

Henriikka Kalliokoski, HLK

Reumapotilaan konventionaalinen TMD-hoito ja ylläpitohoito

Syventävien opintojen kirjallinen työ

syyslukukausi 2023

Henriikka Kalliokoski, HLK

Reumapotilaan konventionaalinen TMD-hoito ja ylläpitohoito

Turun yliopisto

Lääketieteellinen tiedekunta

Hammaslääketieteen laitos

syyslukukausi 2023

Purentafysiologia

Ohjaaja: Timo Närhi

TURUN YLIOPISTO
Lääketieteellinen tiedekunta
Hammaslääketieteen laitos

KALLIOKOSKI, HENRIKKA: Reumapotilaan konventionaalinen TMD-hoito ja ylläpitohoito

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 28 s.
Purentafysiologia
Elokuu 2023

Tämä syventävien opintojen opinnäytetyö käsittelee reumapotilaan TMD-ongelmia sekä niiden konventionaalista hoitoa ja ylläpitohoitoa.

Opinnäytetyö on kirjallisuuskatsaus, jossa on käytetty aineistona artikkeleita Pubmed-tietokannasta, kyseisten artikkeleiden lähdeluetteloita sekä muuta aiheeseen liittyvää kirjallisuutta. Tiedonhakuun käytettiin seuraavia hakusanoja: ”TMD”, ”temporomandibular”, ”rheumatoid arthritis”, ”treatment”.

Reumataudit ovat autoimmuunitauteja, joilla jokaisella on omanlaiset piirteensä. Lukuisat yhteiset piirteet, kuten kuivuusoireet ja nivelkivut tekevät niiden diagnosoinnista kuitenkin haastavaa. TMD:tä esiintyy reumatautien yhteydessä noin 50 %:lla potilaista. Reumapotilaan leukaniveltä voidaan kuvantaa konventionaalisella panoraamaröntgenkuvauksella, tietokonetomografia- tai kartiokeilatomografiakuvauksilla. Magneettikuvauksella voidaan nähdä myös pehmytkudosmuutokset.

Reumapotilaan hoito on sekä lääkinällistä että ei-lääkinällistä. DMARD-lääkkeet ovat yleisimmin käytettyjä reumalääkkeitä ja näistä erityisesti metotreksaattia käytetään eniten. Hoitovaihtoehtoina ovat myös kipulääkkeet, kortikosteroidit sekä leukanivelen sisäinen lääkitys. Ei- lääkinälliseen hoitoon kuuluvat esimerkiksi fysioterapia sekä potilaan oman käyttäytymisen muutokset. Hoidon tavoitteena on saavuttaa remissio ja ylläpitää saavutettua hoitotulosta.

Hammaslääkärin olisi hyvä huomioida myös potilaan omahoidolliset haasteet esimerkiksi hampaiden harjauksessa ja ohjattava näissä yksilöllisesti. Potilasta on hyvä muistuttaa myös säännöllisten hammaslääkärikäyntien tärkeydestä.

Sisällys

1	JOHDANTO	5
2	REUMATAUDIT	6
2.1	Reumatautien luokittelu	6
2.1.1	Nivelreuma	6
2.1.2	Sjögrenin oireyhtymä	7
2.1.3	Systeeminen lupus erythematosus	8
2.1.4	Systeeminen skleroosi	8
2.2	Reumatautien etiologia ja patogeneesi	9
3	REUMATAUDIT LEUKANIVELESSÄ	10
3.1	Leukanivelen normaali rakenne ja toiminta	11
3.2	Oireet ja kliiniset löydökset	13
3.3	Kuvantaminen ja löydökset	14
4	REUMAPOTILAAN LEUKANIVELEN TOIMINTAHÄIRIÖIDEN HOITO	16
4.1	Konventionaalinen hoito	16
4.1.1	DMARDs (Disease-modifying Antirheumatic Drugs)	17
4.1.2	Kipulääkkeet	17
4.1.3	Kortikosteroidit	18
4.1.4	Leukanivelen sisäinen lääkitys	19
4.1.5	Artrosenteesi ja artroskopia	20
4.1.6	Lääkkeiden vaikutukset hampaisiin ja limakalvoihin	20
4.1.7	Reumapotilas hammaslääkärin vastaanotolla	20
4.2	Ylläpitohoito	21
4.2.1	Fysioterapia ja liikeharjoitukset	22
4.2.2	Suun omahoito ja ruokailutottumukset	22
5	POHDINTA	23

1 JOHDANTO

TMD-oireet, jotka voivat vaikuttaa leukaniveleihin ja puremalihaksiin ovat melko yleisiä väestössä, sillä noin joka kolmas kärsii niistä (Aceves-Avila ym. 2013). TMD ilmenee erityisesti joidenkin tilojen, kuten tiettyjen ammattien, ja reumatautien yhteydessä.

TMD-oireita esiintyy myös tiettyjen reumatautien yhteydessä. Tällaisia ovat esimerkiksi nivelreuma, Sjögrenin syndrooma, systeeminen lupus erythematosus sekä systeeminen skleroosi. Reumataudit ovat autoimmuunitauteja, joiden tarkkaa etiologiaa ei tunneta. Niiden patogeneesin tiedetään johtuvan immuunikompleksien kasautumisesta sekä sytokiineista, jotka aiheuttavat kaskadimaisesti tulehduksen. (Joseph ym. 2010; Kumar ym. 2018.)

Reumataudit kohdistuvat muiden nivelten lisäksi noin puolella potilaista myös leukaniveleen (Mupparapu ym. 2019). Oireina potilailla on tyypillisesti leukanivelen naksahdusta, jäykkyyttä ja kipua sekä suun avauksen rajoittuneisuutta (Aliko ym. 2011; Mupparapu ym. 2019). Leukanivelen kuvantamisella saadaan lisätietoa diagnoosin tekoon.

Lääkinnällisten ja ei-lääkinnällisten hoitovaihtoehtojen yhteistavoitteena on palauttaa toimintakyky mahdollisimman hyväksi ja saavuttaa remissio sekä parantaa elämänlaatua (Atsü ja Ayhan-Ardic 2006; Sokka ym. 2008; Covert ym. 2021). Tärkeintä on, että diagnoosi saadaan varhain selville ja oikein kohdistettu hoito voidaan aloittaa.

Tämän kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena on tutkia, mitkä ovat keskeisimmät hoitovaihtoehdot reuman aiheuttamiin TMD-ongelmiin. Projektissa esitellään lyhyesti yleisimmät suun alueella vaikuttavat reumataudit, niiden etiologia ja taudinkuva. Lopuksi perehdytään hoitovaihtoehtoihin sekä reumaan hammaslääkärin näkökulmasta.

2 REUMATAUDIT

Reumataudit ovat joukko lihaksiin ja niveliin vaikuttavia autoimmuunitauteja. Jokaiselle reumataudille on omat tyypilliset piirteensä, joiden mukaan ne voidaan erotella. Sairauksien diagnosointia kuitenkin vaikeuttaa niiden lukuisat yhteiset oireet ja kliiniset ilmentymät. Reumatautien yleisinä oireina esiintyy nivelkipua ja niveltulehdusta, kuivuusoireita, lihaskipua, keuhko- ja munuaisongelmia sekä neurologisia ongelmia. (Goldblatt ja O'Neill 2013.)

Reumatautien diagnosointiin liittyy kliinisen osuuden lisäksi myös laboratoriotutkimuksia sekä autovasta-ainetestejä, joiden avulla saadaan selville taudille tyypillisten tekijöiden esiintyminen, laatu ja pitoisuus (Meurman 2019b).

2.1 Reumatautien luokittelu

Reumataudit voidaan luokitella kolmeen ryhmään. Nämä ryhmät ovat tulehdukselliset reumasairaudet, degeneratiiviset eli ei-tulehdukselliset reumasairaudet ja pehmytkudoksen reumasairaudet. Seuraavissa kappaleissa käsittelen tarkemmin tulehduksellisia reumasairauksia, joihin kuuluu nivelreuma ja systeemiset sidekudossairaudet. Tässä tutkielmassa systeemisistä sidekudossairauksista käsittelen Sjögrenin oireyhtymää, systeemistä lupus erythematosusta ja systeemistä skleroosia. (Honkala ja Äyräväinen 2019.) Muista reumasairauksista löytyy tietoa esimerkiksi reumaliiton sivuilta

<https://www.reumaliitto.fi/fi/reuma-aapinen/reumataudit>

2.1.1 Nivelreuma

Nivelreuman prevalenssi on maassamme noin 1 % aikuisväestöstä ja insidenssi n. 3000 henkeä/vuosi (Meurman 2019a). Tauti kohdistuu useimmin naisiin kuin miehiin ja ikä kasvattaa riskiä sairastua. Nivelreumaan liittyy myös noin 50 prosentin geneettinen riski. (Scott ym. 2010.)

Nivelreuman patofysiologia perustuu tulehduksellisiin kaskadeihin. Kaskadien perustana on tulehdustekijöiden, kuten tärkeimpänä tuumorinekroositekijän (TNF), liiallinen ilmentäminen. Kaskadien seurauksena nivelkapselin synoviaalikalvo turpoaa. Tästä merkkinä nivelissä nähdään tulehdusta ja ympäröivän ruston ja luun tuhoutumista. (Scott ym. 2010.) Tulehdus

saa aikaan nivelien aamujäykkyyttä. Nivelreuman tyypipiirteinä pidetään oireiden symmetrisyyttä. (Konttinen ym. 2019.) Oireita saattaa esiintyä myös nivelien ulkopuolella. Tällaisia ovat esimerkiksi reumakyyhmyt sekä suun ja silmien kuivusoireet. (Joseph ym. 2010.)

Keho tuottaa autoimmuunitaudille tyypillisesti autovasta-aineita, joita ovat reumatekijä ja syklinen sitrulliinipeptidi vasta-aine (McInnes ja Schett 2011). Syklinen sitrulliinipeptidi vasta-ainetesti yhdessä reumatekijätestin kanssa on osoitettu olevan hyödyllinen nivelreuman varhaisessa diagnosoinnissa (Stinton ja Fritzler 2007). Kaikilla nivelreumaa sairastavilla ei kuitenkaan havaita kyseisiä autovasta-aineita (Joseph ym. 2010).

Remission eli tilan, jossa ei ole toiminnallista tai eroosiivista pahenemista ja nivelessä ei ole aktiivista tulehdusta, saavuttaa noin 10–50 prosenttia potilaista (Scott ym. 2010). Tähän pyritään taudin aktiivisuuden mukaan arvioidulla hoidolla (McInnes ja Schett 2011).

2.1.2 Sjögrenin oireyhtymä

Sjögrenin oireyhtymä on avoeritteisiin rauhasiin, erityisesti sylki- ja kyynelrauhasiin, kohdistuva autoimmuunisairaus. Rauhasen biopsiassa nähdään histologisesti lymfosyytti-infiltraatteja. Yksinään esiintyvänä tauti on primaarinen. Sairastuminen tapahtuu lähes aina murrosiän tai vaihdevuosien aikaan ja on huomattavasti yleisempää naisilla. Sekundäärinen Sjögrenin syndrooman oireet, kliiniset ilmentymät, autovasta-aineet, geneettinen alttius ja hoito riippuvat paljon siitä, minkä reumataudin kanssa se esiintyy. (Fox 2005.)

Taudin yleisimpinä oireina ovat silmien ja suun kuivuus. Tavallisina oireina voi esiintyä myös fibromyalgiaa, johon kuuluu lihas- ja nivelkivut sekä väsymys. Diagnosointi- ja hoitovaikeuksia on sellaisten potilaiden kohdalla, joilla on todettu fibromyalgiaa tai veressä kiertäviä tumavasta-aineita. (Fox 2005.)

Taudin diagnoosikriteereistä on käyty ajan saatossa paljon keskustelua. Tällä hetkellä vallalla on ajatus, että tarvitaan ainakin neljä kuudesta olemassa olevasta kriteeristä, jotta tauti voidaan todeta. Lisäksi diagnoosiin vaaditaan pienen sylkirauhasen biopsiapala tai vasta-ainesoitus. Taudin patogeneesi perustuu ympäristötekijöihin, jotka yhdessä geneettisen alttiuden kanssa aiheuttavat tulehduksen. (Fox 2005.)

2.1.3 Systeeminen lupus erythematosus

Systeemisen lupus erythematosuksen taudin syytä ei tiedetä, toisin sanoen sen etiologia on vielä tutkinnan alla. Tiedetään, että tautia esiintyy suurimmaksi osaksi vain naisilla. (Julkunen 2012.) SLE:tä sairastavan immuunijärjestelmä on häiriintynyt, jolloin B- ja T-soluvasteet ovat liian suuret ja elimistön immunologinen toleranssi on huonontunut (Kiriakidou ja Ching 2020). Kuten nivelreumassakin, elimistö muodostaa autovasta-aineita tuman komponentteja kohtaan (Mills 1994).

SLE:n oireita ovat vaihtelevat yleisoireet, kuten kuume, väsymys ja painon vaihtelut sekä monet elinkohtaiset oireet esimerkiksi munuaisissa, keuhkoissa, ruuansulatuskanavassa, verisuonissa, silmissä sekä nivelissä ja lihaksissa (Fortuna ja Brennan 2013). Taudin riskitekijöistä selvimpänä on havaittu perinnöllinen alttius. Muita mahdollisia riskitekijöitä ovat virusinfektiot, tupakointi, erilaiset hormonaaliset syyt ja auringonvalo. (Julkunen 2019a.)

Diagnoosi toteutetaan sekä kliinisesti että immunologisesti. Suuressa roolissa taudin diagnosointia ovat suunielun erityyppiset ilmentymät. (Fortuna ja Brennan 2013.) Taudin parantunut diagnostiikka ja kehittyneet hoitomenetelmät ovat lieventäneet SLE:n taudinkuvaa ja parantaneet taudin ennustetta (Julkunen 2012).

2.1.4 Systeeminen skleroosi

Systeeminen skleroosi, jota kutsutaan myös sklerodermaksi, on muita reumatauteja vakavampi autoimmuunitauti (Denton ja Khanna 2017). Suomessa sen prevalenssi on 1000–1500 henkeä ja insidenssi 20–50 henkeä/vuosi (Julkunen 2019b).

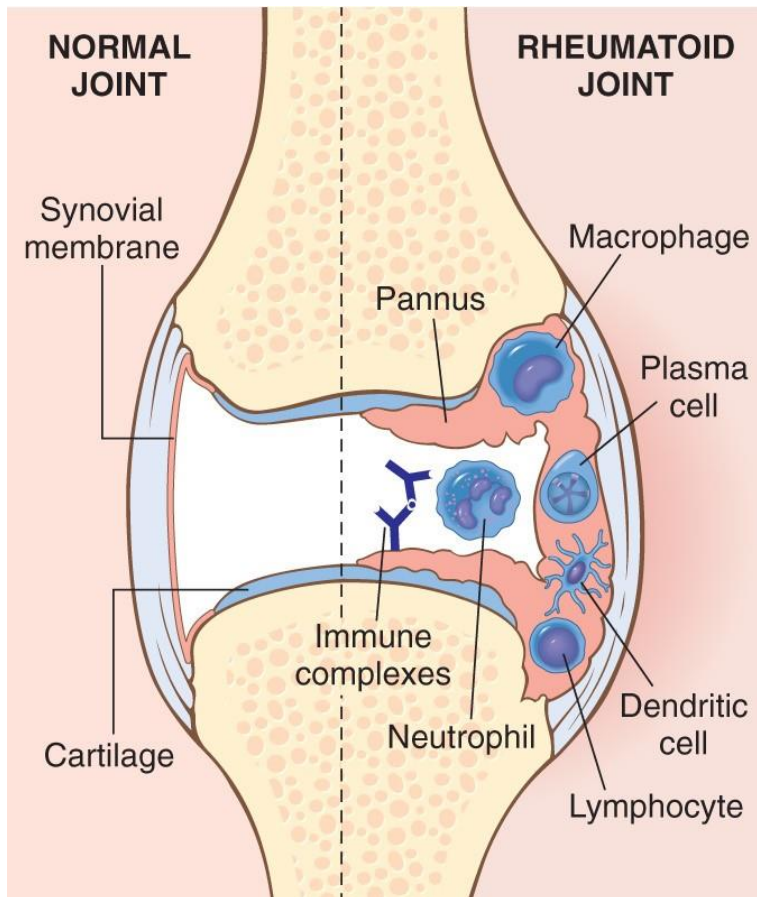
Taudin tyypillisiä ensioireita ovat gastroesofageaalinen refluksi ja Raynaud'n ilmiö, jossa sormet muuttuvat vähitellen valkoisesta tummiksi ja lopulta punaisiksi (Denton ja Khanna 2017; Julkunen 2019b). Oireet voivat kuitenkin vaihdella ja muistuttaa jopa terveen väestön oireita. Tämä tekeekin taudin diagnosoinnista vaikeaa ja voi viivästyttää sitä. (Denton ja Khanna 2017.) Taudin tavanomaisia löydöksiä ovat verisuonimuutokset, erinäiset autoimmuuni-ilmiöt, kuten nivelsairautta muistuttava luustolihaskipu, sekä ihon ja sisäelinten diffuusi fibroosi (Peltomaa ym. 2013; Denton ja Khanna 2017). Ihon muutosten levinneisyyden mukaan tauti voidaan jakaa kahteen muotoon. Nämä muodot ovat yleistynyt ja rajoittunut skleroosi. (Peltomaa ym. 2013.)

Taudin etiologia ja patogeneesi ovat monimutkaisia johtuen tautiin vaikuttavista lukuisista ympäristötekijöistä ja perimän vaikutuksesta. Tämä saattaa myös selittää oireiden monimuotoisuuden. (Denton ja Khanna 2017.) Verisuonitapahtumat, immuunijärjestelmän aktivaatio ja fibroottiset prosessit yhdessä muodostavat taudin patogeneesin (Peltomaa ym. 2013).

2.2 Reumatautien etiologia ja patogeneesi

Reumataudit ovat etiologialtaan tuntemattomia (Meurman 2019b). Tiedetään, että tautien syntyyn vaikuttavat monet perinnölliset tekijät yhdessä ympäristötekijöiden kanssa. Nivelreumassa perinnöllinen alttius yhdistetään HLA-geeneihin, jotka säätelevät antigeenien esittelyä. Erityisesti yhteys on havaittu CTLA-4- JA FOXP3- molekyylien geenien mutaatioiden ja PTPN22- geenin polymorfian kanssa. (Vaarala ym. 2011a.) Nämä molekyylit säätelevät T-solujen toimintaa ja vaikuttavat sytokiinien aktivoimaan tulehdukseen (Vaarala ym. 2011a; Kumar ym. 2018).

Nivelreuman patogeneesi perustuu immuunikompleksien kasautumiseen ja sytokiineihin, jotka saavat kaskadimaisesti aikaan tulehduksen (Joseph ym. 2010; Kumar ym. 2018). Sytokiinit erittyvät pääasiassa CD4+ T soluista. T-soluja stimuloi nivelreumalle tyypilliset autoantigeenit. (Kumar ym. 2018.) Tyypillisiä sytokiineja nivelreuman patogeneesissä ovat interleukiini-1 (IL-1), interleukiini-6 (IL-6) ja tuumorinekroositekijä-alfa (TNF- α). Sytokiinit saavat aikaan synoviaalisolujen lisääntymisen sekä kasvun. (Joseph ym. 2010.) Tulehduspaikalle saapuu suuri määrä tulehdussoluja, kuten T- ja B-soluja, dendriittisoluja ja plasmasoluja (Kumar ym. 2018). Paikalla olevat makrofagit saavat omilla sytokiineillaan synoviaalisolut erittämään proteaaseja, joiden vaikutuksesta hyaliinirusto tuhoutuu. Sytokiinien vaikutuksesta myös osteoklastit aktivoituvat ja hajottavat luukudosta. Tulehduspaikalla nähdään myös neutrofiileja, fibriiniä ja todetaan angiogeneesiä. (Joseph ym. 2010; Kumar ym. 2018.) Kaikki tämä yhdessä muodostaa ruston päälle pannuksen eli paksuuntuneen nivelkalvon (Joseph ym. 2010).



Kuva 1. Reuman aiheuttamat tulehdukselliset muutokset nivelessä (Kumar ym. 2018).

SLE:tä sairastavilla seerumin komplementtitasot saattavat laskea ja tyypin I interferonien (IFN) tasot nousta (Joseph ym. 2010; Vaarala ym. 2011b). SLE potilailla voidaan myös havaita T- ja B-solujen lymfopeniaa, jolloin näiden solujen määrä on vähentynyt (Vaarala ym. 2011b). Sjögrenin syndroomassa rauhasepiteelisolut tuottavat proinflammatorisia sytokiineja ja kemokiineja, joka saa aikaan lymfosyytti-infiltraattituotannon (Joseph ym. 2010).

3 REUMATAUDIT LEUKANIVELESSÄ

Reumataudit vaikuttavat muiden nivelien lisäksi myös leukaniveleen. Leukanivel ei kuitenkaan lähes koskaan ole ensimmäinen nivel, johon sairaus kohdistuu. (Cordeiro ym. 2016.) Noin 50 % reumapotilaista sairaus kuitenkin kohdistuu myös leukaniveleen (Mupparapu ym. 2019). Reumataudit aiheuttavat suun alueella erityyppisiä TMD-oireita (temporomandibular disorders) (Aceves-Avila ym. 2013). Ongelmat liittyvät leukaniveleen, puremalihaksiin tai molempiin (Atsü ja Ayhan-Ardic 2006). Näitä ongelmia käsitellään tarkemmin jäljempänä. American College of Rheumatology (ACR) ja European League

Against Rheumatism (ELAR) mukaan reuman diagnoosi vaatii oireilua yli kuuden viikon ajalta. Korkea tai matala positiivinen reumatekijä ja sitrullinoitujen proteiinien vasta-aine (anti-CCP) sekä epänormaali C-reaktiivinen proteiini (CRP) ja erytrosyyttien sedimentaatiotaso vahvistavat diagnoosin. (Mupparapu ym. 2019.) Tärkeässä roolissa diagnosointia on myös potilaan oirehistoria (Covert ym. 2021).

3.1 Leukanivelen normaali rakenne ja toiminta

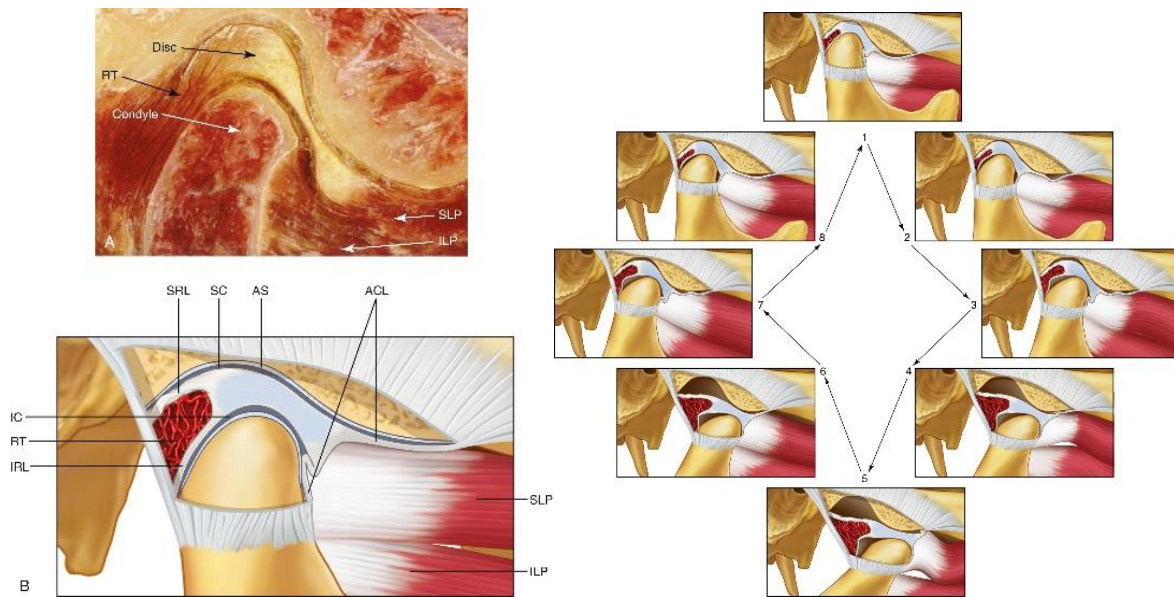
Alaleuan nivellisäke (condylar process), ohimoluun kuoppa (mandibular fossa) ja tiiviistä säikeisestä sidekudoksesta koostuva nivellevy (articular disc) muodostavat monimutkaisen useista luista koostuvan nivelen, jolla on sekä rotaatio- että translaatioliike. Ohimoluun kuopan takaosassa on squamotympanic uurre (squamotympanic fissure) ja etuosassa eminentiaharjanne (articular eminence). (Okeson 2019.)

Sagittaalisesti katsottuna nivellisäkkeen ympärillä oleva nivellevy on paksuin anteriorisesti ja posteriorisesti. Keskellä oleva ohuin kohta muodostaa normaalissa tilanteessa nivelpinnan. Kun nivellisäkkeen pää on superoanteriorisessa asemassa nivelkuopassa on kyseessä nivelasema (centric relation, CT). Tätä asemaan ylläpitää ylempi lateraalinen pterygoideus lihas (superior lateral pterygoid muscle). Nivellevy ei ole hermotettu tai verisuonitettu lukuun ottamatta periferian kevyttä hermotusta. Nivellevy pystyy mukautumaan nivelkuopan ja -lisäkkeen sekä nivelen liikkeiden mukaisesti tiettyyn rajaan asti. (Okeson 2019.)

Nivellevyn kiinnittää posteriorisesti hyvin verisuonitettu ja hermotettu retrodiskaalikudos. Elastisista säikeistä koostuva ylempi retrodiskaalilamina (superior retrodiscal lamina) kiinnittää nivellevyn korvakäytävän ja nivellisäkkeen erottavaan ohimoluun osaan (tympanic plate) ja kollageenisäikeistä koostuva alempi retrodiskaalilamina (inferior retrodiscal lamina) kiinnittää nivellevyn nivellisäkkeen takareunaan. Ylempi retrodiskaalilamina pitää huolen siitä, että leukanivel palautuu takaisin leuan avauksen jälkeen. Edessä nivellevy kiinnittyy superiorisesti ja inferiorisesti kollagenisäikeillä kapseliligamenttiin, joka kulkee nivellisäkkeen kaula-alueelta ohimoluuhun (temporal bone) ja ympäröi niveltä. Nivellevy kiinnittyy edessä keskeltä ylempään lateraaliseen pterygoideuslihakseen. Nivellisäkkeen pää pysyy oikealla paikallaan keskellä nivellevyä nivelen välisen paineen ja nivellevyn morfologian ansiosta, minkä takia muutokset nivellevyissä näkyvätkin oireina, joita kuvataan enemmän seuraavissa kappaleissa. (Okeson 2019.)

Nivellisäkkeestä nivellevyyden kulkevat mediaalinen ja lateraalinen kollateraalligamentti jakavat nivelen kahteen nivelonteloon. Nivelontelot ovat synoviaaliseen täyttymiä. Neste on peräisin onteloita reunustavista endoteliaalisoluista ja sen tehtävänä on ravita ja liukastaa niveltä. Kapseli- ja kollateraalligamentin lisäksi tärkeä tehtävä on temporomandibulaariligamentilla. Se koostuu kahdesta osasta, jotka ovat ulompi vino osa (outer oblique portion) ja sisempi horisontaalinen osa (inner horizontal portion). Suuta avatessa leukanivelessä tapahtuu rotaatio, jolloin vain nivelpää liikkuu paikallaan olevaa nivelvälilevyä vasten. Samaan aikaan nivelpää yhdessä nivelvälilevyn kanssa liikkuu alas ja eteen pitkin eminentiaharjannetta. Jos nivelpää on ennen liikettä nivelasemassa, alussa voidaan nähdä puhdas rotaatioliike ennen translaatioliikettä. Luisten rakenteiden tuhoutuessa liikkeet rajoittuvat. Ligamentin ulomman vinon osan tehtävänä on rajoittaa rotaatio liikettä ja siten estää nivelen takana ja alla olevia rakenteita tuhoutumasta. Sisempi horisontaalinen osa rajoittaa liiallista liikettä taaksepäin. Muita leukanivelen ligamenteja ovat sphenomandibulaariligamentti ja stylomandibulaariligamentti. Ligamentit eivät ole venyviä ja yhtäkkäinen tai pitkäaikainen rasitus voi johtaa ligamentin pitenemiseen. (Okeson 2019.)

Leukanivelen toimintaan osallistuu viisi tärkeää lihasta. Erisuuntaisista leuan liikkeistä vastaa masseter-, temporalis- ja digastricuslihas sekä mediaalinen että lateraalinen pterygoideuslihas. Masseterlihas koostuu pinnallisesta ja syvästä osasta ja temporalislihas etu-, keski- ja takaosasta, mikä mahdollistaa näiden lihasten aiheuttamat erisuuntaiset leuan liikkeet. Lihakset pitävät yllä tonusta, joka stabiloii leukaniveltä. Erityinen tehtävä on ylempällä lateraalilla pterygoideuslihaksella, joka pitää nivellisäkkeen nivelasemassa. Se ei pysty kuitenkaan toimimaan yksin, vaan se tarvitsee leuan sulkemiseen ja pureskeluun elevaattorilihasten eli leuan sulkemisessa tarvittavien lihasten apua (masseter-, temporalis- ja mediaalinen pterygoideuslihas). Alempi lateraalinen pterygoideuslihas työntää leukaa eteenpäin, avaa suuta ja avustaa lateraalissa leuan liikkeissä. Tällöin ylempi lateraalinen pterygoideuslihas on inaktiivinen. Masseter ja mediaalinen pterygoideus lihas osallistuvat alaleuan protrusioon ja temporalis retrusioon. Digastricus laskee alaleukaa. Lihasten tehtävänä on pitää nivelpinnat koko ajan kontaktissa, jotta leukanivel voisi toimia optimaalisesti. (Okeson 2019.)



Kuva 2. Leukanivelen rakenne ja toiminta (Okeson 2019).

3.2 Oireet ja kliiniset löydökset

Reumatautia sairastavilla potilailla leukanivelessä ja puremalihaksissa havaittavat oireet ja löydökset ovat vaikeusasteeltaan sekä ilmenemiseltään hyvin vaihtelevia. Vaihtelua esiintyy myös eri reumatautien välillä. Terveelläkin väestöllä voidaan havaita reumataudin kaltaisia TMD- oireita. (Helenius ym. 2005.) Helenius ym. (2005) osoittivat kuitenkin tutkimuksessaan, että vakavasti oirehtivia reumaa sairastavia potilaita on tilastollisesti merkittävästi ($p < 0.001$) enemmän kuin terveitä verrokkeja.

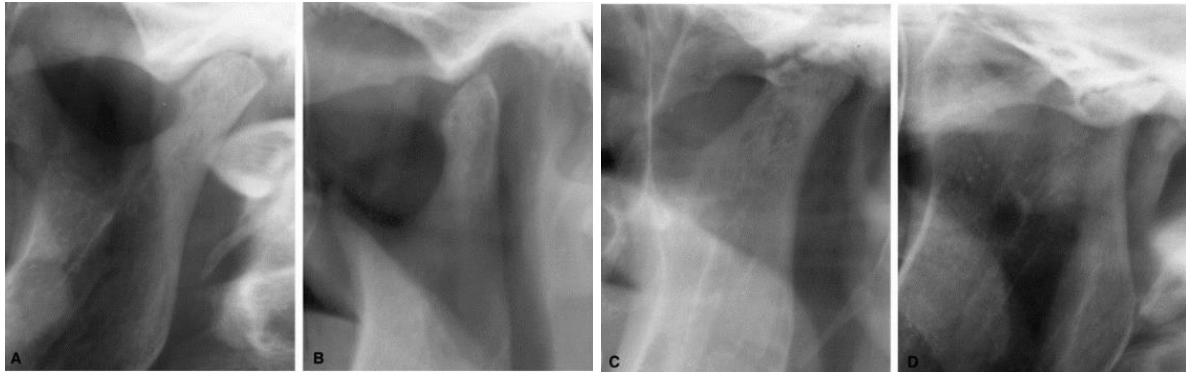
Tyypillisiä oireita ovat leukanivelen naksahdus ja jäykkyys sekä kipu leukanivelessä pureskeltaessa tai ilman liikettä. Rajoittunut suun avaus on myös yleistä. (Helenius ym. 2005.) Aliko ym. (2011) havaitsivat tutkimuksissaan, että yleisin subjektiivisesti ilmoitettu ja objektiivisesti havainnoinut oire sairaalassa olevilla nivelreumapotilailla oli leukanivelen äänet. Sairaalassa olevilla SLE potilailla kipu oli tyypillisin oire (Aliko ym. 2011). Erityyppisiä reumatautien aiheuttamia ongelmia voidaan havaita palpoimalla eli tunnustelemalla nivelen aluetta. Tällöin löydöksinä ovat useimmiten leukanivelen rahina ja naksahdus sekä arkuus leukanivelen alueella ja sitä ympäröivissä puremalihaksissa. (Helenius ym. 2006.) Leukanivelen ja puremalihasten kipu johtuu niveltulehduksesta ja luumuutoksista. Palpoitavat lihakset ovat mediaalinen ja lateraalinen pterygoideuslihas, masseter ja temporalislihas. (Aliko ym. 2011.) Kuten tiedetään, puremalihakset ovat yhteydessä muihinkin pään ja kaulan alueen lihaksiin. Siksi onkin yleistä, että reumapotilailla esiintyy päänsärkyä ja lihaskumeja. (Aceves-Avila ym. 2013.)

Rajoittuneen leuan liikeradan takia reuman aiheuttamia vaivoja usein havainnoidaan erisuuntaisilla alaleuan liikkeillä kuten maksimaalisella suun avauksella, protruusiolla, retruusiolla sekä laterotruusiolla. Liikeradan laajuutta mitataan inkisaalikärjistä ala- ja yläleuan inkisiivien välillä ja kipua liikkeen aikana havainnoidaan. (Helenius ym. 2006. Aliko ym. 2011.) Aliko ym. (2011) huomasivat kuitenkin tutkimuksessaan, että vain systeemistä skleroosia sairastavilla sairaalassa olevilla potilailla oli tilastollisesti merkittävä ero ($p < 0.05$) suun avauksen rajoittuneisuudessa terveeseen kontrolliryhmään verrattuna, mutta nivelreumaa tai SLE:tä sairastavilla tilastollisesti merkittävää eroa ei havaittu. Nivelreumaa sairastavilla on kuitenkin havaittu translaatioliikkeen rajoittuminen. Vakavissa tilanteissa nivelreumaa sairastaville voi kehittyä myös etualueen avopurenta ja retrognatia. (Aliko ym. 2011.) Tutkimustulosten perusteella voidaan päätellä, että kaikki oireet ja kliiniset löydökset yhdessä vaikeuttavat parentatoimintoja (Pantoja ym. 2019).

3.3 Kuvantaminen ja löydökset

Monet yllä kuvatuista oireista voivat johtua lukuisista muista syistä kuin reumataudeista. Tämän takia onkin hyvin tärkeää, että kliiniseen oirearviointiin lisätään myös leukanivelen kuvantaminen. (Aliko ym. 2011.) Leukanivelen kuvauksessa voidaan käyttää monia menetelmiä. Yleisesti käytetty menetelmä on konventionaalinen panoraama röntgenkuvaus. Tietokonetomografia (computed tomography (CT)) - tai kartiokeilatografia (cone beam computed tomography (CBCT))- kuvaukset ovat kuitenkin tätä parempia, sillä niissä ei nähdä päällekkäisyyksiä kuten panoraamaröntgenkuvassa. (Pantoja ym. 2019.) Röntgenkuvassa monet reumasairauksien diagnosoille tyypilliset piirteet kuten, eroosio, skleroosi ja pseudokystat, voivat jäädä näkymättä ja kuva voikin toimia lähinnä lähtökohtana diagnosoinnille. CBCT- ja CT- kuvauksien etu on niiden kolmiulotteisuus. Näillä menetelmillä pystytään kuitenkin erottamaan vain luisten rakenteiden muutokset, minkä takia magneetti (magnetic resonance imaging (MRI)) - kuvaus onkin usein hyödyllinen. (Mupparapu ym. 2019; Pantoja ym. 2019.) MRI- kuvauksella pystytään erottamaan taudin aiheuttamia patologisia muutoksia myös pehmytkudoksissa. Erityisesti kuvauksen kohteena on nivelvälilevy ja sen sijainti nivellisäkkeeseen nähden. (Mupparapu ym. 2019.)

Panoraamaröntgenkuvista voidaan havaita reumatautien aiheuttama eroosio sekä rajoittunut nivellisäkkeen liike suuta avatessa. Näillä löydöksillä on huomattu myös tilastollisesti merkittävä yhteys ($p < 0.001$). (Helenius ym. 2005.)



Kuva 3. Reuman aiheuttama leukanivelen eriasteinen eroosio (Helenius ym. 2005).

MRI- kuvissa nähdään erityyppisiä nivellisäkkeen muutoksia, kuten eroosiota ja litistymistä sekä nivelkuopan (mandibular fossa) ja eminentiaharjanteen (articular eminence) epämuodostuneisuutta ja nivelvälin pienenemistä (Helenius ym. 2006; Hirahara ym. 2017). Lisäksi kuvissa voidaan havaita osteofyyttejä, jotka korvaavat tuhoutunutta rustoa uudella luulla (Helenius ym. 2006). Hirahara ym. (2017) löysivät myös tilastollisesti merkittävän eron ($p < 0.01$) nivelreumapotilaiden parotisrauhasten, turvonneiden imusolmukkeiden ja pannuksen osalta verrattuna kontrolliryhmään. MRI- kuvauksella voidaan tutkia myös reuman vaikutusta nivelvälilevyyn. Nivelvälilevy voi olla perforoitunut ja luksoitunut anterioriseen asemaan, minkä seurauksena myös sen liikkeet saattavat olla huonontuneet. (Helenius ym. 2006.)

Monilla kuvauslöydöksillä on yhteyksiä toisiinsa (Helenius ym. 2006). Helenius ym. (2006) havaitsivat tutkimuksissaan yhteyden esimerkiksi leukanivelen rahinan ja nivelvälilevyn sekä nivelkuopan muutosten välillä. Myös maksimaalinen suun avaus on yhteydessä nivellevyn rakenteeseen. Eri kuvatyypeistä havaittavien löydösten välillä on myös yhteyksiä, vaikkakin MRI- kuvaus antaa tarkempaa tietoa esimerkiksi nivelvälin rakenteesta ja rustosta. MRI- kuvauskin soveltuu kuitenkin hyvin vain varhaisen vaiheen diagnostiikkaan. (Helenius ym. 2006.)

4 REUMAPOTILAAN LEUKANIVELEN TOIMINTAHÄIRIÖIDEN HOITO

Reumapotilaan TMD- oireiden hoito käsittää lääkinällisen hoidon lisäksi myös ei-lääkinällisen hoidon kuten potilaan omahoidon, fysioterapian, käyttäytymisen muutokset, kuten leukanivelen lepo ja ruokailutottumukset, sekä erityyppisen ortopedisen ja okklusaalisen hoidon. Reumapotilaita voidaan tarvittaessa hoitaa myös leikkauksellisesti, mutta tämä aihe on laajuutensa takia rajattu pois tästä tutkielmasta. Hoitojen yhteistavoitteena on ensisijaisesti parantaa potilaan elämänlaatua vähentämällä kipuja ja palauttamalla toimintakyky mahdollisimman hyväksi sekä saavuttaa remissio. (Atsü ja Ayhan-Ardic 2006; Sokka ym. 2008; Covert ym. 2021.) Reumaan liittyy myös varhainen kuolleisuus, minkä takia sen hoito on tärkeää (Sokka ym. 2005).

Diagnoosin varhainen tekeminen ja hoidon aloitus hidastaa nivelen tuhoutumisen etenemistä. Taudin arvioinnissa ja tarkkailussa voidaan käyttää hyväksi erilaisia mittareita. (Covert ym. 2021.) Näitä ovat esimerkiksi subjektiivinen ja objektiivinen Helkimo -indeksi (Ai ja Di) sekä myös hyödylliseksi todettu kraniomandibulaari-indeksi (da Cunha ym. 2007; Covert ym. 2021). Oireettomalla potilaalla diagnoosi voi kuitenkin viivästyä (Covert ym. 2021). On kuitenkin tärkeää, että hoito aloitetaan ajoissa, vaikkei diagnoosi olisikaan vielä varmistunut reumaksi (Sokka ym. 2005).

4.1 Konventionaalinen hoito

Edellä mainitut ei-lääkinälliset hoitovaihtoehdot tukevat hyvin reumapotilaan elämänlaadun paranemista ja fyysistä toimintakykyä (Covert ym. 2021). Jopa 80 %:lla potilaista oireet häviävät näillä hoitovaihtoehdoilla (Sidebottom ja Salha 2013). Tärkeintä reumapotilaan hoidossa on kuitenkin nivelessä olevan tulehduksen hoito (Covert ym. 2021). Hoito on usein kombinoitua eli monen lääkkeen yhteiskäyttöä ja kestää koko elämän lähes jokaisella potilaalla. Kaikkiin lääkkeisiin liittyy aina riski sivuvaikutuksille. Nivelreumassa käytetyillä lääkkeillä riski on kuitenkin niin paljon pienempi kuin riski itse sairauden aiheuttamiin sivuvaikutuksiin, että lääkkeitä on turvallista käyttää. Nivelreumapotilailla, joilla on huono vaste perinteisiin reumalääkkeisiin, voidaan käyttää myös biologisia lääkkeitä. Biologiset lääkkeet eivät kuitenkaan ole ensisijainen lääkevaihtoehto. Vastetta tulee tarkkailla ja lääke vaihtaa tarvittaessa. (Sokka ym. 2008.) Biologisia lääkkeitä ei käsitellä tarkemmin tässä tutkielmassa. Kun nivelreumaa hoidetaan muiden nivelten tasolla, hoidetaan samalla myös

leukaniveltä. Kaikki referoimani artikkelit eivät kuitenkaan ole huomioineet hoitojen vaikutusta leukaniveloireisiin.

4.1.1 DMARDs (Disease-modifying Antirheumatic Drugs)

DMARD-lääkkeet nimensä mukaisesti muuttavat reumatautien kulkua ja voivat hidastaa niiden etenemistä radiologisesti. Tämän lääkeryhmän eri lääkkeillä on vaihteleva kyky muuttaa taudin kulkua. Lääkkeiden hyöty on suurin taudin alkuvaiheessa, vaikei olisikaan varmaa, onko kyseessä reuma. (Sokka ym. 2005.)

Tärkein käytetty lääke tässä lääkeryhmässä on metotreksaatti, joka on tehokkain ja vähiten toksinen perinteinen reumalääke. Metotreksaatti on isoilla annoksilla sytotoksinen, minkä takia reuman hoidossa sitä käytetäänkin vain pieninä annoksina viikoittain. Tällöin sen vaikutus on anti-inflammatorinen. Metotreksaatti saa aikaan T- ja B-solujen aktivaation sekä vasta-aineiden, tymiinien ja puriinien, muodostumisen vähenemisen inhiboimalla dihydrofolaatti reduktaasia. Annostuksena käytetään viikoittain 0.5–1 mg/kg tai 15 mg/m², suurimpana annoksena kuitenkin 25mg viikossa. Haittavaikutuksina saattaa ilmetä anoreksiaa, stomatiittia, huonovointisuutta sekä aminotransferaasitason nousua. (Covert ym. 2021.)

Metotreksaatti kombinoidaan usein muiden perinteisten reumalääkkeiden kanssa, mutta sitä voidaan käyttää myös yksinään monoterapiana. Hydroksiklorokiini ja/tai sulfasalatsiini ovat yleisesti metotreksaatin kanssa käytetyt lääkkeet. (Sokka ym. 2008.) Tällä hetkellä reuman hoidossa suositellaankin niiden kombinaatiota prednisolonin kanssa tai lievemmissä tapauksissa vain metotreksaattia prednisolonin kanssa (Sokka ym. 2005). Metotreksaattia, kuten muitakin perinteisiä reumalääkkeitä, käytetään kapselina, tabletteina sekä injektioina. (Katchamart ym. 2010).

Ensisijaisen lääkkeen valinta on muuttunut paljon vuosikymmenten aikana. Lihaksen sisäinen kulta sekä D-penisillamiini olivat Suomessa ennen 1990- lukua ensisijaisina lääkkeinä, kunnes muiden DMARDs lääkkeiden käyttö yleistyi. (Sokka ym. 2005; Sokka ym. 2008.)

4.1.2 Kipulääkkeet

TMD-vaivojen aiheuttaman akuutin kivun hoidossa voidaan ensisijaisesti käyttää NSAID-lääkkeitä (nonsteroidal anti-inflammatory drugs). Naprokseeni on kuitenkin ainut lääke, jolla

on havaittu tilastollisesti merkittävä hyöty kivun lievityksessä. (Gauer ja Semidey 2015.) Kivun helpottamisen lisäksi ne vaikuttavat myös reumatautia sairastavilla leukanivelessä olevaan tulehdukseen (Liu ja Steinkeler 2013). Kipulääkkeitä voidaan käyttää systeemisesti tai paikallisesti (Sidebottom ja Salha 2013). Monilla potilailla tulehduskipulääkkeiden teho jää kuitenkin alhaiseksi. NSAID- lääkkeiden käytössä tulee huomioida niiden aiheuttamat mahdolliset haittavaikutukset esimerkiksi sydämeen, munuaisiin sekä mahaan. (Hersh ym. 2008.)

TMD peräisen lihaskivun hoidossa voidaan käyttää lihasrelaksantteja. Trisykliset antidepressantit sekä bentsodiatsepiinit ovat myös käytössä TMD-peräisen kivun hoidossa. Opioideja tulisi käyttää varoen ja harkiten, vain jos muut hoidot eivät ole tehonneet. (Gauer ja Semidey 2015.)

TMD-vaivoihin liittyvässä kivunhoidossa käytettyjä lääkkeitä ja niiden tehokkuutta on tutkittava kuitenkin vielä tarkemmin (Liu ja Steinkeler 2013).

4.1.3 Kortikosteroidit

Kortikosteroidien, kuten reuman hoidossa käytettävien glukokortikoidien, teho perustuu niiden tulehdussoluja sekä prostaglandiineja ja leukotrieeneja vähentävään vaikutukseen (Hersh ym. 2008). Glukokortikoideja voidaan käyttää reuman hoidossa pieninä annoksina (≥ 5 mg) tilapäisesti. Pitkään jatkunut ja suuriannoksinen glukokortikoidihoito on kuitenkin vain haitallista. (Sokka ym. 2005; Sokka ym. 2008.) Se saattaa aiheuttaa osteoporoosia, osteopeniaa ja avaskulaarista nekroosia (Covert ym. 2021).

FIN-RACo- kokeessa (Finnish Rheumatoid Arthritis Combination Therapy Trial) tutkijat huomasivat, että prednisolonilla ei ollut muuhun hoitoon yhdistettynä suurta vaikutusta hoitovasteessa (Möttönen ym. 1999; Sokka ym. 2005). COBRA- kokeessa tutkijat taas huomasivat, että remission saavuttaneita potilaita, jotka saivat metotreksaattia, sulfasalatsiinia ja prednisolonia, oli 28 viikon jälkeen enemmän kuin vain sulfasalatsiinia saaneita potilaita. 56 viikon kuluttua prednisolonin ja metotreksaatin lopettamisen jälkeen huomattiin kuitenkin, että pelkällä sulfasalatsiinilla oli saavutettu pidempiaikainen remissio, sillä tässä ryhmässä kolme potilasta oli pysynyt remissiossa, kun taas kombinaatioryhmässä oli vain yksi potilas. (Sokka ym. 2005.)

4.1.4 Leukanivelen sisäinen lääkitys

Leukanivelen tuhoa ja tulehdusta voidaan lyhyen ajan kohdistetusti hoitaa ylempään tai alempaan nivelonteloon laitettavilla pistoksilla (Liu ja Steinkeler 2013; Sidebottom ja Salha 2013). Pitkäkestoisena hoitona se ei ole tarpeellista ja voi jopa huonontaa nivelen toimintaa. (Sidebottom ja Salha 2013). Kivun hoitoon voidaan käyttää paikallispuudutusinjektiota tilapäisenä vaihtoehtona (Sidebottom ja Salha 2013).

Tulehdusta ja kipua tulehduksellisissa nivelsairauksissa kuten reumassa välittää esimerkiksi 5-HT eli serotoniini (Voog ym. 2000). Voog ym. (2000) tutkivat, saataisiinko 5-HT₃-reseptroin antagonistilla estettyä serotoniinin epätoivottu vaikutus. Tutkimuksessaan he käyttivät antagonistina granisetronia. 12 potilasta, joilla oli reuma tai nivelpsoriaasi, jaettiin kahteen ryhmään. Testiryhmä sai granisetronia ja kontrolliryhmä keittosuoliuosta injektoituna ylempään nivelonteloon takaosaan. Tutkimuksessa havainnoidtiin mahdollista muutosta lepokivussa tai kivussa suun avauksen yhteydessä alkutilanteessa sekä 10 ja 20 minuuttia injektion jälkeen. Potilaiden leukaniveleen kohdistettiin myös paine lateraalisesti ja heitä pyydettiin ilmoittamaan, kun kasvava paine muuttuu kivuksi. Potilailta otettiin myös verikoe, josta tutkittiin CRP, reumatekijä, 5-HT-pitoisuudet plasmassa ja seerumissa sekä erytrosyyttien sedimentaatioaste. Tutkimuksen tuloksista selvisi, että granisetronilla on suurempi vaikutus potilaiden lepokipuun kuin keittosuolaliuoksella. Paineen tai avauksen aiheuttamassa kivussa injektiolla ei kuitenkaan havaittu olevan vaikutusta. Myös reumatekijän suurella määrällä ja lepokivun alhaisella muutoksella havaittiin positiivinen yhteys. (Voog ym. 2000.)

Kopp ym. (1985) havaitsivat tutkimuksessaan, että natriumhyaluronaattia voitaisiin käyttää vaihtoehtoisena lääkkeenä kortikosteroidin sijasta lyhytkestoisesti. Sen oireita lievittävä vaikutus näkyi erityisesti leukanivelen tulehduksesta kärsivillä (Kopp ym. 1985). Samat vaikutukset havaittiin myös pitkäkestoisella leukanivelen sisäisellä lääkityksellä. Natriumhyaluronaatin pienempi riski sivuvaikutuksille tekee siitä kuitenkin paremman vaihtoehdon kortikosteroidiin verrattuna. (Kopp ym. 1987.)

Natriumhyaluronaatin vaikutus perustuu sen kykyyn ylläpitää homeostaasia nivelessä (Manfredini ym. 2010). Kuten Kopp ym. (1985 ja 1987) tutkimuksista havaittiin, natriumhyaluronaatilla on positiivinen vaikutus reuman aiheuttamiin TMD-vaivoihin. Asiaa on kuitenkin tutkittu vielä vähän, eikä lääkkeen hoitotehosta voida olla vielä täysin yksimielisiä (Manfredini ym. 2010).

4.1.5 Artrosenteesi ja artroskopia

Artrosenteesin tarkoittaa toimenpidettä, jossa ylempään nivelonteloon kohdistetaan hydraulinen paine ja se huuhdellaan suolapitoisella liuoksella. Näin nivelontelosta saadaan poistettua nivelen sisäisiä tulehdustekijöitä sekä vapautettua kiinnikkeitä. (Liu ja Steinkeler 2013.) Artroskopian avulla niveltä, sen toimintaa ja rakenteita voidaan tutkia visuaalisesti kameratähystimellä (Liu ja Steinkeler 2013).

Trieger ym. (1999) tutkivat artrosenteesin vaikutusta kipuun, jota tutkittiin visuaalisella analogisella kipusasteikolla (visual analog pain scale, VAPS), sekä maksimaaliseen inkisaaliavaukseen (MIO), protruusioliikkeeseen ja oikeaan ja vasempaan lateraaliliikkeeseen. Tutkimuksessa kahdentoista nivelreumapotilaan huonommassa kunnossa oleva leukanivel hoidettiin. Ylempään nivelonteloon laitettiin kahdella neulalla 200 ml:a laktaatti Ringerin liuosta 20–30 minuutin ajan samalla ohjailten alaleukaa. Lopuksi nivelonteloon pistettiin 8 mg deksametasonia. Tilannetta seurattiin kuuden viikon ajan joka toinen viikko. Tuloksina tutkimuksessa oli vähentynyt kipu, joka johtui luultavimmin nosiseptiivisten aineiden vähenemisestä. Tällöin synoviaalikalvon hermopäätteet eivät enää reagoi samalla tavalla. Maksimaalinen inkisaaliavaus (MIO) parani myös hoidon aikana. (Trieger ym. 1999.)

4.1.6 Lääkkeiden vaikutukset hampaisiin ja limakalvoihin

Vaikka itse sairaudet aiheuttavat potilailla erilaisia ongelmia suussa, myös reumalääkkeillä on paljon vaikutusta esimerkiksi limakalvojen kuntoon. Usein käytetty metotreksaatti voi aiheuttaa aftoja ja stomatiittia. Muihin reumalääkkeisiin liittyy esimerkiksi erilaiset suun ja suupielen haavaumat. (Helenius ja Leirisalo-Repo 2005.)

On havaittu, että riski parodontiumin eli kiinnityskudoksen sairauksiin on reumaa sairastavilla suurempi. Myös erilaiset limakalvosairaudet, kuten punajäkälä, ovat tyypillisempiä reumapotilailla. (Helenius ja Leirisalo-Repo 2005.)

4.1.7 Reumapotilas hammaslääkärin vastaanotolla

Reumaa sairastavan olisi hyvä käydä hammastarkastuksissa säännöllisesti vähintään kerran vuodessa. Erityisen tärkeää on tarkistaa potilaan purenta, ja seurata mikäli sairauden aiheuttamat leukanivelen muutokset vaikuttavat siihen. Panoraamatomografiakuvaus antaa

myös hyödyllistä tietoa sekä hampaista että leukanivelen tilasta ja se tulisikin uusia säännöllisesti. (Helenius ja Leirisalo-Repo 2005.)

Vastaanotolla tulisi huomioida reumapotilaan mahdolliset oireet ja niiden vaikeusaste. Joidenkin potilaiden voi olla vaikea pitää suuta pitkään auki tai suun avaus voi olla rajoittunutta. (Helenius ym. 2005.) Myös syljen erityys voi olla vähentynyt, mikä vaikuttaa esimerkiksi proteesien toimivuuteen (Helenius ja Leirisalo-Repo 2005).

Reumaa sairastavia potilaita hoidetaan yhä useammin immunosuppressiivisilla lääkkeillä. Myös glukokortikoidi aiheuttaa potilaissa immunisuppressiota. Säännöllinen hoito ja varhainen infektiokokosten paikantaminen on tämän takia erityisen tärkeää. Aktiivisella hoidolla vältetään ikäviltä infektiokomplikaatioilta. (Helenius ja Leirisalo-Repo 2005.)

4.2 Ylläpitohoito

Monet tutkimukset ovat osoittaneet sen, että reumapotilaan hoitotavoitteena on remissio. Käsitteestä remissio ollaan kuitenkin hyvin eri mieltä, mikä saattaa vaikeuttaa hoitosuunnitelman tekemistä. Joillekin remissio tarkoittaa vähäistä taudin aktiivisuutta, kun taas toisille taudin täydellistä poistumista/puuttumista. (Saleem ym. 2006.)

Remission saavuttamista helpottaa reuman varhainen diagnosointi ja nopea hoidon aloitus. Aiemmat tutkimukset ovat osoittaneet, että DMARD-lääkkeiden jatkuvasta käytöstä on ollut hyötyä reuman pahenemisvaiheiden estossa. Uusimmat tutkimukset ovat tarkastelleet, olisiko remissio mahdollista säilyttää ilman jatkuvaa DMARD-lääkkeiden käyttöä. Eräässä tutkimuksessa nivelreumapotilaat, jotka olivat käyttäneet DMARD-lääkettä, jaettiin satunnaisesti kahteen ryhmään. Toiset jatkoivat DMARD-lääkkeen käyttöä ja toiset kuuluivat placebo-ryhmään. 52 viikon kuluttua huomattiin, että DMARD-lääkettä käyttävistä vain 22 %:lla tauti oli pahentunut, kun placebo-ryhmässä sama luku oli 38 %. Toinen vastaava tutkimus osoitti, että DMARD-lääkkeiden jatkuvasta käytöstä kannattaa pitää välillä taukoa, kuitenkin lopettamatta hoitoa kokonaan. Väite perustui siihen, että ilman lääkettä vuoden ajan olleet remission saavuttaneista nivelreumapotilaista 62 % selvisi lääkehoidon tauottamisesta ilman taudin pahenemista. (Saleem ym. 2006.) FIN-RACo (Finnish Rheumatoid Arthritis Combination Therapy Trial)- tutkimuksen mukaan kuitenkin 37% potilaista, jotka söivät kombinaationa metotreksaattia, sulfasalatsiinia, hydroksiklorokiinia ja prednisolonia olivat remissiossa kahden vuoden kuluttua, kun taas vain sulfasalatsiinilla prednisolonin kanssa tai ilman hoidetuilla potilailla sama luku oli 18% (Sokka ym. 2005).

4.2.1 Fysioterapia ja liikeharjoitukset

Fysioterapiaa voidaan käyttää reumapotilaan rajoittuneeseen suunavaukseen, kipuun ja turvotukseen, mutta sen hyödyistä ei olla vielä aivan yksimielisiä (Liu ja Steinkeler 2013; Sidebottom ja Salha 2013). Fysioterapiaan voi kuulua esimerkiksi liikeharjoituksia, lämpöterapiaa ja akupunktiota ja sitä voidaan harjoittaa aktiivisesti esimerkiksi käsillä avustaen tai passiivisesti erilaisten apulaitteiden avulla (Liu ja Steinkeler 2013; Gauer ja Semidey 2015). Myös laserhoitoa, sähköhoitoa ja ultraääntä on käytetty hoitovaihtoehtoina. (Gauer ja Semidey 2015). Niiden tarkoituksena on rentouttaa lihaksia, lisätä verenkiertoa sekä vähentää tulehdusta. Joitain positiivisia tuloksia on havaittu näilläkin hoitomenetelmillä, mutta lisää tutkimustietoa tarvitaan vielä. (McNeely ym. 2006.)

Aktiivisilla liikeharjoituksilla ja manuaalisella terapialla on todettu olevan positiivinen vaikutus leuan liikerataan (Medlicott ja Harris 2006). Aktiivisten liikeharjoitusten tarkoituksena on rentouttaa ja vahvistaa lihaksia sekä lisätä koordinaatiota ja leuan liikelaajuutta. Lihasten venyttelyllä voidaan suun liikelaajuuden parantamisen lisäksi helpottaa kipua. On myös huomattu, että asentoharjoituksilla on tilastollisesti merkittävä hyöty TMD-kipuihin sekä maksimaaliseen suun avaukseen. Tarvitaan kuitenkin lisää tutkimusta, jotta voidaan varmaksi todeta näiden keinojen kliininen hyöty. (McNeely ym. 2006.)

Verrattaessa hoitoa akupunktiolla tai parentakiskolla ei ole huomattu tilastollisesti merkittävää eroa. Akupunktion on kuitenkin huomattu olevan tehokas verrattaessa kontrolliryhmään. Tutkimukset tästä aiheesta ovat kuitenkin vielä hieman puutteellisia. (McNeely ym. 2006.) On suositeltavaa käyttää myös kognitiivista käyttäytymisterapiaa ja biofeedbackia TMD-oireista kärsivien potilaiden hoidossa. Hoidossa potilaita ohjataan oireita ylläpitävien käyttäytymistapojen, kuten stressin, unen, parafunktionaalisten tapojen muuttamiseen. (Gauer ja Semidey 2015.)

4.2.2 Suun omahoito ja ruokailutottumukset

Kuten jo aiemmin kävi ilmi, reumataudit vaikuttavat myös sormien ja käsien niveliin. Tämä hankaloittaa potilaan omahoitoa, minkä takia välineet suun terveyden ylläpitoon olisikin valittava yksilöllisesti. Potilasta on myös tärkeää informoida reuman suuhun aiheuttamista muutoksista sekä hoidon säännöllisyyden tärkeydestä. (Helenius ja Leirisalo-Repo 2005.)

Potilailla, joilla on todettu reuma, havaitaan usein myös muutoksia ruokailutottumuksissa. Taudin aiheuttama kipu, suun avausrajoittuneisuus sekä puremalihasten heikkeneminen saa monet reumapotilaat valitsemaan esimerkiksi pehmeämmän ja helpommin pureskeltavan ruoan. Tämä saa aikaan potilaissa sekä painon nousua että laskua. Paljon huonoja ravintoaineita kuten tyydyttyneitä rasvoja ja sokereita sisältävät ruoat nostavat helposti painoa ja siten lisäävät esimerkiksi niveliin kohdistuvaa kuormitusta. Kehossa oleva liika rasva myös ylläpitää matala-asteista tulehdusta, mikä edesauttaa taudin etenemistä. Toisaalta reuman aiheuttamat ongelmat saattavat aiheuttaa ruoan määrän rajoittamisen. Rajoittuneisuus saattaa aiheuttaa esimerkiksi osteoporoosia, joka edistää leukanivelten tuhoa. Reumapotilaiden tulisi saada oikeanlaista ja yksilöllistä ohjeistusta ruokavalioon liittyen, jolla varmistetaan tarvittavien ravintoaineiden riittävä saanti. (Órla ym. 2020.)

5 POHDINTA

Reumataudit ovat joukko autoimmuunitauteja, joiden keskeisimmät oireet ja päähoitolinjaukset myös hammaslääkärin tulisi tuntea (Goldblatt ja O'Neill 2013). Vaikka reumataudeissa leukanivel harvoin on ensimmäinen nivel, johon tauti kohdistuu, on niiden TMD vaikutukset hyvä tietää (Cordeiro ym. 2016). Joissain tilanteissa hammaslääkäri voi olla jopa ensimmäinen henkilö, joka huomaa reumataudin merkit.

Monet reumatauteihin liittyvät TMD-oireet voidaan havaita myös terveellä väestöllä (Helenius ym. 2005). TMD-oireiden, kuten leukanivelen kivun, jäykkyyden ja naksahdus sekä puremalihaskivun diagnosointi kuuluu olennaisena osana hammaslääkärin työhön. Jos oireiden ja panoraamakuvan perusteella herää epäily reumataudista, olisi hammaslääkärin hyvä kysyä myös mahdollisista muista oireista, kuten suun ja silmien kuivusoireista, muiden nivelten toiminnasta ja yleisestä jaksamisesta.

Reuman diagnoosin teon helpottamiseksi käytetään eri kuvausmenetelmiä, kuten tietokonetomografiaa, kartiokeilatografiaa, magneettikuvausta ja panoraamakuvausta. Kolmen ensimmäisen käyttö rajoittuu pääosin erikoissairaanhoidon, mutta panoraamaröntgenkuvia myös hammaslääkärit näkevät päivittäin. Nivelalueet tulisi tutkia näistä kuvista tarkkaan, jotta mahdolliset nivelpään eroosiot tulisi havaittua ja oikea diagnoosi saataisiin selville.

Kuten jo aiemmin on tullut esille, tärkeintä on reuman varhainen diagnoosi ja hoidon aloitus. Hoito suunnitellaan yksilöllisesti diagnoosin ja oireiden vaikeusasteen perusteella. Ensisijaisena lääkkeenä tällä hetkellä käytössä on metotreksaatti. Se voidaan yhdistää myös muiden perinteisten reumalääkkeiden, kuten sulfasalatsiinin ja hydroksiklorokiinin kanssa. (Sokka ym. 2008.) Usein käytössä on myös metotreksaatti yhdistettynä prednisoloniin (Sokka ym. 2005).

Hammaslääkärin on hyvä tuntea edellä mainittujen lääkkeiden immunosuppressiivinen vaikutus potilaaseen (Helenius ja Leirisalo-Repo 2005). Erityisesti tämä tulee huomioida isommissa toimenpiteissä ja antibioottiprofylaksiaa harkitessa. Lääkkeet voivat aiheuttaa suussa myös stomatiittia, haavaumia ja aftoja, minkä takia potilaan sairaus- ja lääkitysstatus on aina hyvä selvittää tarkkaan. (Helenius ja Leirisalo-Repo 2005.) Hammaslääkärille tärkeitä tietoja reumapotilaan hoitoon liittyen löytyy Reumatalon sivuilta.

<https://www.terveyskyla.fi/reumatalo>

Tulehduskipulääkkeet ovat ensisijaisia akuutin kivun hoidossa. Naprokseeni on todettu näistä tehokkaimmaksi. (Gauer ja Semidey 2015.) Myös muita kipulääkkeitä, kuten lihasrelaksantteja, trisyklisiä antidepressantteja, bentsodiatsepiineja ja opioideja on käytetty TMD peräisen lihaskivun hoidossa. Tutkimustietoa tarvitaan näiden osalta kuitenkin vielä lisää.

Reumapotilailla tehokkaaksi hoitomuodoksi on havaittu myös liike-, venyttely- ja asentoharjoitukset. Näitä samoja harjoituksia käytetään myös ei reumaa sairastavien TMD:n hoidossa. Hammaslääkärin olisi hyvä huomioida myös potilaan omahoidolliset haasteet esimerkiksi hampaiden harjauksessa ja ohjattava näissä yksilöllisesti. Potilasta on hyvä muistuttaa myös säännöllisten hammaslääkärikäyntien tärkeydestä. (Helenius ja Leirisalo-Repo 2005.)

Lääkkeellisen ja ei-lääkkeellisen hoidon tärkein tavoite on saavuttaa remissio. Kuitenkin se, miten tämä käsite määritellään, on vielä hieman epäselvää. (Saleem ym. 2006.) Tämän käsitteen yhtenäistäminen varmasti helpottaisi myös reumaa sairastavien potilaiden hoitoa.

LÄHTEET

- Aceves-Avila, F.J., Chávez-López, M., Chavira-González, J.R. ja Ramos-Remus, C. 2013. Temporomandibular joint dysfunction in various rheumatic diseases. *Reumatismo* 65(3), ss. 126–130. doi: 10.4081/reumatismo.2013.126.
- Aliko, A., Ciancaglini, R., Alushi, A., Tafaj, A. ja Ruci, D. 2011. Temporomandibular joint involvement in rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 40(7), ss. 704–709. doi: 10.1016/j.ijom.2011.02.026.
- Atsü, S.S. ja Ayhan-Ardic, F. 2006. Temporomandibular disorders seen in rheumatology practices: A review. *Rheumatology International* 26(9), ss. 781–787. doi: 10.1007/s00296-006-0110-y.
- Cordeiro, P.C., Guimaraes, J.P., de Souza, V.A., Dias, I.M., Silva, J.N., Devito, K.L. ja Bonato, L.L. 2016. Temporomandibular joint involvement in rheumatoid arthritis patients: association between clinical and tomographic data. *Acta odontologica latinoamericana: AOL* 29(3), ss. 123–129.
- Covert, L., Mater, H.V. ja Hechler, B.L. 2021. Comprehensive Management of Rheumatic Diseases Affecting the Temporomandibular Joint. *Diagnostics (Basel, Switzerland)* 11(3), s. 409. doi: 10.3390/diagnostics11030409.
- da Cunha, S.C., Nogueira, R.V.B., Duarte, A.P., Vasconcelos, B.C. do E. ja Almeida, R. de A.C. 2007. Analysis of helkimo and craniomandibular indexes for temporomandibular disorder diagnosis on rheumatoid arthritis patients. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology* 73(1), ss. 19–26. doi: 10.1016/s1808-8694(15)31117-4.
- Denton, C.P. ja Khanna, D. 2017. Systemic sclerosis. *Lancet (London, England)* 390(10103), ss. 1685–1699. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30933-9.
- Fortuna, G. ja Brennan, M.T. 2013. Systemic lupus erythematosus: epidemiology, pathophysiology, manifestations, and management. *Dental Clinics of North America* 57(4), ss. 631–655. doi: 10.1016/j.cden.2013.06.003.
- Fox, R.I. 2005. Sjögren’s syndrome. *Lancet (London, England)* 366(9482), ss. 321–331. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66990-5.
- Gauer, R.L. ja Semidey, M.J. 2015. Diagnosis and treatment of temporomandibular disorders. *American Family Physician* 91(6), ss. 378–386.
- Goldblatt, F. ja O’Neill, S.G. 2013. Clinical aspects of autoimmune rheumatic diseases. *Lancet (London, England)* 382(9894), ss. 797–808. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61499-3.
- Helenius, L.M.J. ym. 2006. Clinical, radiographic and MRI findings of the temporomandibular joint in patients with different rheumatic diseases. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 35(11), ss. 983–989. doi: 10.1016/j.ijom.2006.08.001.
- Helenius, L.M.J., Hallikainen, D., Helenius, I., Meurman, J.H., Könönen, M., Leirisalo-Repo, M. ja Lindqvist, C. 2005. Clinical and radiographic findings of the temporomandibular joint in patients with various rheumatic diseases. A case-control study. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics* 99(4), ss. 455–463. doi: 10.1016/j.tripleo.2004.06.079.

Helenius, M. ja Leirisalo-Repo, M. 2005. Reumatauteihin liittyvät suun ongelmat. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* 121 (21), ss. 2333–7. Saatavissa: <https://www.duodecimlehti.fi/duo95303>.

Hersh, E.V., Balasubramaniam, R. ja Pinto, A. 2008. Pharmacologic management of temporomandibular disorders. *Oral and maxillofacial surgery clinics of North America* 20(2), ss. 197–210, vi. doi: 10.1016/j.coms.2007.12.005.

Hirahara, N., Kaneda, T., Muraoka, H., Fukuda, T., Ito, K. ja Kawashima, Y. 2017. Characteristic Magnetic Resonance Imaging Findings in Rheumatoid Arthritis of the Temporomandibular Joint: Focus on Abnormal Bone Marrow Signal of the Mandibular Condyle, Pannus, and Lymph Node Swelling in the Parotid Glands. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery: Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 75(4), ss. 735–741. doi: 10.1016/j.joms.2016.09.051.

Honkala, S. ja Äyräväinen, L. 2019. *Reuma ja suun terveys. Terve suu 2019. Kustannus Oy Duodecim 2021 [Päivitetty 19.12.2019]*. Saatavissa: www.terveyskirjasto.fi.

Joseph, A., Brasington, R., Kahl, L., Ranganathan, P., Cheng, T.P. ja Atkinson, J. 2010. Immunologic rheumatic disorders. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 125(2 Suppl 2), ss. S204-215. doi: 10.1016/j.jaci.2009.10.067.

Julkunen, H. 2012. Systeeminen lupus erythematosus. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* 128 (1), ss. 51–61. Saatavissa: <https://www.duodecimlehti.fi/duo10014>.

Julkunen, H. 2019a. *SLE (yleistynyt punahukka). Lääkärikirja Duodecim. Kustannus Oy Duodecim 2021. [Päivitetty 2.8.2019]*. Saatavissa: www.terveyskirjasto.fi.

Julkunen, H. 2019b. *Systeeminen skleroosi (skleroderma). Lääkärikirja Duodecim. Kustannus Oy Duodecim 2021. [Päivitetty 2.8.2019]*. Saatavissa: www.terveyskirjasto.fi.

Katchamart, W., Trudeau, J., Phumethum, V. ja Bombardier, C. 2010. Methotrexate monotherapy versus methotrexate combination therapy with non-biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* (4), s. CD008495. doi: 10.1002/14651858.CD008495.

Kiriakidou, M. ja Ching, C.L. 2020. Systemic Lupus Erythematosus. *Annals of Internal Medicine* 172(11), ss. ITC81–ITC96. doi: 10.7326/AITC202006020.

Konttinen, Y., Törnwall, J. ja Segerberg, M. 2019. *Nivelreuma eli reumatoidi artriitti (RA) (M05.8, M06.0). Therapica odontologica. [Päivitetty 27.11.2014]*. Saatavissa: <https://www.terveysportti.fi/apps/dtk/tod/article/tod24173/search/nivelreuma>.

Kopp, S., Carlsson, G.E., Haraldson, T. ja Wenneberg, B. 1987. Long-term effect of intra-articular injections of sodium hyaluronate and corticosteroid on temporomandibular joint arthritis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 45(11), ss. 929–935. Saatavissa: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0278239187904435>.

Kopp, S., Wenneberg, B., Haraldson, T. ja Carlsson, G.E. 1985. The short-term effect of intra-articular injections of sodium hyaluronate and corticosteroid on temporomandibular joint pain and dysfunction. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 43(6), ss. 429–435. doi: 10.1016/s0278-2391(85)80050-1.

Kumar, V., Abbas, A.K. ja Aster, J.C. 2018. Bones, Joints, and Soft Tissue Tumors. Teoksessa: Kumar V, Abbas AK ja Aster JC, toim. *Robbins Basic Pathology, 10th edition*. ss. 797–833. Saatavissa: <https://www-clinicalkey-com.ezproxy.utu.fi/student/content/book/3-s2.0-B9780323353175000211#hl0001537>.

Liu, F. ja Steinkeler, A. 2013. Epidemiology, diagnosis, and treatment of temporomandibular disorders. *Dental Clinics of North America* 57(3), ss. 465–479. doi: 10.1016/j.cden.2013.04.006.

Manfredini, D., Piccotti, F. ja Guarda-Nardini, L. 2010. Hyaluronic acid in the treatment of TMJ disorders: a systematic review of the literature. *Cranio : the journal of craniomandibular practice* 28(3), ss. 166–176. doi: 10.1179/crn.2010.023.

McInnes, I.B. ja Schett, G. 2011. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *The New England Journal of Medicine* 365(23), ss. 2205–2219. doi: 10.1056/NEJMra1004965.

McNeely, M.L., Armijo Olivo, S. ja Magee, D.J. 2006. A systematic review of the effectiveness of physical therapy interventions for temporomandibular disorders. *Physical therapy* 86(5), ss. 710–725.

Medlicott, M.S. ja Harris, S.R. 2006. A systematic review of the effectiveness of exercise, manual therapy, electrotherapy, relaxation training, and biofeedback in the management of temporomandibular disorder. *Physical therapy* 86(7), ss. 955–973.

Meurman, J.H. 2019a. Nivelreuma (M05). *Therapica odontologica*. [Päivitetty 27.11.2014]. Saatavissa: <https://www.terveysportti.fi/apps/dtk/tod/article/tod32190/search/nivelreuma>.

Meurman, J.H. 2019b. Reumataudit. *Therapica odontologica*. [Päivitetty 27.11.2014]. Saatavissa: <https://www.terveysportti.fi/apps/dtk/tod/article/inf04228/search/reumataudit>.

Mills, J.A. 1994. Systemic lupus erythematosus. *The New England Journal of Medicine* 330(26), ss. 1871–1879. doi: 10.1056/NEJM199406303302608.

Mupparapu, M., Oak, S., Chang, Y.-C. ja Alavi, A. 2019. Conventional and functional imaging in the evaluation of temporomandibular joint rheumatoid arthritis: a systematic review. *Quintessence international (Berlin, Germany : 1985)* 50(9), ss. 742–753. doi: 10.3290/j.qi.a43046.

Möttönen, T., Hannonen, P., Leirisolo-Repo, M., Nissilä, M. ja Kautiainen, H. 1999. Combination therapy in rheumatoid arthritis. *The Lancet* 354(9182), s. 952. Saatavissa: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673605757019> [Viitattu: 29 kesäkuuta 2021].

Okeson, J.P. 2019. Functional Anatomy and Biomechanics of the Masticatory System. Teoksessa: Okeson JP., toim. *Management of Temporomandibular Disorders and Occlusion, 8th edition*. Elsevier, ss. 2–20. Saatavissa: <https://www-clinicalkey-com.ezproxy.utu.fi/student/content/book/3-s2.0-B9780323582100000013>.

Órla, G., Béchet, S. ja Walshe, M. 2020. Modified Diet Use in Adults with Temporomandibular Disorders related to Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Mediterranean journal of rheumatology* 31(2), ss. 183–189. doi: 10.31138/mjr.31.2.183.

Pantoja, L.L.Q., de Toledo, I.P., Pupo, Y.M., Porporatti, A.L., De Luca Canto, G., Zwir, L.F. ja Guerra, E.N.S. 2019. Prevalence of degenerative joint disease of the temporomandibular joint: a systematic review. *Clinical Oral Investigations* 23(5), ss. 2475–2488. doi: 10.1007/s00784-018-2664-y.

- Peltomaa, R., Pettersson, T., Tuompo, R. ja Luosujärvi, R. 2013. Systeeminen skleroosi. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* 129 (19), ss. 1981–91. Saatavissa: <https://www.duodecimlehti.fi/duo11240>.
- Saleem, B., Nizam, S. ja Emery, P. 2006. Can remission be maintained with or without further drug therapy in rheumatoid arthritis? *Clinical and Experimental Rheumatology* 24(6 Suppl 43), s. S-33-36.
- Scott, D.L., Wolfe, F. ja Huizinga, T.W.J. 2010. Rheumatoid arthritis. *Lancet (London, England)* 376(9746), ss. 1094–1108. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60826-4.
- Sidebottom, A.J. ja Salha, R. 2013. Management of the temporomandibular joint in rheumatoid disorders. *The British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery* 51(3), ss. 191–198. doi: 10.1016/j.bjoms.2012.04.271.
- Sokka, T., Envalds, M. ja Pincus, T. 2008. Treatment of rheumatoid arthritis: a global perspective on the use of antirheumatic drugs. *Modern Rheumatology* 18(3), ss. 228–239. doi: 10.1007/s10165-008-0056-x.
- Sokka, T., Hannonen, P. ja Möttönen, T. 2005. Conventional disease-modifying antirheumatic drugs in early arthritis. *Rheumatic Diseases Clinics of North America* 31(4), ss. 729–744. doi: 10.1016/j.rdc.2005.07.007.
- Stinton, L.M. ja Fritzler, M.J. 2007. A clinical approach to autoantibody testing in systemic autoimmune rheumatic disorders. *Autoimmunity Reviews* 7(1), ss. 77–84. doi: 10.1016/j.autrev.2007.08.003.
- Trieger, N., Hoffman, C.H. ja Rodriguez, E. 1999. The effect of arthrocentesis of the temporomandibular joint in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery: Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 57(5), ss. 537–540; discussion 540-541. doi: 10.1016/s0278-2391(99)90070-8.
- Vaarala, O., Seppänen, M. ja Miettinen, A. 2011a. Autoimmuunisairauksien etiologia. Teoksessa: *Hedman K, Heikkinen T, Huovinen P, Järvinen Asko, Meri S ja Vaara M, toim. Immunologia*. Helsinki: Duodecim Oppiportti 2011. [Päivitetty 1.4.2011]. Saatavissa: www.oppiportti.fi.
- Vaarala, O., Seppänen, M. ja Miettinen, A. 2011b. Immuunisairaudet. Teoksessa: *Hedman K, Heikkinen T, Huovinen P, Järvinen Asko, Meri S ja Vaara M, toim. Immunologia*. Helsinki: Duodecim Oppiportti 2011. [Päivitetty 1.4.2011]. Saatavissa: www.oppiportti.fi.
- Voog, O., Alstergren, P., Leibur, E., Kallikorm, R. ja Kopp, S. 2000. Immediate effects of the serotonin antagonist granisetron on temporomandibular joint pain in patients with systemic inflammatory disorders. *Life sciences* 68(5), ss. 591–602. doi: 10.1016/s0024-3205(00)00965-6.