalvon rikkovat hampaan poisto ja kyretointi sekä periapikaalialueeseen kajoava juurenpään resektio. (Meurman ym. 2008.) Subgingivaalisen hammaskiven poisto ja myös ientaskumittaus kuuluvat antibioottisuojan vaativiin toimenpiteisiin (Parodontiitti: Käypä Hoito -suositus, 2019). Antibioottia ei vaadi tavallinen hampaan paikkaus, puudutus, proteesin sovitus, hampaiston pastapuhdistus tai juurihoito, jossa ei kajota periapikaalialueeseen. Suosituksissa käsitellään myös suun ulkopuolisten toimenpiteiden profylaksiatarvetta. (Meurman ym. 2008.)

Taulukko 2: Kenelle antibioottiprofylaksia?

Keinoläppäpotilas tai potilas, jolle on käytetty keinomateriaaleja sydänlähän korjausleikkauksessa
Aiemmin sairastettu endokardiitti
Korjaamaton syanoottinen sydänvika, mukaan lukien palliatiivisen suntin tai putkisiirteen (conduit) saaneet potilaat
Korjattu synnynnäinen syanoottinen sydänvika, mikäli potilaalle on jäänyt residuaalidefekt, joka sijaitsee keinomateriaalin tai proteesin lähellä
Ensimmäisen 6kk ajan potilaille, joille on suoritettu synnynnäisen sydänvian vuoksi leikkaus käyttäen keinomateriaaleja, suntteja ja putkisiirteitä (conduit), sekä potilaille, joille on asetettu suljinlaite leikkauksessa tai katetroinnin yhteydessä
Sydämensiirtopotilaat, joille on kehittynyt läppävika

Mukaillen Meurman ym 2008.

Käytettyjen mikrobilääkkeiden tulee aina kattaa viridans-ryhmän streptokokit ja tilanteen mukaan myös muita mikrobeja. Jos potilaalla on jo antibioottilääkitys hänen tullessaan toimenpiteeseen, tulee valita endokardiittiprofylaksiaksi jokin toisen ryhmän lääke, kuin mitä potilas jo käyttää. (Meurman ym 2008.) Myös lääkeinteraktiot ja yliherkkyydet on huomioitava antibiootin valinnassa. Taulukossa 3 esitetään suomalaisen suosituksen antibioottiprofylaksiavaihtoehtot.

Taulukko 3: antibioottiprofylaksiaohje. Tunti ennen toimenpidettä:

Lääkkeen antotapa	Antibiootti	Aikuinen	Lapsi
Ensisijainen lääke suun kautta	Amoksisilliini	2g	50mg/kg
Ensijainen i.m. tai i.v.	Ampisilliini	2g	50mg/kg
Penisilliiniyliherkät:	Kefaleksiini	2g	50mg/kg
	Klindamysiini	600mg	20mg/kg
	Atsitromysiini	500mg	15mg/kg
	Roksitromysiini	300mg	10mg/kg
	Klatiromysiini	500mg	15mg/kg
I.m. tai i.v.	Kefuroksiimi	750mg-1,5g i.v.	60mg/kg
	Klindamysiini	600-900mg i.v.	20mg/kg

Mukaillen Meurman ym. 2008

4.3.2 Riskipotilaat vastaanotolla

Meurmanin ym. vuoden 2008 artikkelissa huomioitiin, että profylaksiasuosituksissa painotetaan entistä enemmän suuhygienian ja hampaiden hoidon osuutta endokardiitin ehkäisyssä. Myös Euroopan kardiologiyhteisön ohjeistuksissa suositellaan hyvää iho- ja suuhygieniää sekä säännöllisiä hammastarkastuksia etenkin suuren ja keskisuuren riskin potilaille. Suuren riskin potilaita suositellaan käymään hammaslääkärissä jopa puolen vuoden välein. Iho- ja haavahygieniasta huolehtiminen kuuluu myös muulle väestölle, mukaan lukien terveydenhuollon ammattilaiset. (Habib ym. 2015.) Potilas voi itse hyvällä omahoidolla pienentää suun bakteerikuormaa ja edistää infektiivapaa suun saavuttamista. Harjaus- ja välienpuhdistustekniikan opetus sekä säännöllinen ammattimainen puhdistus kuuluvat suun terveyden edistämiseen.

Mikäli säännöllisten hammastarkastusten yhteydessä ilmenee hoidettavaa, on toimenpiteiden invasiivisuus sekä antibioottien tarve arvioitava etukäteen. Suositusten mukaan keskisuuren riskin potilaille ei tarvita antibioottiprofylaksiaa. Keskisuuren riskin ryhmään kuuluvat muun muassa potilaat, joilla on bikuspinen aorttaläppä, mitraaliläpän prolapsi tai kalsifioitunut aorttastenoosi (Habib ym. 2015). Korkean riskin potilaat on eritelty aiemmin taulukossa 2, jossa yhtenä riskitekijänä mainitaan synnynnäinen syanoottinen sydänvika. Duodecimin Terveyskirjasto kuvaa syanoottisia sydänvikoja

ryhmäksi ”synnynnäisiä sydänvikoja, joille ovat ominaisia sydämen oikean ja vasemman puolen välisestä oikovirtauksesta johtuva sinisyys, kudosten happivajaus ja taipumus polysytemiaan (verisolujen runsaus)”. Näitä ovat Sydänlapset ja -aikuiset -sivuston mukaan suurten suonten transpositio, Fallotin tetralogia sekä vajaasti kehittynyt sydämen vasen puoli. Ei ole aina yksiselitteistä arvioida kuka profylaksian tarvitsee, eivätkä kaikki potilaatkaan osaa välttämättä kertoa omasta tilastaan riittävästi. Potilaan anamneesitietojen huolellinen selvittäminen kuuluu kuitenkin jokaisen hammaslääkärin velvollisuuksiin, ja epävarmoissa tilanteissa täytyy konsultoida potilaan tilasta perillä olevaa lääkäriä. Lisäksi, koska profylaksiasuositukset muuttuvat, ajantasainen ohjeistus tulee tarkistaa esimerkiksi Duodecimin Terveysportista.

5. YHTEENVETO

Endokardiitti on vakava infektio, jonka insidenssi ei ole terveydenhuollon tason paranemisesta huolimatta laskenut. Suuperäisten bakteerien osuus endokardiitin aiheuttajina on edelleen huomattava. Hammaslääkäreiden on tehtävä oma osuutensa infektion ennaltaehkäisyssä ja tunnistettava vastaanotolle tulevat riskipotilaat. Antibioottiprofylaksian oikeanlaiseen käyttöön tulee opetella, sillä se on edelleen keskeinen työkalu endokardiitin ehkäisyssä. Antibioottien käyttöön liittyy kuitenkin myös riskejä, eikä niiden teho ole sataprosenttinen. Uusimmat profylaksiasuositukset näyttäisivät painottavan entistä enemmän myös hyvän suuhygienian osuutta endokardiitin ehkäisyssä. Hammaslääkärin tulee tutustua voimassaoleviin ohjeistuksiin, tunnistaa riskipotilaat sekä kannustaa heitä hyvään suunterveyteen.

Antibioottiprofylaksian käytön tueksi kaivataan edelleen tarkempaa tutkimustietoa, ja toivon mukaan päivittyvien profylaksiasuositusten herättämät kysymykset kannustavatkin uusien tutkimusten tekoon. Suu on epäilemättä bakteereille kulkureitti muualle elimistöön, ja tervettä, puhdasta suuta tulee tavoitella niin endokardiitille alttiiden kuin muidenkin potilaiden hoidossa.

6.LÄHTEET

Aas J.A., Paster B.J., Stokes L.N., Olsen I., Dewhirst F.E., Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *J Clin Microbiol.* 2005;43(11):5721-5732. Doi:10.1128/JCM.43.11.5721-5732.2005

Abranches J., Zeng L., Kajfasz J.K., Palmer S.R., Chakraborty B., Wen Z.T., Richards V.P., Brady L.J., Lemos J.A., Biology of Oral Streptococci. *Microbiology Spectrum.* 2018;6(5): 10.1128/microbiolspec.GPP3-0042-2018. Doi: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0042-2018

Ambrosioni J., Hernandez-Meneses M., Téllez A., Pericàs J., Falces C., Tolosana J.M., Vidal B., Almela M., Quintana E., Llopis J., Moreno A., Miro J.M. and the hospital clinic infective endocarditis investigators, The changing epidemiology of infective endocarditis in the twenty-first century. *Current infectious disease reports* 2017;19(5): 21. <https://doi.org/10.1007/s11908-017-0574-9>

Bin Abdulhak A.A., Baddour L.M., Erwin P.J., Hoen B., Chu V.H., Mensah G.A., Tleyjeh I.M., Global and regional burden of infective endocarditis, 1990-2010: A systematic review of the literature. *Global Heart* 2014;9(1): 131-43. <http://doi.org/10.1016/j.gheart.2014.01.002>

Barlam T.F., Kasper D.L., 2016, Harrison's principles of internal medicine 19.painos, luku 8, kappale 183e: Infections due to the HACEK group and miscellaneous gram-negative bacteria.

<https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1130§ionid=7973583>
6

Cahill T.J., Prendergast B.D., Infective endocarditis. *The Lancet* 2016; 387(10021): 882-93. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00067-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00067-7)

Dayer M.J., Jones S., Prendergast B., Baddour L.M., Lockhart P.B., Thornhill M.H., Incidence of infective endocarditis in England, 2000-2013: a secular trend, interrupted time-series analysis. *The Lancet* 2015; 385(9974): 1219-1228. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62007-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62007-9)

Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J., Bongiorno M.G., Casalta J-P., Del Zotti F., Dulgheru R., El Khoury G., Erba P.A., Iung B., Miro J.M., Mulder B.J., Plonska-Gosciniak E., Price S., Roos-Hesselink J., Snygg-Martin U., Thuny F., Mas P.T., Vilacosta I., Zamorano J.L., ESC Scientific group., 2015 ESC guidelines for the management of infective endocarditis: The task force for the management of infective endocarditis of the European society of cardiology (ESC). Endorsed by: European association for cardio-thoracic surgery (EACTS), the European association of nuclear medicine (EANM), European Heart Journal 2015; 36(44): 3075-3128. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv319>

Hippeläinen M., Turpeinen A., Endokardiitin hoito, Duodecim 2014. https://www.ebm-guidelines.com/dtk/syd/avaa?p_artikkeli=syd00234#T1

Holland T.L., Baddour L.M., Bayer A.S., Hoen B., Miro J., Fowler V.G.Jr., Infective endocarditis HHS public access. Nature Reviews Disease primers 2016; 2: 1-49. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5240923/#!po=58.9844>

Kettunen, R., Endokardiitti (sydänläppien tulehdus). Terveyskirjasto, Duodecim 2018. http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dlk00679

Könönen, E., Hammasplakki. Terveyskirjasto, Duodecim 2016. https://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=tta00047

Lockhart P.B., Brennan M.T., Sasser H.C., Fox P.C., Paster B.J., Bahrani-Mougeot F.K., Bacteremia associated with toothbrushing and dental extraction. Circulation 2008; 117(24): 3118-25. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.758524>

Lockhart P.B., Brennan M.T., Thornhill M., Michalowicz B.S., Noll J., Bahrani-Mougeot F.K., Sasser H.C., Poor oral hygiene as a risk factor for infective endocarditis-related bacteremia. Journal of the American Dental Association 2009; 140(10): 1238-44. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2009.0046>

Lääketieteen sanasto, syanoottinen sydänvika. Artikkelin tunnus: Itt03323. Terveyskirjasto, Duodecim. Verkossa: https://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=Itt03323 [Viittauspäivä 26.04.2020]

McDonald, J.R., Acute infective endocarditis. *Infectious disease clinics of North America* 2009; 23(3):643-64. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2009.04.013>

Meurman, J.H., Lumio J., Valtonen V., Jokinen E., Nieminen M.S., Peltola H., Koivula I., Vanhanen H., Bakteriendokardiitin uusi antibioottiprofylaksisuositus. *Suomen lääkärilehti* 2008; 63(35), 2792 - 2794.

Nascimento, M.M., The oral microbiome. *Microbiome and Metabolome in diagnosis, Therapy, and Other Strategic Applications* 2019; 91-100, Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815249-2.00009-9>

Parahitiyawa, N.B., Jin L.J., Leung W.K., Yam W.C., Samaranayake L.P., Microbiology of odontogenic bacteremia: Beyond endocarditis. *Clinical Microbiology Reviews* 2009; 22(1): 46-64. <https://doi.org/10.1128/CMR.00028-08>

Parodontiitti. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Hammaslääkäriseura Apollonia ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2019 (viitattu 25.04.2020). Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi

Regezi, J. ym. 2016: *Oral Pathology*, 7. painos. luku 3, 104-108.

Roberts, G.J. 1999: Dentists are innocent! 'Everyday' bacteremia is the real culprit: A review and assessment of the evidence that dental surgical procedures are a principal cause of bacterial endocarditis in children. *Pediatric Cardiology* 1999; 20(5): 317-25. <https://doi.org/10.1007/s002469900477>

Rosenthal, L.B., Feja K.N., Levasseur S.M., Alba L.R., Gersony W., Saiman L., The changing epidemiology of pediatric endocarditis at a children's hospital over seven decades. *Pediatric Cardiology* 2010; 31(6): 813-20. <https://doi.org/10.1007/s00246-010-9709-6>

Slipczuk, L., Codolosa J.N., DavilaC.D., Romero-Corral A., Yun J., Pressman G.S., Figueredo V.M., Infective endocarditis epidemiology over five decades: A systematic review. *PLOS ONE* 2013; 8(12): e82665. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082665>

Sydänlapset ja -aikuiset -sivusto. <https://www.sydänlapsetja-aikuiset.fi/tietoa-sydänvioista/yleisimmat-sydänviat> [viittauspäivä 26.04.2020]

Thornhill, M.H., Dayer M., Lockhart P.B., McGurk M., Shanson D., Prendergast B., Chambers J.B., A change in the NICE guidelines on antibiotic prophylaxis. *British Dental Journal* 2016; 221(3): 112-14. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2016.554>

Turpeinen, A., Endokardiitin diagnoosi, *Duodecim* 2014. Verkossa: https://www.ebm-guidelines.com/dtk/syd/avaa?p_artikkeli=syd00233

Wilson, W., Taubert K.A., Gewitz M., Lockhart P.B., Baddour L.M., Levison M., Bolger A., Cabell C.H., Takahashi M., Baltimore R.S., Newburger J.W., Strom B.L., Tani L.Y. Gerber M., Bonow R.O., Pallasch T., Shulman S.T., Rowley A.H., Burns J.C., Ferrieri P., Gardner T., Goff D., Durack D.T., Prevention of infective endocarditis. *Circulation* 2007; 116(15): 1736-54. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.183095>