

## Suun aftat ja niiden hoito -

Kaksoissokkoutettu lumekontrolloitu tutkimus Streptococcus salivarius M18-maitohappobakteerivalmiste (ToothGuide®) aftan hoidossa

Osmo Lintervo

Hammaslääketieteen kandidaatti

Hammaslääketieteen laitos

Helsinki 25.5.2020

Tutkielma

Ohjaaja: prof. Tuula Salo

HELSINGIN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

osmo.lintervo@helsinki.fi

## HELSINGIN YLIOPISTO – HELSINGFORS UNIVERSITET

Tiedekunta – Fakultet – Faculty Lääketieteellinen tiedekunta		Koulutusohjelma – Utbildningsprogram – Degree Programme Suu- ja leukasairauksien osasto	
Tekijä – Författare – Author Osmo Lintervo			
Työn nimi – Arbetets titel – Title Suun aftat ja niiden hoito - Kaksoissokkoutettu lumekontroloitu tutkimus <i>Streptococcus salivarius M18</i> -maitohappobakteerivalmiste (ToothGuide®) aftan hoidossa			
Oppiaine/Opintosuunta – Läroämne/Studieinriktning – Subject/Study track Suupatologia			
Työn laji – Arbetets art – Level Tutkielma		Aika – Datum – Month and year 25.5.2020	Sivumäärä – Sidoantal – Number of pages 34+8
Tiivistelmä – Referat – Abstract <p>Afta on kivulias suun haavauma, joka vaivaa toistuvasti joka viidettä ihmistä. Vaikka kyseessä on yleinen, joskin harmiton vaiva, ei aftan etiologiaa ole kyetty selvittämään. Ehkäisevää tai nopeasti aftoja parantava lääkettä ei ole löydetty, vaan aftojen lääkkeellinen hoito pääosin lievittää kipuoireita.</p> <p>Syventävässä opinnäytetyössäni oli tarkoitus selvittää vaikuttaako <i>Streptococcus salivarius M18</i> -probiotti (ToothGuide®) tabletit aftan kipuoireisiin ja nopeuttaako ne aftojen paranemista.</p> <p>Tutkimus toteutettiin lumekontroloituna kaksoissokkoutettuna satunnaistettuna kokeena, johon rekrytoitiin perusterveitä suomalaisia yliopistopiskelijoita (n=57, naisia 51%), jotka oman ilmoituksensa mukaan olivat saaneet aftoja vähintään kerran vuodessa. Koehenkilöille annettiin joko ToothGuide®-pureskelutabletteja tai maultaan ja rakenteeltaan samanlaista lumevalmistetta. valmistetta ohjeistettiin kirjallisesti käyttämään aftaepisodin alettua kahdesti päivässä hampaiden puhdistuksen yhteydessä ja tämän jälkeen koehenkilöt kirjasiivat kymmenportaiselle VAS-asteikolle aftan aiheuttaman kivun määrän. Vuoden seurannan jälkeen tutkimusmateriaalit kerättiin ja analysoitiin. Tilastollisina menetelminä käytin Mann-Whitney U-testiä ja Wilcoxon merkittyjen sijalukujen testiä, jossa merkitsevä erona pidettiin <math>p &lt; 0,05</math>.</p> <p>Koehenkilöstä 48 palautti VAS-asteikot ja ylimääräiset pureskelutabletit vuoden tutkimusjakson loputtua. ToothGuide® valmistetta oli käyttänyt 38 ja lumeläkettä 10 koehenkilöä. Raportoituja aftaepisodeja oli ToothGuide®-ryhmässä yhteensä 32 ja lumeryhmässä 17. Molemmissa ryhmissä aftaperäinen kipu oli VAS-asteikolla tutkimuksen alussa pienempi kuin esitiedoissa ilmoitettu aftakipu. Ensimmäisen päivän aikana koehenkilöiden kiputunteukset VAS-asteikolla olivat ToothGuide®-ryhmässä keskimäärin korkeammat (3,83) kuin lumeryhmässä (2,50; <math>p &lt; 0,05</math>), ja ero säilyi samana neljänteen päivään asti, muttei ollut enää tilastollisesti merkitsevä. Aftaepisodin kestossa lume- tai koeryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa.</p> <p>Tutkimukseni tulosten perusteella ToothGuide® ei vaikuta aftan kipuoireisiin tai keston.</p> <p style="text-align: right;">(228 sanaa)</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords Stomatitis, Aphthous; Probiotics; Pain			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited Terveystieteiden keskuskirjasto, Helda			
Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information			

1 Johdanto.....	1
2 Kirjallisuuskatsaus .....	2
2.1 Aftan kliiniset piirteet.....	2
2.2 Patogeneesi .....	2
2.3 Aftojen luokittelu .....	3
2.4 Aftan epidemiologia .....	3
2.5 Aftan etiologia.....	4
2.6 Aftojen hoito .....	10
3 Tutkimuksen tavoitteet .....	13
4 Aineisto ja menetelmät .....	14
4.1 Koehenkilöt .....	14
4.2 Tutkittava probioottivalmiste .....	14
4.3 Tutkimusasetelma .....	15
4.4 Tietoturvallisuus.....	16
4.5 Tulosten analysointi .....	16
5 Tulokset .....	17
5.1 Kokeeseen osallistuneiden esitiedot.....	17
5.2 Tutkimusaineiston palautus .....	17
5.3 Vaikutukset aftaepisodin keston.....	18
5.4 Tablettien vaikutukset aftaperäiseen kipuun .....	19
5.5 Lumevaikutus .....	21
5.6 Haittavaikutukset .....	21
6 Pohdinta .....	22
7 Johtopäätökset.....	25
8 Sidonnaisuudet.....	26
9 Kiitokset.....	26
Lähdeluettelo .....	27
Liite 1 .....	35
Liite 2 .....	37
Liite 3 .....	39

# 1 Johdanto

Aftat vaivaavat useita ihmisiä ympäri maailmaa, ja vaikka jopa viidesosa maailman väestöstä kärsii usein esiintyvistä aftoista, ei niiden syntyperää ole pystytty luotettavasti selvittämään useista tutkimuksista huolimatta. Lohdullista on, että aftat paranevat usein itsestään jälkiä jättämättä noin kymmenen päivän kuluessa eivätkä ne useimmiten aiheuta välitöntä terveydellistä haittaa. Aftan aiheuttamat kivut kuitenkin vaikuttavat monien ihmisten elämää kivuliaimpien aftojen häiritessä jopa syömistä ja jokapäiväistä kanssakäymistä.

Useiden tekijöiden on havaittu olevan yhteydessä aftojen muodostumiseen alkaen yksilön kokemasta stressistä ja perinnöllisestä alttiudesta saada toistuvia aftoja aina päivittäisten suunhoitotuotteiden sisältämiin limakalvoa ärsyttäviin kemikaaleihin ja suun limakalvon fyysisiin traumoihin. Useissa tutkimuksissa on havaittu yhteys yksilön oman immuunivasteen ja aftojen välillä. Aftan muodostuksen aloittavaa pääasiallista syytä ei kuitenkaan ole useista yrityksistä huolimatta voitu yksiselitteisesti selvittää.

Jotkin tutkimukset aiheesta ovat antaneet viitteitä siitä, että aftahaavauma-alueen paikallinen mikrobiomi eroaa terveen suun limakalvon mikrobikannasta, joskaan yksiselitteistä tiettyjen mikrobien aiheuttamaa aftan muodostumisriskin kohoamista ei ole luotettavasti kyetty kuvailemaan. Suun mikrobiomi on kuitenkin erittäin laaja, käsittäen satoja bakteerilajeja.

Tässä tutkimuksessa tarkastellaan mahdollisuutta lievittää aftan oireita lisäämällä suuhun keinotekoisesti sinne luonnostaan kuuluvia, jo aiemmissa tutkimuksissa suun terveyttä edistäväksi todettuja bakteereja ja näin pyrkiä palauttamaan suun mikrobiomia yksilön immuunipuolustukselle tutumpaan suuntaan. Tämä voisi vähentää aftan paikallisesta tulehduksesta johtuvia kipuoireita ja mahdollisesti nopeuttaa haavauman paranemista.

## 2 Kirjallisuuskatsaus

### 2.1 Aftan kliiniset piirteet

Suun alueen kivulias, uusiutuva haavauma, eli afta (eli uusiutuva aftoosi stomatiitti), on akuutti tulehdus, joka esiintyy tavallisimmin keratinisoitumattomilla alueilla, kuten kielen, posken ja huulen limakalvoilla (1). Haavauma muodostuu muutamassa tunnissa ja kestää tavallisesti 7-14 päivää, jonka aikana haava paranee arpea jättämättä itsestään. Taudille tyypillistä on limakalvon pintaepiteelin menetys, joka näkyy kliinisesti valkoisena tai harmaana alueena, jota ympäröi punainen halo (2).

### 2.2 Patogeneesi

Aftassa akuutin tulehduksen seurauksena haavakohtaan kertyy erityyppisiä tulehdussoluja, jotka taistelevat taudinaiheuttajia eli mikrobeja vastaan (1). Ilman tulehdussolujen puolustusta mikrobeilla on helppo pääsy kudokseen suojaamattoman haava-alueen kautta. Ahmed Al-Samadi on väitöskirjaan liittyvissä tutkimuksissaan (3) osoittanut, että suun limakalvon epiteelisoluilla on huomattava merkitys aftojen synnyssä, sillä proinflammatoriset sytokiinit ja kemokiinit olivat merkittävästi koholla RAU-potilaan epiteelissä, samoin kuin haavan paranemiseen liittyvät antimikrobiset peptidit. Al-Samadi ym. esittivät, että RAU käynnistäisi itseään aktivoivan syklin, jolle on ominaista paitsi epiteelisolujen apoptoosi, muutokset myös eri vaarasignaalien ja taudinaiheuttajien sekä näitä tunnistavien reseptorien esiintymisessä. Lisäksi he totetsivat, että taudin kulkuun ja paranemisen käynnistymiseen liittyi useiden kemokiinien ja pro-inflammatoristen sytokiinien ilmenemisen lisääntyminen, sekä antimikrobisten peptidien erityys. (3)

## 2.3 Aftojen luokittelu

Aftat voidaan luokitella kolmeen luokkaan, jotka ovat pieni (*minor*), suuri (*major*) ja herpetiforminen afta (2). Näistä jokaisella on omat tunnusomaiset piirteensä niin oireidensa kuin esiintyvyydenkin suhteen. (1)

Pienet aftat, RAU:t (*aphthae minor*) on alle 1cm halkaisijaltaan oleva limakalvon haavauma, joita esiintyy kerrallaan yleensä yksi tai vähemmän kuin 5 kappaletta, ja jotka paranevat itsestään arpia muodostamatta 7-10 päivän kuluessa (1). Yleisimmin pieni afta muodostuu posken, huulen, kielen tai liikkuvan ikenen limakalvon alueelle ja esiintyminen kiinnittyneen ikenen tai kovan suulaen limakalvossa on erittäin harvinaista (2). Suurin osa aftatapauksista ovat pieniä aftoja, käsittäen 75-85% kaikista esiintyvistä aftoista (2). Pienet aftat esiintyvät usein jo nuorella iällä (1). Tässä tutkimuksessa termillä "afta" viitataan pieneen aftaan, ellei muuta mainita.

Suuri afta (*aphthae major*) on halkaisijaltaan yli 1cm ja on usein erittäin kipeitä parantuen hitaasti, yli kuudessa viikossa (4). Arvenmuodostusta esiintyy usein suuren aftan paranemisen yhteydessä (1). Noin 10-15% aftoista on suuria ja niitä esiintyy yleensä vasta murrosiän jälkeen (5).

Herpetiformiset aftat esiintyvät samanaikaisesti usean kymmenen, jopa sadan erittäin pienen, noin 2-3mm kokoisen aftan rykelminä, jotka voivat olla myös liittyneinä toisiinsa muodostaen laajoja epäsäännöllisiä haavauma-alueita (4). Herpetiformiset aftat voivat esiintyä missä tahansa suuontelon alueella (4). Kaikista aftatyypeistä herpetiforminen afta on harvinaisin käsittäen noin 5-10% tapauksista (4).

## 2.4 Aftan epidemiologia

Arviot aftojen esiintyvyyden yleisyydestä vaihtelevat, mutta keskimäärin 20% väestöstä kärsii toistuvasti aftasta useamman kerran elämänsä aikana prevalenssin vaihdellessa 5-50% välillä riippuen iästä, etnisestä taustasta ja sosioekonomisesta asemasta (1). Suurin

osa ensimmäisistä aftoista tulee jo 10-19 vuoden iässä (6) ja noin 80% väestöstä saa ainakin yhden aftan 30:nteen ikävuoteen mennessä (7). Mikäli ensimmäinen ahtaepisodi saadaan vasta 30:nnen ikävuoden jälkeen tai ahtaoireet pahenevat merkittävästi, voi kyseessä olla sairaus, jonka taudinkuvaan ahtamuodostus liittyy, kuten esimerkiksi Beçetin syndrooma (4).

Yksilön sosioekonomisen aseman on havaittu vaikuttavan ahtojen esiintyvyyden yleisyyteen (8). Eräässä argentiinalaistutkimuksessa havaittiin, että lapsilla, jotka kävivät kallista yksityiskoulua, oli ahtoja viisinkertaisesti enemmän kuin lapsilla, jotka kävivät valtion tukemaa osa-aikaista peruskoulua (8). Lisäksi ahtoja on havaittu olevan erityisen paljon opiskelijoilla ja niiden ilmaantuminen lisääntyy opintojen edetessä, mikä saattaa viitata opiskelun aikaisen stressin vaikuttavan ahtojen syntyyn (9). Myöhemmällä iällä jo työelämässä olevat korkeakoulutetut eivät enää saaneet ahtoja samassa mittakaavassa kuin opintojen aikana (9). Tähän voi vaikuttaa myös se, että ahtojen ilmaantuvuus kaikissa sosioekonomisissa ryhmissä pienenee huomattavasti iän myötä (9,10).

## 2.5 Aftan etiologia

Lukuisista tutkimuksista huolimatta ahtojen pääasiallinen syy on edelleen tuntematon (6), vaikka useita etiologisia tekijöitä niiden muodostumiselle on esitetty (5). Seuraavaksi esitellään niitä tekijöitä, joiden on havaittu olevan yhteydessä kohonneeseen ahtojen muodostumisen riskiin.

### 2.5.1 Perimä

Perimällä on havaittu olevan suuri merkitys, sillä jo 1980-luvulla huomattiin, että noin 40% lapsista, joiden toisella vanhemmalla oli ollut ahtoja, ja jopa 90% niistä lapsista, joiden molemmat vanhemmat olivat kärsineet aftoista, saivat niitä myös itse jossain elämänsä vaiheessa (11). Heillä aftat ovat myös usein kivuliaampia (11). Vastaavasti vain 9 % lapsista, joiden kummallakaan vanhemmalla ei esiintynyt ahtoja, kärsivät niistä itse (11).

Eri geenien vaikutuksista aftaherkkyyteen on saatu vaihtelevia tuloksia. Aftan muodostumiskaskadin alkamisen uskotaan mahdollisesti johtuvan immuunivasteen epätavallisesta reagoinnista suun limakalvolla ja useita T-soluvälitteiseen immuunivasteeseen vaikuttavia geenejä onkin tutkittu mahdollisina vaikuttajina aftoihin. (12) Ihmisen leukosyyttiantigeenien (HLA) eri alayksiköitä koodaavien geenien on havaittu lisäävän aftojen ilmaantumista. Yksittäisiä HLA-geenejä, joita on havaittu keskimääräistä runsaammin aftapotilailla ovat HLA-A2, HLA-B5, HLA-B12, HLA-B44, HLA-B51, HLA-B52, HLA-DR2, HLA-DR7, ja HLA-DQ, mutta yksiselitteisesti näidenkään ei ole osoitettu johtavan kohonneeseen aftariskiini, sillä joissain etnisissä ryhmissä näiden geenien runsas ilmeneminen populaatiossa ei vaikuta mainittavasti aftojen määrään. (13) Tuumorinekroositekijä- $\alpha$ :n (TNF-  $\alpha$ ) sekä interleukiini1- $\beta$ :n (IL1- $\beta$ ) tuotantoa lisäävän geneettisen polymorfismin on havaittu olevan yhteydessä aftojen yleisyyteen (14). Tämä yhteys on havaittu Euroopassa, Pohjois-Amerikassa kuin Brasiliassa (15).

### 2.5.2 Immunologiset tekijät

Suun paikallisella immuunivasteella on havaittu olevan merkittävä rooli aftan muodostuksessa (3). Aftan aikana soluvälitteisen immunipuolustuksen säätely on heikentynyt: T-regulaattorisolut toimivat aftan alueella puolta heikommin kuin terveessä limakalvossa toimivat. (16)

### 2.5.3 Bakteerit

Ihmisen suun mikrobiomi on monipuolinen ja monimuotoinen koostuen yli 600 bakteerilajista. Tavallisesti tämä mikrobiomi elää kommensiaalisessa suhteessa ihmisen kanssa aiheuttamatta haittaa suun terveydelle. (17) Useiden suun alueen sairauksien on kuitenkin havaittu johtuvan mikrobiomin epätasapainosta (18) ja patogeneettisten bakteerien ja niiden muodostamien biofilmien tiedetäänkin myötävaikuttavan moniin yleisimpiin suun alueen biofilmivälitteisiin sairauksiin karieksesta parodontiittiin (19).



Aftojen esiintymisellä ja suun mikrobiomin välillä ei kuitenkaan ole havaittu yhtä vahvaa yhteyttä kuin edellä mainituilla sairauksilla (4). Mahalaukun haavaumia aiheuttavaa gram-negatiivista mikroaerofiili *Helicobacter pylori*-bakteeria on pitkään epäilty yhdeksi aftan muodostumista laukaisevaksi tekijäksi (20), mutta tutkimustulokset ovat ristiriitaisia (21). Aftoista on eräässä tutkimuksessa havaittu esiintyvän *H.pylori*-bakteeria huomattavasti useammin kuin terveellä limakalvolla ja plakin biofilmillä (22). Toisaalta on myös havaittu, ettei *H.pylori* -kantajuudella ja aftoilla ole tilastollisesti merkittävää yhteyttä (20). Aiheesta tehdyn meta-analyysin mukaan *H.pylori*:lla ja aftoilla ei olisi nykytiedon mukaan yhteyttä (23).

Tiettyjen *Streptococcus*-suvun bakteereiden epäillään myös liittyvän aftojen muodostumiseen (24). Erityisesti *Streptococcus sanguis* 2A:n epäillään sisältävän antigeenisia ominaisuuksia, jotka laukaisivat limakalvon aftahaan johtavan vasteen T-soluissa (25). Tutkimusta tämän bakteerin vaikutuksesta limakalvon vasteeseen on tehty 1970-luvulta lähtien. Vaikka *S.sanguis*en erittämät antigeenit eivät ilmeisesti aiheuta suoraa limakalvon lymfosyyttivastetta (24), voi suurentunut bakteeriärsytys saada aikaan limakalvojen keratinosyyttien lämpöshokki-proteiinien erityksen ja paikallisen immuunivasteen vilkastumisen. Tämä prosessi johtaa aftan syntyyn, mikäli epiteelin reaktio T-soluaktivaatioon altistaa aftan synnylle (26). Tätä mekanismia on tutkittu erityisen tarkoin Beçetin syndroomaa sairastavilla (27), joilla vaste etenkin *S.sanguis*en antigeeneille on hyvin usein toistuvat ja suuret aftamaiset leesiot sekä suun, että genitaalien limakalvoissa (27,28). Vaikka *S.sanguis* usein laukaisee Beçetin syndroomassa limakalvoleesioiden synnyn, ei perusterveillä henkilöllä, joilla esiintyy aftoja, ole kyetty osoittamaan *S.sanguis*en ja aftojen välistä yhteyttä (25).

Koska suun mikrobiomi on laaja, on yksittäisten bakteerien kausatiivinen suhde aftan syntyyn ilmeisen vaikeaa osoittaa. On kuitenkin osoitettu, että aftaepisodin aikana suun mikrobiomi eroaa merkittävästi niiden ihmisten bakteerikannasta, joilla ei ole koskaan esiintynyt aftoja. Mikrobien laatu erosi aftaepisodin aikana myös niiden henkilöiden

mikrobiomista, joilla ei tutkimushetkellä ollut aftaa, mutta joilla oli aiemmin ollut aftaepisodeja. (21)

Niitä mekanismeja, joilla bakteeriperäiset antigeenit voisivat toimia aftaa laukaisevana tekijänä on pyritty selvittämään (3). Koska aftat voivat uusiutua useita kertoja epäsäännöllisin väliajoin, ne eivät ole oire tavanomaisesta bakteeriperäisestä taudista, koska niille ei kehity immuniteettia, kuten normaalin infektion yhteydessä (29). Aftaepisodin alku saattaa selittyä Tollin kaltaisten reseptoreiden (*Toll like receptor*, TLR) aktivoitumisesta syvällä epiteelissä (30). TLR:t ovat solujen pinnoilla esiintyviä reseptoreita, jotka eivät tunnista tiettyä yhtä antigeeniä, vaan ovat erikoistuneet havaitsemaan patogeeneihin liittyviä molekyyliä (*Pathogen associated molecular pattern*, PAMP), kuten lipopolysakkarideja ja bakteerien RNA:ta. TLR:t pystyvät laukaisemaan immuunivasteen saamalla solun erittämään kemokiineja, sytokiineja ja muita immuunipuolustusta kiihdyttäviä molekyyliä. (31) Suun epiteelin pintaosan soluissa ei juuri ole TLR:iä, mutta epiteelin syvemmissä kerroksissa niitä löydetään (30,32). Kiinnittyneen ikenen ja kovan suulaen keratinisoitunut epiteeli suojaa niitä tehokkaasti aftojen muodostumiselta, mutta keratinisoitumattoman epiteelin solujen väliset tiiviit liitokset saattavat pettää, jolloin suun mikrobiomin PAMP:t pääsevät kosketuksiin TLR:ien kanssa saaden joillakin ihmisillä aikaan aftan muodostumiseen johtavan immunologisen ja histologisen tapahtumasarjan (30).

#### 2.5.4 Virukset

Vaikka lukuisat virukset voivat aiheuttaa suun alueen sairauksia (33), ei nykytiedon mukaan virusten aktivoitumisen ole osoitettu liittyvän aftahaavan muodostumiseen (34). Suun alueen virukset voivat kuitenkin aiheuttaa aftanomaisia leesioita suussa (33) Esimerkiksi *Herpes simplex*- tai *Varicella zoster*-viruksen aiheuttamat haavoittuvat rakkulat voivat vaikuttaa aftamaisilta ulkomuotonsa perusteella (2). Erotusdiagnostisesti on syytä muistaa, että aftassa ei koskaan ole rakkulavaihetta, vaan vain haavauma, ja aftahaava on kivuliaampi kuin viruksen aiheuttamat rakkulat tai haavaumat (2). Tarvittaessa voi tehdä virusviljelyn. Herpetiforminen afta ei nimestään

huolimatta liity *Herpes simplex* -viruksen aiheuttamaan infektiin, vaan nimitys johtuu siitä, että *herpes*-infektio esiintyy usein samoilla alueilla, kuten suulaessa, ja haavaumavaiheessa ulkonäkö muistuttaa herpetiformista aftaa. (1,6)

### 2.5.5 Elintavat

Lapsipotilailla korkean kariesaktiivisuuden on havaittu olevan yhteydessä suurentuneeseen aftariskiä (35). Opiskelijoilla nukkumaanmenoajalla on havaittu olevan yhteys aftojen esiintymistiheyteen: mitä myöhemmin tutkittavat menivät nukkumaan, sitä useammin heillä esiintyi aftoja (36).

Ruokailutottumuksilla ja aftojen esiintymistiheydellä on havaittu yhteys: kiinalaistutkimuksessa happamien juomien runsaan käytön ja kohonneen aftojen esiintymistiheyden välillä havaittiin yhteys (37). Samassa tutkimuksessa runsas pähkinöiden syöminen ehkäisi aftoja, minkä arveltiin johtuvan pähkinöiden suurista antioksidantti- ja vitamiinipitoisuuksista (37). Kuitenkin seerumin antioksidatiivisen potentiaalin on osoitettu olevan matalampi aftoista kärsivillä kuin terveillä koehenkilöillä (38). Sinkin ja B12-vitamiinin puutostiloilla ja runsaasti esiintyvien aftojen välillä on havaittu yhteys (39-41). Tämä saattaa johtua suun epiteelin permeabiliteetin kasvamisesta, sillä B12-vitamiini on tärkeä kofaktori DNA-synteesissä, jota runsaasti uusiutuvassa suun epiteelissä tapahtuu jatkuvasti ja häiriintynyt solunjakautuminen saattaa lisätä aftalle altistavien tekijöiden riskiä (3,30). B12-vitamiinia on käytetty jossain määrin menestyksekkäästi aftojen ehkäisyssä, (39,42) vaikka aiheesta ei ole tehty tutkimuksia, joiden perusteella voitaisiin osoittaa B12-vitamiinin merkitys aftojen synnyssä (1).

### 2.5.6 Stressi

Stressin on useissa tutkimuksissa havaittu olevan laukaiseva tekijä aftan muodostumiselle, mikäli koehenkilöt olivat raportoineet kärsivänsä toistuvasti aftoista (1). Stressaavan elämäntilanteen havaittiin jopa kolminkertaistavan aftaepisodin alkamisen todennäköisyyden (43,44). Korkeaksi koettu stressin ja ahdistuneisuuden

määrä saattaa myös pahentaa aftan oireita tehden episodista kivuliaamman, (43) mutta episodin keston ja koetun stressin määrällä ei sen sijaan ole havaittu yhteyttä (43,45). Vaikka stressin ja toistuvien aftojen välillä on havaittu yhteys, pidetään stressiä enemmän aftaepisodia laukaisevana tekijänä aftaherkillä ihmisillä kuin aftojen pääasiallisena syynä (44).

### 2.5.7 Ulkoiset ärsykkeet ja kemikaalit

Aftoja voivat aiheuttaa myös traumat, kuten esimerkiksi kiinteiden oikomiskojeiden tekemät painaumat ja purentatrauma limakalvolla (46). Kun trauma edeltää aftaa, trauman aiheuttama turvotus saa aikaan inflammaation, joka voi johtaa aftan muodostumiseen (47). Läheskään kaikilla aftoja saavilla suun limakalvon mekaaniset ärsykkeet tai traumat eivät aftahaavauksia aiheuta, sillä esimerkiksi irtoprotetiikkaa käyttävillä ei esiinny aftoja enempää kuin muussa väestössä, vaikka irroitettavat proteesit voivat aiheuttaa haavaumia ja painaumuksia käyttäjänsä suussa (48).

Hammastahnoissa vaahtoa tuottavan aineen natriumlauryylisulfaatin ja aftojen esiintyvyyden välillä on havaittu selkeä yhteys (49). Aftaepisodin kesto ja kivuliaisuus kasvaa myös natriumlauryylisulfaattia käytettäessä (50).

### 2.5.8 Tupakointi ja nikotiini

Aftojen on havaittu esiintyvän harvemmin tupakoivilla kuin tupakoimattomilla ihmisillä (51). Vaikka yhteys on epidemiologisesti havaittu ja tunnettu jo kymmenien vuosien ajan, ei tarkkaa mekanismia tunneta (52). Tupakoinnin tiedetään lisäävän suun epiteelin keratinisoitumista, minkä epäillään yhdessä tupakansavun immunosuppressiivisten tekijöiden kanssa vähentävän suun limakalvon haavautumista (53). Yleisimmin aftat muodostuvat juuri keratinisoitumattoman epiteelin alueelle ja tämän epiteelin keratinisoituminen ja paksuuntuminen johtavat mahdollisesti vähentyneeseen permeabiliteettiin ja vähentyneeseen vasteeseen aftaepisodia laukaiseviin tekijöihin (54).

Tupakan nikotiinin on raportoitu vähentävän merkittävästi valkosolujen proinflammatoristen tekijöiden tuotantoa: IL-1b, IL-2, IL-10, TNF- $\alpha$ , ja IFN- $\gamma$  -tasot ovat selvästi matalampia tupakoivilla ihmisillä (55). Tämä nikotiinin aikaansaama immunosuppressio yhdessä lisääntyneen keratinisaation kanssa on todennäköisesti syy siihen miksi aftat, joiden muodostumisen on havaittu olevan yhteydessä suun limakalvon immuunivasteeseen ja kohonneisiin IL-2 ja TNF- $\alpha$  -tasoihin, ovat harvinaisempia tupakkaa ja muita nikotiinituotteita käyttävillä ihmisillä (51,55,56). Vaikka tupakoinnilla on havaittu aftoja ehkäiseviä vaikutuksia, ovat sen lukuisat terveyshaitat niin vaarallisia ja vakavia, (57) ettei tupakointia voi suositella hoidoksi aftoista kärsiville potilaille.

## 2.6 Aftojen hoito

Afta on usein kivulias, mutta harmiton vaiva, ja sitä ei välttämättä tarvitse hoitaa, koska haavauman paranee usein 1-2 viikossa arpia jättämättä (58,59). Aftojen hoito on oireiden lievittämistä, sillä aftojen muodostumista estävää, tai niiden paranemista nopeuttavaa hoitoa ei ole toistaiseksi onnistuttu kehittämään (59).

### 2.6.1 Paikallisesti vaikuttavat valmisteet

Aftojen hoidossa paikallisesti vaikuttavat valmisteet ovat ensilinjan hoitoa niiden ollessa halpoja, helppokäyttöisiä, turvallisia ja systeemisiltä haittavaikutuksiltaan vähäisiä (58-60). Erilaisia vaikuttavia aineita on useita, joista yleisimmin käytettävät on kuvattu alla.

#### 2.6.1.1 Hyaluronihappo

Hyaluronihappo on yleisin vaikuttava aine Suomessa myytävissä aftojen itsehoitotuotteissa. Sen on havaittu helpottavan kohtalaisen tehokkaasti ja turvallisesti aftaperäistä kipua (61). Hyaluronihapon vaikutus perustuu sen muodostamaan suojaavaan kalvoon aftan ympärille vähentäen näin tulehtuneen kudoksen altistumista ulkoisille ärsykkeille kuten ruualle, juomalle ja mekaaniselle hankaukselle (62). Sitä voidaan käyttää turvallisesti myös jatkuvasti ilmestyvien suun haavaumien oireiden lieventämiseen, kuten Beçetin tautia sairastavilla (63).

### 2.6.1.2 Triklosaani

Antibakteerisen triklosaanin on havaittu toimivan myös aftojen kivunhallinnassa sen antiseptisten ja analgeettisten vaikutusten ansiosta (64). Triklosaani on kuitenkin ympäristölle haitallinen ja mahdollisesti suolikanavan tulehdusta lisäävä aine, eikä sitä suositella yleisesti käytettäväksi (65,66).

### 2.6.1.3 Antibakteeriset suuvedet

Tetrasykliiniä voi veteen sekoitettuna ja purskuteltuna käyttää aftaoireiden lievittämiseen (59). Sen kipua lievittävä, oireiden kestoa lyhentävä vaikutus perustuu tetrasykliinin kykyyn inhiboida kollagenaaseja haavauman alueella pienentäen tulehdusvastetta ja oireita (67).

Klooriheksidiinin on havaittu nopeuttavan aftojen paranemista ja hieman vähentävän aftaperäisiä kipuja, joskaan kaikissa kliinisissä kokeissa ei ole saatu merkittävää eroa lumelääkkeen ja klooriheksidiinin välille (58,68,69).

### 2.6.1.4 Paikallisesti käytettävät kortikosteroidit

Paikallisesti käytettäviä kortikosteroidivalmisteita kuten triamsinolonia ja prednisolonia voidaan käyttää aftaperäisen kivun lieventämisessä niiden tulehdusta hillitsevän vaikutuksen ansiosta (59). Aftaperäisen kivun hallinnassa ja paranemisen nopeutumiseen niistä on ainakin jonkin verran hyötyä, mutta uusien haavaumien ehkäisyssä kortikosteroidivoiteista ei todennäköisesti ole hyötyä (7,68). Paikallisia glukokortikoideja suositellaan toisen linjan hoitona, jos lievemmät hoitovaihtoehdot, kuten antiseptiset paikallisvalmisteet eivät auta aftaperäisen kivun hallinnassa (58). Paikallisesti käytettävissä kortikosteroideissa ei ole suuria haittavaikutuksia lyhytaikaisessa käytössä, mutta pitkittyneessä käytössä hiivainfektioiden riski kasvaa (58).

#### 2.6.1.5 Sulfonoidut fenolit

Kemiallisesti aftaleesion kauterisoivat 28% sulfonoituja fenoleja ja 50% rikkihappoa sisältävät paikallisvalmisteet on todettu tehokkaaksi aftaperäisen kivun lievittäjäksi (70,71). Näiden valmisteiden vaikutus perustuu paikalliseen infektoituneita soluja eliminoivaan vaikutukseen ja haavauman nopeampaan paranemiseen tätä kautta (70).

#### 2.6.1.6 Kauterisaatio hopeanitraatilla

Perinteinen hoitomuoto aftoihin on kemiallinen kauterisaatio hopeanitraatilla eli laapiksella. Tutkimuksissa tämän on todettu olevan tehokas kivunlievittäjä ja jopa lyhentäneen aftaepisodin kestoja (72,73). Laapispuikot ovat Suomessa erityisluvan vaativia reseptilääkevalmisteita, eikä niitä ole indikoitu aftojen hoitoon (74).

#### 2.6.1.7 Lidokaiini ja muut paikallispuudutteet

Paikallisesti käytettävää lidokaiinivoidetta tai -liuosta voidaan käyttää aftan alueen kivunlievitykseen sen limakalvoa puuduttavan vaikutuksen ansiosta (7). Lidokaiinivoiteen on havaittu lievittävän kipua tehokkaasti (75,76). Lidokaiinin lisäksi käytössä on mm. bentsokaiiniliuoksia, polidokanolipastaa ja tetrakaiini-polidokanolisuihkettä (58). Suomessa aftoja paikallisesti puuduttavia valmisteita saa tilapäisesti käytettäväksi lääkärin tai hammaslääkärin reseptillä (59).

#### 2.6.1.8 Nelosgeeli

Nelosgeeli on *ex tempore*-lääkevoide, joka sisältää lidokaiinia, vahvaa kortikosteroidia, nystatiinia ja klooriheksidiiniä, joten se puuduttaa, alentaa tulehdusta, vähentää suun bakteerikuormaa ja lisäksi hoitaa mahdollista sieni-infektiota (77). Näiden ominaisuuksiensa ansiosta nelosgeeli on hyvä vaihtoehto aftan oireenmukaiseen hoitoon (78).

## 2.6.2 Systemisesti vaikuttavat valmisteet

Mikäli aftat ovat erittäin kivuliaita ja suurikokoisia, on mahdollista käyttää systeemisiä lääkkeitä oireiden lievittämiseksi (2). Suomessa yleisimmin käytettävät valmisteet ovat prednisoloni ja metyyli prednisoloni (79). Erittäin vaikeissa tapauksissa voidaan erikoissairaanhoidossa käyttää myös talidomidia tai pentoksifylliiniä, jotka ovat molemmat tehokkaita viimeisen linjan hoitomuotoja (2,7,64). Erilaisia immunologisia ja tulehdusta hillitseviä systeemisiä hoitoja aftoihin on tutkittu, mutta aiheesta tehdyn Cochrane-katsauksen perusteella näiden vaikutukset ovat vaihtelevia, eikä mitään yksittäistä hoitoa voida suositella systemaattisesti käytettäväksi (80). Tämä johtuu myös siitä, että aftojen etiologiaa ei tiedetä ja käytännön työssä eri hoidot vaikuttavat potilaisiin yksilöllisesti systeemisten lääkehoitojen ollen viimeisen linjan vaihtoehtoja (7,80).

Yksittäisillä potilailla ja erityisissä potilasryhmissä, kuten Behcetin tautia, Chronin tautia tai haavaista paksusuolen tulehdusta sairastavilla on voimakkaat aftaoireilut ja toistuvat episodit saatu kuriin biologisilla lääkkeillä (7). Johtuen näiden valmisteiden suurista kustannuksista ja runsaista sivuvaikutuksista niiden käyttö on edelleen tutkimustasolla ja relevanttia vain kaikkein vaativimmissa ja kivuliaimmissa tapauksissa, joissa taustalla on usein jokin systeeminen immunologinen häiriötila (2,7,64).

## 3 Tutkimuksen tavoitteet

Tutkimukseni tavoitteena oli selvittää, vaikuttaako *Streptococcus salivarius* M18-maitohappobakteerivalmiste (ToothGuide®) aftan paranemiseen ja oireiden lieventymiseen. Ensisijaisesti tarkasteliin tutkittavan valmisteen vaikutusta aftojen:

- 1) Kipuoireiden lieventymiseen aftaepisodin aikana
- 2) Paranemisnopeuteen



Tämän lisäksi tutkittavilta kerättiin tietoa siitä, miten usein ja kivuliaina aftoja esiintyy sekä sitä, miten he ovat pyrkineet aiemmin aftoja hoitamaan ja miten tehokkaita kyseiset menetelmät olivat olleet.

## 4 Aineisto ja menetelmät

### 4.1 Koehenkilöt

Tutkimukseen rekrytoitiin vapaaehtoisia koehenkilöitä (n=57, joista naisia 29 ja miehiä 28) iältään 19-44 vuotta. Pääosin koehenkilöt kerättiin Suomen yliopistojen hammaslääketieteen ja lääketieteen opiskelijoista. Koehenkilöitä kutsuttiin tutkimukseen sen perusteella, että heillä ilmeni oman ilmoituksensa mukaan aftoja vähintään kerran vuodessa. Kaikilta koehenkilöiltä pyydettiin kirjallinen suostumus (LIITE 1) osallistua vapaaehtoisesti tutkimukseen. Kaikilta tutkimukseen osallistuvilta kerättiin tarvittavia esitietoja (LIITE 2), joiden avulla selvitettiin, onko koehenkilöillä joitain tekijöitä, jotka aikaisempien tutkimusten perusteella altistavat aftoille, sekä vaikuttaako annettu valmiste aftojen kivuliaisuuteen tai aftaepisodin kesto.

Koehenkilöille informoitiin tarkasti tutkittavan tuotteen sisältö ja he saavat itsenäisesti tehdä päätöksen osallistua tutkimukseen. Koehenkilöt eivät saaneet mitään palkkiota tutkimukseen osallistumisesta.

### 4.2 Tutkittava probioottivalmiste

Tutkittava valmiste ToothGuide®-pureskelutabletti on jo Suomen markkinoilla ja ohjeiden mukaan käytettynä turvalliseksi todettu ravintolisä. Sen vaikuttavina aineina ovat probiootti *S. salivarius* M18 BLIS > 1000 miljoonaa yksikköä, *L. rhamnosus* GG > 100 miljoonaa yksikköä ja D3-vitamiini > 10 µg. Muut ainesosat ovat makeutusaineita (isomaltitoli, ksylitoli, sukaroosi), täyteainetta (mikrokiteinen selluloosa),

paakuuntumisenestoaineita (piioksidi, rasvahappojen magnesiumsuolat) ja appelsiiniaromi (81). Lumelääkkeenä (lume) käytettiin pureskelutabletteja, joilla oli sama koostumus ja maku. Molemmat valmisteet tutkimusta varten toimitti GutGuide Oy.

### 4.3 Tutkimusasetelma

Koehenkilöille jaettiin joko tutkittavaa valmistetta tai rakenteeltaan, maultaan sekä muilta ulkoisilta ominaisuuksiltaan vastaavaa lumelääkettä tutkittavan tai tutkijoiden tietämättä kumpaa valmistetta purkissa on. Koehenkilöt jaettiin myös täysin sattumanvaraisesti Excelillä eri ryhmiin. Pureskelutabletit olivat samanlaisissa valkoisissa purkeissa, joiden kylkeen oli kirjattu joko A tai B riippuen siitä, mitä se sisältää. ToothGuide®:a valmistava helsinkiläinen yritys GutGuide Oy toimitti sekä tutkittavan valmisteiden että lumelääkkeiden ja vain heillä oli tutkimuksen aikana tieto kunkin purkin sisällöstä.

Koehenkilöitä ohjeistettiin aitan ilmaannuttua ottamaan yksi pureskelutabletti kahdesti päivässä hampaiden harjauksen jälkeen ja tämän jälkeen kirjaamaan kymmenportaiselle VAS-kipuasteikolle (LIITE 3) aftaperäisen kivun määrä. Muiden aftanhoitotuotteiden käytöstä ohjeistettiin pidättäytymään. Aineistoa kerättiin 5/2018-6/2019 välisenä aikana.

Tutkimusjakson päätteeksi VAS-kipuasteikot sekä yli jääneet pureskelutablettipurkit kerättiin koehenkilöiltä. Purkkien koodien selitykset saatiin vasta tutkimuksen päätyttyä GutGuide Oy:lta tulosten analyysien jälkeen. Purkki A sisälsi tutkittavaa ToothGuide®-valmistetta ja purkki B lumevalmistetta.

#### 4.4 Tietoturvallisuus

Koehenkilöiden suostumukset osallistua tutkimukseen, esitiedot sekä tutkimuksen aikana täytetyt VAS-asteikot ovat paperisina dokumentteina, joita säilytettiin koko tutkimuksen ajan kuin mitä tahansa potilastietoja tietoturvallisesti vain tutkimukseen osallistuvien henkilöiden hallussa lukitussa tilassa, eikä niitä ole missään vaiheessa luovutettu kenellekään ulkopuoliselle. Kerättyjen asiakirjojen tiedot muutettiin sähköiseksi aineistoksi käsin ja yksittäistä koehenkilöä ei voi sähköiseksi muutetusta aineistosta enää tunnistaa. Tutkimuksen jälkeen paperiset asiakirjat hävitettiin tietosuojapaperijätteessä.

#### 4.5 Tulosten analysointi

Anonymisoidun sähköisen aineiston analysointiin käytettiin Microsoft Excel-ohjelmaa, sekä R-tietojenkäsittelyohjelmaa. Jokaisen päivän aamun ja illan tulos tarkasteltiin erikseen ryhmiä vertaillen. Tilastollisena analyysinä käytettiin Mann-Whitney U-testiä vertailtaessa valmisteiden tehoa lumelääkkeeseen johtuen otoskokojen pienuudesta. Plasebovaikutuksen tehoa lumeryhmän sisällä analysoitiin Wilcoxon merkittyjen sijalukujen testiä ja merkitsevä erona  $p < 0,05$ . Kuvaajat piirrettiin R:llä ja Excelillä tutkimusaineiston pohjalta.

Aineiston analyysissä selvitettiin ToothGuide®:n teho lumevalmisteeseen verrattuna. Vastamuuttujina olivat koehenkilöiden aftaepisodien kesto päivinä ja aftojen VAS-asteikolla mitattu kivuliaisuus. Jokaisen aftaepisodin kesto ja kivuliaisuus analysoitiin erikseen.

## 5 Tulokset

### 5.1 Kokeeseen osallistuneiden esitiedot

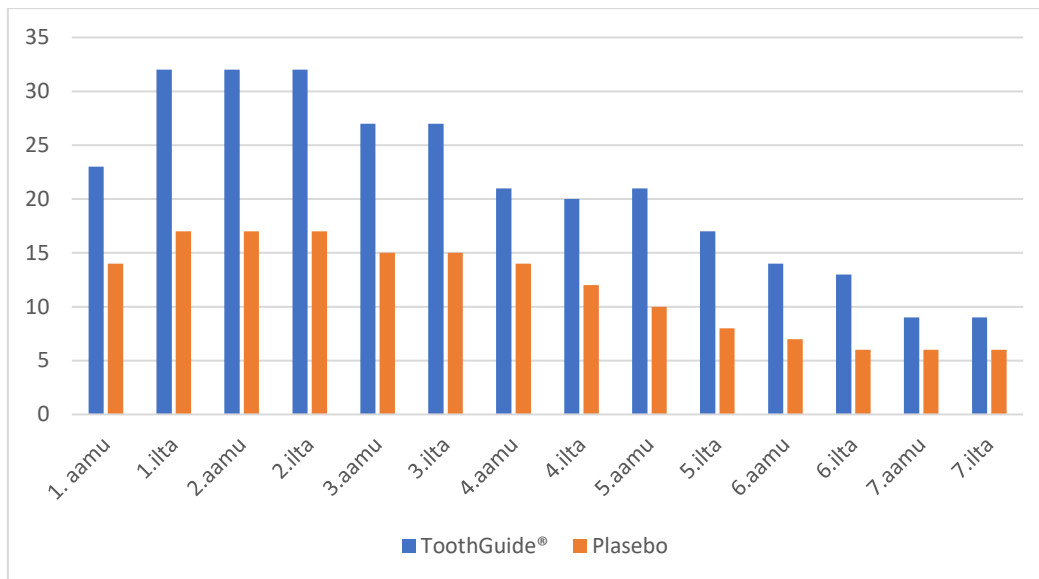
Koehenkilöiden iät vaihtelivat 19-44 ikävuoden välillä (keskiarvo 24,1 ja mediaani 23). Yhdelläkään koehenkilöllä ei ollut perussairautta, jota on pidetty aftoille altistavana tekijänä, kuten Chronin tauti, Behcetin tauti, keliakia. Vastaajista 26,3% ilmoitti syöneensä antibioottikuurin tutkimusta edeltäneen 6 kk aikana.

Ainakin joskus tupakoivansa ilmoitti 1,8% ja nuuskaavansa 3,5%. Hampaitaan kahdesti tai useammin päivässä kertoi puhdistavansa 96,5% kaikista vastaajista. Kaikki vastanneet ilmoittivat käyttävänsä fluoripitoista hammastahnaa hampaiden harjauksen yhteydessä. 22,8% käytti tahnaa, jossa ei ole natriumlauryylisulfaattia (SDS), 75% tahnaa, jossa oli SDS:a ja 1,7% ei ilmoittanut millaista hammastahnaa käytti.

Aftoja ilmeni kerran vuodessa 19,3%:lla, 2-3 kertaa vuodessa 33,3%:lla, 4-5 kertaa vuodessa 17,5%:lla ja kuusi kertaa tai useammin vuodessa 26,3% koehenkilöistä. Tutkimukseen osallistuneista 3,5% ei kertonut esitiedoissa, kuinka usein sai aftoja. Aftojen itsearvioitu paranemisnopeus oli alle 7 vuorokautta 45%:lla, 7-10 vuorokautta 42%:lla, 10-14 vuorokautta 7,0%:lla ja 14-20 vuorokautta 1,8%:lla vastanneista. Tutkimukseen osallistuneista 3,5% ei kertonut esitiedoissa, kuinka nopeasti aftat paranivat. Aftaperäisen kivun suuruus kymmenportaisella asteikolla vaihteli välillä 2-10 eri koehenkilöillä (keskiarvo 5,85/10, keskihajonta  $sd=1,98$ ).

### 5.2 Tutkimusaineiston palautus

57:stä koehenkilöstä 48 palautti VAS-asteikot ja ylimääräiset pureskelutabletit vuoden tutkimusjakson loputtua. Heistä 13 ToothGuide®-ryhmästä (A) ja 10 lumeryhmästä (B) oli saanut aftoja, käyttänyt saamaansa tuotetta ja täyttänyt VAS-kipuasteikkoa ohjeiden mukaan. Raportoituja aftaepisodeja oli 32 ToothGuide®-ryhmässä ja 17 lumeryhmässä (Kuva 1).

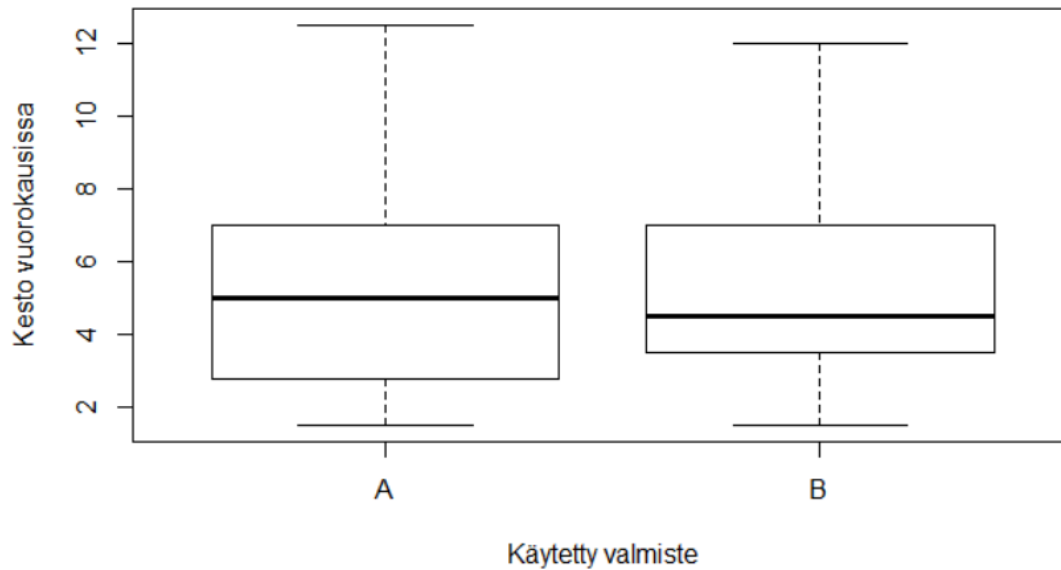


Kuva 1. Koehenkilöiden määrä oireellisina aftaepisodipäivinä.

Tutkimusmateriaalit palauttaneista 25 ilmoitti joko unohtaneensa käyttää jaettuja pureskelutabletteja ja täyttää VAS-kipuasteikkoa aftaepisodin aikana tai ettei saanut yhtään aftaa vuoden seurannan aikana. Yhdeksän koehenkilöä ilmoitti tutkimusmateriaalien hävinneen vuoden seurannan aikana. Lopullisesta aineistosta pois jääneiden määrä oli 61,5%.

### 5.3 Vaikutukset aftaepisodin keston

Aftaepisodien kesto vaihteli 2-12 vuorokauden välillä molemmissa ryhmissä. Koehenkilöistä 27,3% havaitsi aftaoireet illalla ja täytti VAS-asteikkoa tästä lukien (Kuva 1). ToothGuide®-ryhmässä keskimääräinen aftaepisodin kesto oli 5.08 (sd=2,06) vuorokautta, ja lumeryhmässä 5,38 (sd=2,68) vuorokautta, havainnollistettu Kuvassa 2. Tämä ero aftaepisodin kestossa, ei ole tilastollisesti merkitsevä ( $p = 0.68$ ,  $W=244$ ).



Kuva 2. Koehenkilöillä esiintyneiden aftojen keskimääräinen kesto esitettynä laatikko-janakuviona. A ja B ovat tutkimuksessa käytettyjä valmisteita, A=ToothGuide® B=lumevalmiste.

#### 5.4 Tablettien vaikutukset aftaperäiseen kipuun

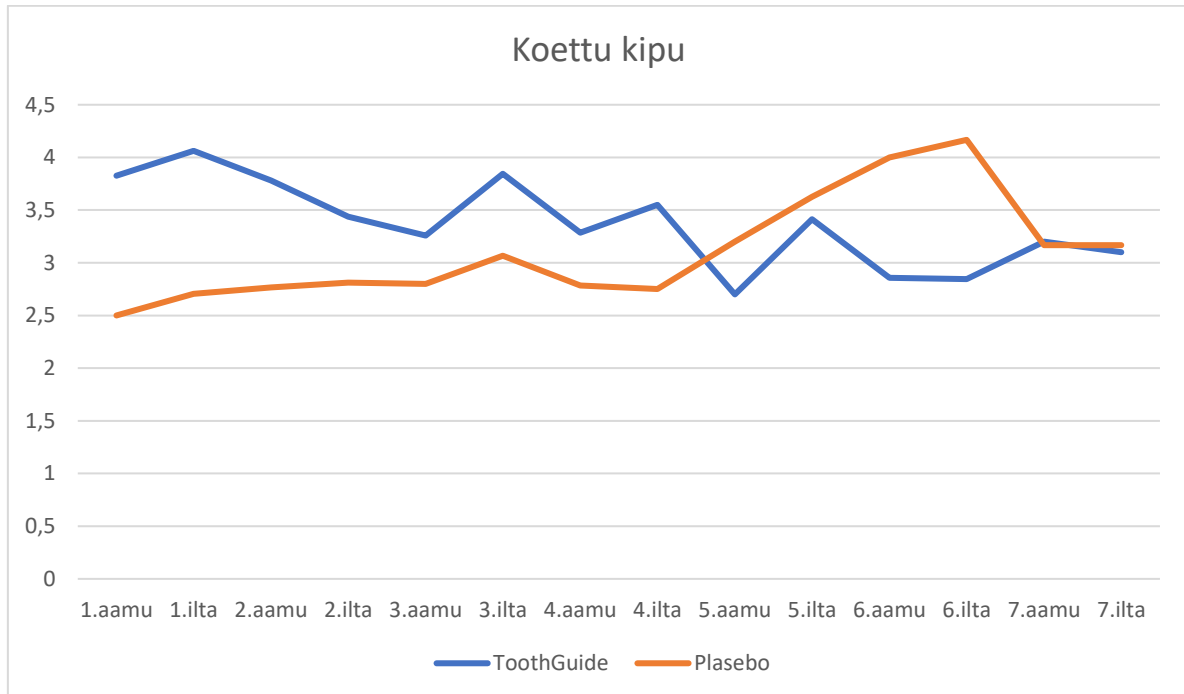
Ensimmäisen päivän tuloksissa aftaperäiseen kipuun havaittiin eroa tablettien välillä siten, että lumeryhmällä oli vähäisemmät kiputuntemukset kuin ToothGuide®-ryhmällä sekä aamulla, että illalla. Tulos on tilastollisesti merkitsevä.

Ensimmäisen päivän aamuna koehenkilöiden kiputuntemukset VAS-asteikolla (1-10) olivat ToothGuide®-ryhmässä keskimäärin korkeammat (3,83), kuin lumeryhmässä (2,50), ( $W=235$ ,  $p<0.05$ ), samoin illalla (A=4,06, B=2,71,  $W=382$ ,  $p<0.05$ ). Toisesta päivästä neljanteen päivään ero ryhmien välillä koetussa kivussa säilyi, mutta ero ei ollut enää tilastollisesti merkitsevä (Taulukko 1).

Ajankohta aftaepisodin alkamisesta	Keskimääräinen kipu VAS-asteikolla (1-10) ja keskihajonta (sd)		Tilastolliset tunnusluvut (Mann-Whitney U-testi)
	ToothGuide®-ryhmä	Lumeryhmä	
1.päivän aamu	<b>3,83</b> (sd=1,69)	<b>2,50</b> (sd=1,45)	<b>W = 235</b> <b>p = 0.019 (&lt;0.05)</b>
1.päivän ilta	<b>4,06</b> (sd=1,89)	<b>2,71</b> (sd=1,80)	<b>W = 382</b> <b>p = 0.019 (&lt;0.05)</b>
2.päivän aamu	3,78 (sd=2,06)	2,77 (sd=1,64)	W = 349.5 p = 0.10
2.päivän ilta	3,44 (sd=1,90)	2,81 (sd=1,47)	W = 308.5 p = 0.24
3.päivän aamu	3,26 (sd=1,80)	2,80 (sd=1,21)	W =233.5 p = 0.41
3.päivän ilta	3,85 (sd=2,12)	3,07 (sd=1,44)	W =236.5 p = 0.26
4.päivän aamu	3,285714 (sd=1,75)	2,79 (sd=1,72)	W =172.5 p = 0.39
4.päivän ilta	3,55 (sd=1,89)	2,75 (sd=2,18)	W =151.5 p = 0.22
5.päivän aamu	2,70 (sd=1,71)	3,20 (sd=2,74)	W =96 p = 0.87
5.päivän ilta	3,41 (sd=1,68)	3,63 (sd=3,16)	W = 71.5 p = 0.86
6.päivän aamu	2,86 (sd=1,96)	4,00 (sd=3,06)	W = 38.5 p = 0.44
6.päivän ilta	2,85 (sd=1,80)	4,167 (sd=2,79)	W = 27 p = 0.31
7.päivän aamu	3,2 (sd=2,44)	3,167 (sd=2,14)	W = 30 p = 1
7.päivän ilta	3,1 (sd=2,26)	3,1667 (sd=2,17)	W = 28 p = 0.86

Taulukko 1. Tutkimuksen koehenkilöryhmien aftaperäisen kipuaistimuksen keskimääräinen suuruus ja tilastolliset tunnusluvut taulukoituna havainnoimisajankohtien perusteella.

Viidennestä päivästä lukien lumeryhmässä kipua oli suurempaa, mutta ero ei ollut enää tilastollisesti merkitsevä (Kuva 3).



Kuva 3. Tutkimuksen eri ryhmien väliset erot aftaperäisissä kiputuntemuksissa kymmenportaisella VAS-asteikolla.

## 5.5 Lumevaikutus

Ne lumeryhmän koehenkilöt, jotka saivat aftoja tutkimuksen aikana ilmoittivat esiteidoissa aftan kivuliaisuuden ilman hoitoa olevan asteikolla 1-10 keskimäärin 6,4. Ensimmäinen kiputuntemus, jonka tämä ryhmä raportoi aftan aiheuttaneen joko ensimmäisen episodipäivän aamuna tai iltana käytettyään valmistetta oli keskimäärin 2,667. Ero on tilastollisesti merkitsevä (Wilcoxon merkittyjen sijalukujen testi  $W=133$ ,  $p<0.005$ ). Yksi lumeryhmän koehenkilöistä ei ilmoittanut esitiedoissaan aftan keskimääräistä kipua, eikä hänen tuloksiaan laskettu tässä vertailussa.

## 5.6 Haittavaikutukset

Haittavaikutuksia ei tullut tutkimuksen aikana tietoon.



## 6 Pohdinta

Afta on kivulias suun limakalvon haavauma, josta kärsii jopa viidennes väestöstä (1). Lukuisista tutkimuksista huolimatta aftan etiologiaa ei ole kyetty selvittämään ja monella aftaepisodi alkaa yllättäen ilman ennakkovaroitusta. Tästä syystä tehokasta lääkettä aftojen ehkäisyyn ei ole vielä löydetty ja hoito on oireenmukaista. (5) Erilaisilla puuduttavilla, tulehdusreaktiota hillitsevillä ja aftahaavaumaa ulkoisilta ärsykkeiltä suojaavilla paikallisvalmisteilla haavauman kipu saadaan useimmissa tapauksissa hyvin hallintaan (64). Toistuviin ja erittäin kivuliaisiin aftoihin on kokeiltu useita erilaisia inflammaatioreaktiota hillitseviä systeemisiä valmisteita, jotka ovat tehokkaita viimeisen linjan hoitomuotoja (80).

Tutkimukseni tarkoituksena oli selvittää, onko probioottibakteereilla suotuisia vaikutuksia aftan kipuun ja episodin keston. Tutkimus toteutettiin satunnaistettuna, kaksoissokkoutettuna ja lumekontrolloituna kokeena. Tutkimukseen rekrytoitiin yhteensä 57 koehenkilöä, jotka olivat pääasiassa perusterveitä nuoria korkeakouluopiskelijoita, iältään 19-44 vuotta. Heistä muodostettiin kaksi ryhmää, jotka käyttivät joko ToothGuide<sup>®</sup>:a, tai lumevalmistetta aftaepisodin puhjetessa aamulla ja illalla hammaspesun jälkeen ja kirjasivat kiputuntemuksensa kymmenportaiselle VAS-asteikolle. Tutkimusmateriaalit palautti 48 koehenkilöä, joista 23 oli saanut aftoja vuoden aikana. Aftaepisodeja oli heillä tullut vuoden aikana yhteensä 49. Tutkimukseni perusteella aftan tutkimuspäivän kipuun ToothGuide<sup>®</sup> -valmisteella ei ollut suotuisaa vaikutusta. Kummallakaan valmisteella ei ollut vaikutusta aftaperäisten kipujen keston.

Aftan hoito on oireenmukaista, pääasiassa haavauman aiheuttaman kivun lievitystä, sillä parantavaa tai ennaltaehkäisevää hoitoa ei ole (7,59). Tehokkaita paikallisvalmisteita aftakivun hallintaan ovat tutkimusten mukaan aftan päälle suojakalvon muodostavat hyaluronihappovalmisteet, paikallisesti puuduttavat lidokaiinivoiteet ja haavaumaa kemiallisesti kauterisoivat sulfonoidusta fenolista ja rikkihaposta tehdyt valmisteet (61,62,70,76). Myös antibakteerisilla suuvesillä, kuten klooriheksidiinillä ja

tetrasykliinipurskuttelulla sekä inflammaatiota hillitsevillä paikallisilla kortikosteroideilla on joissain tutkimuksissa havaittu olevan aftaperäistä kipua lievittävä vaikutus, mutta tutkimustulokset ovat ristiriitaisia (58,59,69). Nelosgeeli-valmisteessa on myös aftaperäistä kipua lievittäviä komponentteja sen sisältäessä puuduttavaa lidokaiinia, antibakteerista klooriheksidiiniä ja inflammaatiota alentavaa kortikosteroidia (78). Vaikeahoitoisiin, usein esiintyviin ja erittäin kivuliaisiin aftoihin on käytössä systeemisiä kortikosteroideja, joiden tehosta on ristiriitaista näyttöä (2,79,80). Viimeisen linjan hoitomuotona on käytössä systeemisesti talidomidi ja pentoksifylliini (2,82).

Probiootit ovat elimistölle hyödyllisiä eläviä bakteereja, joista on lääketieteellisesti todistettua näyttöä suolistosairauksien, kuten laktoosi-intoleranssin, antibioottiripulin ja ruoka-aineallergioiden hoidossa (83). Probioottien hyödyistä suunterveydelle on myös tehty tutkimuksia, näiden on todettu muuttavan suun mikrobiflooran koostumusta ja toimivan anti-inflammatorisesti ehkäisten kariesbakteerien kolonisaatiota, ientulehdusta ja halitoosia (84,85). Probioottisten bakteerien *L. rhamnosus* GG ja *B. lactis* BB-12 on todettu ehkäisevän ientulehdusta (86). Tiettyjen *Lactobacillus rhamnosus*, *L. casei*, *L. reuteri* ja *Bifidobacterium* -lajien on havaittu syrjäyttävän kariesbakteereita suussa ehkäisten mahdollisesti kariesta ja *Streptococcus salivarius* M18 -bakteerin on kliinisessä tutkimuksessa todettu vähentävän kariksen kehittymistä lapsilla (85,87). Probiootit voivat olla erään hypoteesin mukaan hyödyksi tulehduksellisten suolistosairauksien yhteydessä ilmaantuvien aftan kaltaisten leesioiden hoidossa (88).

Probioottien käytöstä aftan hoidossa löytyy rajoitetusti tutkimusnäyttöä. Aiheesta tehty pilottitutkimus analysoi *Lactobacillus reuteri* -probioottia sisältävien imeskelytablettien tehoa aftoihin 18:lla koehenkilöllä 90 päivän ajan, mutta tilastollisesti merkitsevää eroa lumelääkkeeseen ei ollut (89). Satunnaistettu kliininen tutkimus *Lactobacillus rhamnosus* Lcr35<sup>®</sup> -probiootin vaikutuksesta 19:llä potilaalla on myös antanut negatiivisen tuloksen tämän probiootin tehosta aftaoireisiin (90). Myös joitakin positiivisia tuloksia probiooteista aftojen hoidossa on viime vuosina raportoitu (91,92).

Viime vuonna julkaistussa tutkimuksessa *Bacillus Clausii* -probioottivalmisteen havaittiin helpottavan aftaperäistä kipua (92). Tässä tutkimuksessa toistuvista aftoista kärsivästä potilaista 20 sai kymmenen päivän ajan probioottivalmistetta aftoihin ja 20 lumelääkettä (92). Viiden päivän seurannassa probioottia saaneen ryhmän kivut olivat tilastollisesti merkitsevästi pienemmät, mutta eroa aftojen paranemisnopeudessa probioottivalmisteen ja lumehoidon välillä ei havaittu (92). Toisen tutkimuksen mukaan useaa probioottia (*Lactobacillus paracasei*, *L.rhamnosus*, *L.acidophilus* ja *Bifidobacterium lactis*) sisältävän valmisteen havaittiin vaikuttavan positiivisesti aftapotilaiden sytokiinien tuotantoon ja vähentäneen kipua (91). Näissä tutkimuksissa oli käytetty eri probiootteja ja tulokset vaihtelivat. Tämänhetkisen tiedon perusteella probioottien tehosta aftojen hoidossa ei voi vielä tehdä lopullisia johtopäätöksiä.

Tutkittavanani ollut ToothGuide® valmiste on ravintolisä, jonka vaikuttavina aineina ovat probiootit *S. salivarius* M18 BLIS > 1000 miljoonaa yksikköä, *L. rhamnosus* GG > 100 miljoonaa yksikköä sekä D3-vitamiini > 10 µg (81). Nämä bakteerit ovat osa suun normaaliflooraa ja niiden on todettu edistävän suun terveyttä. (17,84,86) ToothGuide®:a voivat kaikki hampaalliset ikäryhmät käyttää osana päivittäistä hampaiden hoitoa, ammattilaisen tekemän hampaiden puhdistuksen tai lääkekuurin jälkeen (81).

Tutkimukseni vahvuus oli sen toteutustapa, joka noudatti hyvän tieteen tekemisen periaatteita, tutkittavien ja tutkijoiden ollessa sokkoutettuna koko tutkimusprosessin ajan. Koehenkilöt jaettiin myös sattumanvaraisesti tietokoneohjelmalla eri ryhmiin. Tutkittaviin ei myöskään voitu vaikuttaa, kun nämä arvioivat käyttämiensä pureskelutablettien tehoa, sillä he täyttivät aineistoa kotioloissa. Tämä oli kuitenkin myös heikkous, sillä koehenkilöitä ei voitu valvoa eikä tiedetä, käyttivätkö he valmistetta ohjeiden mukaan. Inhimillisen erheen riski on siis kohtalaisen suuri.

Tutkimuksen suurin haaste oli koehenkilöiden mukana pitäminen koko tutkimusjakson loppuun asti ja riittävän suuren määrän rekrytointi tutkimukseen. Yli puolelta

tutkimukseen osallistuneista ei saatu kerättyä tietoja. Heidän tutkimusmateriaalinsa joko katosivat, tai niitä ei muistettu käyttää, tai aftoja ei tullut vuoden seurannan aikana. Kuitenkin vajaan kuudenkymmenen aftoja säännöllisesti saavan tutkittavan saaminen rekrytoitua tutkimukseen onnistui lähtökohtaisesti hyvin. Kuten aiemmassa katsauksessa on todettu, aftoille on olemassa altistavia etiologisia tekijöitä, mutta yksittäisten perusterveen ihmisten kohdalla ei tiedetä, millä frekvenssillä aftaepisodeja tulee (4,5). Suuremman koehenkilömäärän rekrytointi tai pidempi seuranta-aika sekä tiheämpi yhteydenpito tutkittaviin olisi todennäköisesti tuottanut suuremman määrän ainestoa. Koehenkilöt olivat pääasiassa perusterveitä nuoria korkeakouluopiskelijoita, joilla oli terveet elämäntavat, joten tutkimus on yleistettävissä populaatiotasolla. Koehenkilöiltä kerätyissä esitiedoissa aftan kivuliaisuus arvioitiin suuremmaksi, kuin kokeen aikana. Lumevaikutus tuli tutkimuksessa esille, mutta tulosta voi vääristää se, että koehenkilöt eivät kertoneet oliko heillä afta esitietoja täyttäessään vai ei. Näin ollen heidän arvionsa aftan kivuliaisuudelle saattoi perustua muistikuviiin aiemmista aftoista, mikä voi vääristää lumelääkkeen tehon voimakkuutta.

## 7 Johtopäätökset

Kirjallisuudesta löytyy vain rajoitetusti tietoa probioottien vaikutuksista aftaepisodien frekvenssiin, kestoon tai kivuliaisuuteen. Tulokset aiheesta ovat ristiriitaisia ja lisätutkimuksia tarvitaan. Tutkimukseni perusteella ToothGuide®-probiootti ei lievennä aftasta johtuvaa kipua, eikä lyhennä niiden kestoa. Kivun määrä aftan alkupäivien aikana oli suurempi ToothGuide®- kuin lumelääkeryhmässä. Lumevaikutus tuli tutkimuksessa esille, sillä vaikka molemmissa ryhmissä koehenkilöt ilmoittivat aftakivun olleen keskimäärin pienempi kokeen aikana kuin esitiedoissa ennen koetta, oli lumeryhmässä kiputuntemus arvioitu tutkimuksen alkupäivänä merkitsevästi pienemmäksi, kuin ennen lääkitystä kuvattu kipu. Tutkimukseni perusteella ToothGuide® ei vaikuttanut koehenkilöiden arvioimaan aftakipuun eikä aftaepisodin kestoon.

## 8 Sidonnaisuudet

GutGuide Oy toimitti tutkimukseen vaadittavat probiootit ja lumetabletit ja toteutti sokkoutuksen. Tutkimuksen toteuttajat tai koehenkilöt eivät saaneet minkäänlaista taloudellista korvausta tutkimuksen tekemisestä eikä GutGuide Oy vaikuttanut tutkimusasetelmaan tai -prosessiin millään tavalla.

## 9 Kiitokset

Yhtään tutkielmaa ei tehdä yksin, vaan prosessissa on aina kyse usean henkilön työpanoksesta yhteisen tavoitteen eteen. Haluaisin kiittää EHL, HLT Maria Siposta Itä-Suomen yliopistosta osallistumisesta tutkimuksen suunnittelun ja arvokkaasta avusta koehenkilöiden rekrytointiin. Kiitokset myös FM Annika Mäyrälle, joka mahdollisti tämän tutkimuksen toimimalla yhteyshenkilönä GutGuideen. Erityiskiitos HLK Emilia Vaalamolle, joka auttoi koehenkilöiden rekrytoinnissa Helsingissä ja oli mukana tutkimuksen alkutaipaleella. Viimeisenä, muttei vähäisimpänä kiitos suupatologian professori Tuula Salolle, joka ohjasi tutkielman teon ja antoi neuvoillaan arvokasta opetusta tieteellisestä kirjoittamisesta.

## Lähdeluettelo

- (1) Akintoye SO, Greenberg MS. Recurrent Aphthous Stomatitis. *Dent Clin North Am* 2014 -4;58(2):281-297.
- (2) Salo T. Afta on yleisin suun limakalvon sairaus. *Sic! Lääketietoa Fimeasta* 2016 4-.
- (3) Ahmed Al Shamadi. The Oral Epithelial Cell: An Active Player in Recurrent Aphthous Ulcers. University of Helsinki.
- (4) Jurge S, Kuffer R, Scully C, Porter S. Number VI Recurrent aphthous stomatitis. *Oral Diseases* 2006 Jan;12(1):1-21.
- (5) Greenberg MS, Pinto A. Etiology and Management of Recurrent Aphthous Stomatitis. *Curr Infect Dis Rep* 2003 Jun;5(3):194-198.
- (6) Salo T, Siponen M. Lääkäriin käsikirja. *Duodecim*; 2017:382-384
- (7) Ranganath SP, Pai A. Is Optimal Management of Recurrent Aphthous Stomatitis Possible? A Reality Check. *J Clin Diagn Res* 2016 -10;10(10):ZE08-ZE13.
- (8) Crivelli MR, Aguas S, Adler I, Quarracino C, Bazerque P. Influence of socioeconomic status on oral mucosa lesion prevalence in schoolchildren. *Community Dent Oral Epidemiol* 1988 Feb;16(1):58-60.
- (9) Epidemiologic aspects of recurrent aphthous ulcerations. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology* 1972 /03/01;33(3):400-406.
- (10) McCullough MJ, Abdel-Hafeth S, Scully C. Recurrent aphthous stomatitis revisited; clinical features, associations, and new association with infant feeding practices? *Journal of Oral Pathology & Medicine* 2007;36(10):615-620.
- (11) The inheritance of recurrent aphthous stomatitis: Observations on susceptibility. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology* 1980 /05/01;49(5):409-412.
- (12) Dudding T, Haworth S, Lind PA, Sathirapongsasuti JF, Tung JY, Mitchell R, et al. Genome wide analysis for mouth ulcers identifies associations at immune regulatory loci. *Nat Commun* 2019 03 05;;10(1):1052.
- (13) Albanidou-Farmaki E, Deligiannidis A, Markopoulos AK, Katsares V, Farmakis K, Parapanissiou E. HLA haplotypes in recurrent aphthous stomatitis: a mode of inheritance? *International Journal of Immunogenetics* 2008 Dec;35(6):427-432.
- (14) Guimarães ALS, Correia-Silva JdF, Sá ARd, Victória JMN, Diniz MG, Costa FdO, et al. Investigation of functional gene polymorphisms IL-1beta, IL-6, IL-10 and TNF-alpha in individuals with recurrent aphthous stomatitis. *Arch Oral Biol* 2007 Mar;52(3):268-272.

- (15) Wu D, Xin J, Liu J, Zhou P. The association between interleukin polymorphism and recurrent aphthous stomatitis: A meta-analysis. *Arch Oral Biol* 2018 May 22;;93:3-11.
- (16) Lewkowicz N, Lewkowicz P, Dzitko K, Kur B, Tarkowski M, Kurnatowska A, et al. Dysfunction of CD4+CD25high T regulatory cells in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Journal of Oral Pathology & Medicine* 2008;37(8):454-461.
- (17) Dewhirst FE, Chen T, Izard J, Paster BJ, Tanner ACR, Yu W, et al. The Human Oral Microbiome. *J Bacteriol* 2010 10/01/;192(19):5002-5017.
- (18) Jenkinson HF, Lamont RJ. Oral microbial communities in sickness and in health. *Trends in Microbiology* 2005 /12/01;13(12):589-595.
- (19) Hall-Stoodley L, Costerton JW, Stoodley P. Bacterial biofilms: from the Natural environment to infectious diseases. *Nature Reviews Microbiology* 2004 /02;2(2):95.
- (20) Victória JMN, Kalapothakis E, Silva, Jeane de Fátima Correia, Gomez RS. *Helicobacter pylori* DNA in recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med* 2003 Apr;32(4):219-223.
- (21) Bankvall M, Sjöberg F, Gale G, Wold A, Jontell M, Östman S. The oral microbiota of patients with recurrent aphthous stomatitis. *Journal of Oral Microbiology* 2014 Jan 1,;6(1):25739.
- (22) Birek C, Grandhi R, McNeill K, Singer D, Ficarra G, Bowden G. Detection of *Helicobacter pylori* in oral aphthous ulcers. *J Oral Pathol Med* 1999 May;28(5):197-203.
- (23) Gomes C, Gomez R, Zina L, Amaral F. Recurrent aphthous stomatitis and *Helicobacter pylori*. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2016 Mar 01,;21(2):187.
- (24) Martin DK, Nelms DC, Mackler BF, Peavy DL. Lymphoproliferative responses induced by streptococcal antigens in recurrent aphthous stomatitis and Behcet's syndrome. *Clinical Immunology and Immunopathology* 1979 June 1,;13(2):146-155.
- (25) The diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis: A consensus approach. *The Journal of the American Dental Association* 2003 /02/01;134(2):200-207.
- (26) Lehner T, Lavery E, Smith R, van der Zee R, Mizushima Y, Shinnick T. Association between the 65-kilodalton heat shock protein, *Streptococcus sanguis*, and the corresponding antibodies in Behçet's syndrome. *Infect Immun* 1991 Apr;59(4):1434-1441.
- (27) Yoshikawa K, Kotake S, Matsuda H. [Behçet's disease and streptococcal antigens]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1996 Mar;100(3):173-180.

(28) RESERVED, INSERM US14-- ALL RIGHTS. Orphanet: Behçet disease. 2012; Available at: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=GB&Expert=117](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=117). Accessed Jul 13, 2019.

(29) Chaplin DD. Overview of the Immune Response. *J Allergy Clin Immunol* 2010 - 2;125(2 Suppl 2):3.

(30) Hietanen J, Häyrinen-Immonen R, Al-Samadi A, Trokovic N, Koskenpato K, Konttinen YT. Recurrent aphthous ulcers—a Toll-like receptor–mediated disease? *Journal of Oral Pathology & Medicine* 2012 /02/01;41(2):158-164.

(31) Takumi Kawasaki, Taro Kawai. Toll-like receptor signaling pathways. *Front Immunol* 2014 -9-25;5.

(32) McClure R, Massari P. TLR-Dependent Human Mucosal Epithelial Cell Responses to Microbial Pathogens. *Front Immunol* 2014 -8-12;5.

(33) Tuula Salo ja Maria Siponen. Suun limakalvon virussairaudet. *Duodecim* 2006.

(34) Study of the viral infections and cytokines associated with recurrent aphthous ulceration. *Microbes and Infection* 2005 /04/01;7(4):635-644.

(35) Tecco S, Sciara S, Pantaleo G, Nota A, Visone A, Germani S, et al. The association between minor recurrent aphthous stomatitis (RAS), children's poor oral condition, and underlying negative psychosocial habits and attitudes towards oral hygiene. *BMC Pediatr* 2018 Apr 13;18(1):136.

(36) Effect of bedtime on recurrent aphthous stomatitis in college students. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology* 2015 /02/01;119(2):196-201.e2.

(37) Qian Du, Shenglou Ni, Yanling Fu, Sanhai Liu. Analysis of Dietary Related Factors of Recurrent Aphthous Stomatitis among College Students. *Evidence - Based Complementary and Alternative Medicine* 2018 Jan 1;2018:1-7.

(38) Cimen MYB, Kaya TI, Eskandari G, Tursten U, Ikizoglu G, Atik U. Oxidant/antioxidant status in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Clin Exp Dermatol* 2003 Nov;28(6):647-650.

(39) Piskin S, Sayan C, Durukan N, Senol M. Serum iron, ferritin, folic acid, and vitamin B12 levels in recurrent aphthous stomatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002 Jan;16(1):66-67.

(40) Ozler GS. Zinc deficiency in patients with recurrent aphthous stomatitis: a pilot study. *J Laryngol Otol* 2014 Jun;128(6):531-533.

(41) Yıldırım N, Özalp Ö, Şatır S, Altay MA, Sindel A. Recurrent Aphthous Stomatitis as a Result of Zinc Deficiency. *Oral Health Prev Dent* 2019 Jul 02;1-4.



- (42) Volkov I, Rudoy I, Freud T, Sardal G, Naimer S, Peleg R, et al. Effectiveness of Vitamin B12 in Treating Recurrent Aphthous Stomatitis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Journal of the American Board of Family Medicine : JABFM* 2009 Jan;22(1):9-16.
- (43) Keenan AV, Spivakovksy S. Stress associated with onset of recurrent aphthous stomatitis. *Evid Based Dent* 2013 Mar;14(1):25.
- (44) Gallo CdB, Mimura MAM, Sugaya NN. Psychological stress and recurrent aphthous stomatitis. *Clinics (Sao Paulo)* 2009;64(7):645-648.
- (45) Gavic L, Cigic L, Biocina Lukenda D, Gruden V, Gruden Pokupec JS. The role of anxiety, depression, and psychological stress on the clinical status of recurrent aphthous stomatitis and oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 2014 Jul;43(6):410-417.
- (46) Wray D, Graykowski EA, Notkins AL. Role of mucosal injury in initiating recurrent aphthous stomatitis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981 -12-12;283(6306):1569-1570.
- (47) Aphthous stomatitis (canker sores): A consequence of high oral submucosal viscosity (the role of extracellular matrix and the possible role of lectins). *Medical Hypotheses* 1991 /12/01;36(4):341-344.
- (48) Espinoza I, Rojas R, Aranda W, Gamonal J. Prevalence of oral mucosal lesions in elderly people in Santiago, Chile. *J Oral Pathol Med* 2003 Nov;32(10):571-575.
- (49) Chahine L, Sempson N, Wagoner C. The effect of sodium lauryl sulfate on recurrent aphthous ulcers: a clinical study. *Compend Contin Educ Dent* 1997 Dec;18(12):1238-1240.
- (50) Shim YJ, Choi J-, Ahn H-, Kwon J-. Effect of sodium lauryl sulfate on recurrent aphthous stomatitis: a randomized controlled clinical trial. *Oral Dis* 2012 Oct;18(7):655-660.
- (51) Tüzün B, Wolf R, Tüzün Y, Serdaroğlu S. Recurrent aphthous stomatitis and smoking. *International Journal of Dermatology* ;39(5):358-360.
- (52) Chellemi SJ, Olson DL, Shapiro S. The association between smoking and aphthous ulcers: A preliminary report. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology* 1970 June 1,;29(6):832-836.
- (53) Sallay K, Bánóczy J. Remarks on the possibilities of the simultaneous occurrence of hyperkeratosis of the mucous membranes and recurrent aphthae: I. Clinical investigations. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology* 1968 February 1,;25(2):171-175.
- (54) Occurrence of recurrent aphthous stomatitis only on lining mucosa and its relationship to smoking – A possible hypothesis. *Medical Hypotheses* 2011 /08/01;77(2):185-187.

- (55) Arnson Y, Shoenfeld Y, Amital H. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. *J Autoimmun* 2010 May;34(3):258.
- (56) Ouyang Y, Virasch N, Hao P, Aubrey MT, Mukerjee N, Bierer BE, et al. Suppression of human IL-1beta, IL-2, IFN-gamma, and TNF-alpha production by cigarette smoke extracts. *J Allergy Clin Immunol* 2000 Aug;106(2):280-287.
- (57) Terveyshaitat - Alkoholi, tupakka ja riippuvuudet - THL. Available at: <http://thl.fi/fi/web/alkoholi-tupakka-ja-riippuvuudet/tupakka/tupakka-ja-terveys/terveyshaitat>. Accessed Jul 6, 2019.
- (58) Altenburg A, El-Haj N, Micheli C, Puttkammer M, Abdel-Naser MB, Zouboulis CC. The Treatment of Chronic Recurrent Oral Aphthous Ulcers. *Deutsches Arzteblatt international* 2014 Oct 3;;111(40):665-673.
- (59) Duodecim KO. Aftat. Available at: [http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p\\_artikkeli=tvo00007](http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=tvo00007). Accessed Jul 28, 2019.
- (60) Sharma R, Pallagatti S, Aggarwal A, Sheikh S, Singh R, Gupta D. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial on Clinical Efficacy of Topical Agents in Reducing Pain and Frequency of Recurrent Aphthous Ulcers. *The open dentistry journal* 2018;12(1):700-713.
- (61) Kapoor P, Sachdeva S, Sachdeva S. TOPICAL HYALURONIC ACID IN THE MANAGEMENT OF ORAL ULCERS. *Indian J Dermatol* 2011;56(3):300-302.
- (62) Dalessandri D, Zotti F, Laffranchi L, Migliorati M, Isola G, Bonetti S, et al. Treatment of recurrent aphthous stomatitis (RAS; aphthae; canker sores) with a barrier forming mouth rinse or topical gel formulation containing hyaluronic acid: a retrospective clinical study. *BMC Oral Health* 2019 Jul 16;;19(1):153.
- (63) Lee JH, Jung JY, Bang D. The efficacy of topical 0.2% hyaluronic acid gel on recurrent oral ulcers: comparison between recurrent aphthous ulcers and the oral ulcers of Behçet's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008 May;22(5):590-595.
- (64) Altenburg A, Abdel-Naser MB, Seeber H, Abdallah M, Zouboulis CC. Practical aspects of management of recurrent aphthous stomatitis. 2007; Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1468-3083.2007.02393.x>. Accessed Jul 28, 2019.
- (65) Yang H, Wang W, Romano KA, Gu M, Sanidad KZ, Kim D, et al. A common antimicrobial additive increases colonic inflammation and colitis-associated colon tumorigenesis in mice. *Science translational medicine* 2018 May 30;;10(443):eaan4116.
- (66) Hammaslääkäriliiton suositukset. Available at: <https://www.hammaslaakariliitto.fi/fi/suosituksset>. Accessed Jul 28, 2019.

- (67) Ship JA, Chavez EM, Doerr PA, Henson BS, Sarmadi M. Recurrent aphthous stomatitis. *Quintessence Int* 2000 Feb;31(2):95-112.
- (68) Porter SR, Scully CBE C. Aphthous ulcers (recurrent). *BMJ Clin Evid* 2007 -6-01;2007.
- (69) Tarakji B, Gazal G, Al-Maweri SA, Azzeghaiby SN, Alaizari N. Guideline for the Diagnosis and Treatment of Recurrent Aphthous Stomatitis for Dental Practitioners. *J Int Oral Health* 2015 -5;7(5):74-80.
- (70) Rhodus NL, Bereuter J. An evaluation of a chemical cautery agent and an anti-inflammatory ointment for the treatment of recurrent aphthous stomatitis: a pilot study. *Quintessence Int* 1998 Dec;29(12):769-773.
- (71) Lauritano D, Petruzzi M, Nardi GM, Carinci F, Minervini G, Di Stasio D, et al. SINGLE APPLICATION OF A DESSICATING AGENT IN THE TREATMENT OF RECURRENT APHTHOUS STOMATITIS. *J Biol Regul Homeost Agents* 2015 Jul-Sep;29(3 Suppl 1):59-66.
- (72) Alidaee MR, Taheri A, Mansoori P, Ghodsi SZ. Silver nitrate cautery in aphthous stomatitis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2005 Sep;153(3):521-525.
- (73) Soylu Özler G. Silver nitrate cauterization: a treatment option for aphthous stomatitis. *J Craniomaxillofac Surg* 2014 Jul;42(5):281.
- (74) Erityislupaa edellyttävät lääkevalmisteet. Available at: [https://www.fimea.fi/laaketurvallisuus\\_ja\\_tieto/erityisluvut/erityisluvalliset\\_laakevalmisteet](https://www.fimea.fi/laaketurvallisuus_ja_tieto/erityisluvut/erityisluvalliset_laakevalmisteet). Accessed 2.1., 2020.
- (75) Coudert AE, Ostertag A, Baaroun V, Artaud C, Ifi-Naulin C, Druo J, et al. Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of topical 2 % lidocaine for the prevention and treatment of oral mucosal pain in children. *Clin Oral Investig* 2014 May;18(4):1189-1194.
- (76) Descroix V, Coudert AE, Vigé A, Durand J, Toupenay S, Molla M, et al. Efficacy of topical 1% lidocaine in the symptomatic treatment of pain associated with oral mucosal trauma or minor oral aphthous ulcer: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, single-dose study. *J Orofac Pain* 2011;25(4):327-332.
- (77) Välimaa H. SUUN LIMAKALVOJEN lääkehoidot. *Sic! Lääketietoa Fimeasta*;2(2/2015):51-54.
- (78) Asiantuntijalähde: Suupatologian professori Tuula Salo, Helsingin yliopisto. Nelosgeelin käyttö aftan hoidossa. Konsultoitu 1/2020.
- (79) Meurman JH. 1 16 Lääkkeet suusairauksien hoidon apuna. Available at: <http://urn.fi/URN:NBN:fi-fe2016042110375>. Accessed 2.1., 2020.

- (80) Brocklehurst P, Tickle M, Glennly A, Lewis MA, Pemberton MN, Taylor J, et al. Systemic interventions for recurrent aphthous stomatitis (mouth ulcers). Cochrane Database Syst Rev 2012 Sep 12,(9):CD005411.
- (81) TOOTHGUIDE AIKUISET JA LAPSET -maitohappobakteeri- ja D3-vitamiinivalmiste. Available at: <https://gutguide.com/kauppa/maitohappobakteerit-hampaille/toothguide-aikuiset-maitohappobakteeri-ja-d3-vitamiinivalmiste/>. Accessed Jan 3, 2020.
- (82) Mimura MAM, Hirota SK, Sugaya NN, Sanches Jr JA, Migliari DA. Systemic treatment in severe cases of recurrent aphthous stomatitis: an open trial. Clinics 2009 Mar 1,;64(3):193-198.
- (83) Kechagia M, Basoulis D, Konstantopoulou S, Dimitriadi D, Gyftopoulou K, Skarmoutsou N, et al. Health Benefits of Probiotics: A Review. ISRN Nutr 2013 -1-2;2013.
- (84) Allaker R, Stephen A. Use of Probiotics and Oral Health. Curr Oral Health Rep 2017 Dec;4(4):309-318.
- (85) Meurman JH, Stamatova I. Probiotics: contributions to oral health. Oral Diseases 2007;13(5):443-451.
- (86) Aino Toiviainen. Probiotics and oral health: In vitro and clinical studies Annales Universitatis Turkuensis, Sarja – Ser. D, Medica-Odontologica; 2015.
- (87) Di Pierro F, Zanvit A, Nobili P, Risso P, Fornaini C. Cariogram outcome after 90 days of oral treatment with Streptococcus salivarius M18 in children at high risk for dental caries: results of a randomized, controlled study. Clin Cosmet Investig Dent 2015 -10-03;7:107-113.
- (88) Cappello F, Rappa F, Canepa F, Carini F, Mazzola M, Tomasello G, et al. Probiotics Can Cure Oral Aphthous-Like Ulcers in Inflammatory Bowel Disease Patients: A Review of the Literature and a Working Hypothesis. Int J Mol Sci 2019 -10-11;20(20).
- (89) Pedersen AML, Bukkehave KH, Bennett EP, Twetman S. Effect of Lozenges Containing Lactobacillus reuteri on the Severity of Recurrent Aphthous Ulcers: a Pilot Study. Probiotics Antimicrob Proteins 2019 Aug 13,.
- (90) Dugourd P-, Martin H, Fontas E, Velin M, Montaudié H, Lacour JP, et al. Probiotics for recurrent idiopathic aphthous stomatitis in adults: a placebo-controlled randomized trial. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 2020 /02/16.
- (91) Mimura MAM, Borra RC, Hirata CHW, Penido NdO. Immune response of patients with recurrent aphthous stomatitis challenged with a symbiotic. Journal of Oral Pathology & Medicine 2017 /10/01;46(9):821-828.

(92) Nirmala M, Smitha SG, Kamath GJ. A Study to Assess The Efficacy of Local Application of Oral Probiotic in Treating Recurrent Aphthous Ulcer and Oral Candidiasis. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg 2019 /10/01;71(1):113-117.

## Liite 1

**Suostumus osallistua tutkimukseen:****Maitohappobakteerivalmisteen vaikutus aftan omahoidossa**

**Suostun vapaaehtoisesti osallistumaan tutkimukseen**, jonka tarkoituksena on selvittää **ToothGuide<sup>R</sup>**-maitohappobakteerivalmisteen vaikutusta aftan paranemiseen. Tätä varten saan tutkittavaa valmistetta, jota käytän omatoimisesti saamieni ohjeiden mukaan. Olen saanut tutkimuksesta riittävästi tietoa suullisesti ja kirjallisesti, ja minulla on ollut mahdollisuus kysyä epäselväksi jääneet asiat. Olen saanut riittävän perusteellisesti harkita osallistumistani tutkimukseen. Minulle on annettu riittävä selvitys omista oikeuksistani, tutkimuksen tarkoituksesta, luonteesta ja siinä käytettävistä menetelmistä ja mahdollisista riskeistä.

**Tiedän, että voin luopua tutkimuksesta koska tahansa syytä ilmoittamatta.** Mahdollinen peruutus ei vaikuta saamaani kohteluun, asemaani tai oikeuteeni saada hoitoa nyt tai vastaisuudessa.

**Minusta kerättäviä tietoja saa tarvittavilta osin käyttää hyväksi nyt tehtävässä tutkimuksessa.** Minulle on selvitetty, että minusta kerättäviä tietoja käsitellään luottamuksellisina ja siten, ettei niistä voi suoraan tunnistaa henkilöllisyyttäni. Tutkijoita sitoo vaitiolovelvollisuus eikä sellaisia tutkimuksen aikana kerättyjä tietoja, joista ilmenee tutkittavan henkilöllisyys, luovuteta eteenpäin.

Paikkakunta \_\_\_\_\_ Pv: \_\_\_\_/\_\_\_\_/20\_\_\_\_  
/\_\_\_\_/20\_\_\_\_

Paikkakunta: \_\_\_\_\_ Pv:

Tutkittavan allekirjoitus:  
allekirjoitus:

Suostumuksen vastaanottajan

\_\_\_\_\_

Nimen selvennys:

Nimen selvennys:

\_\_\_\_\_

## Maitohappobakteerivalmisteen vaikutus aftan omahoidossa

### Tutkittavan ohjeet

Yleistä: Tervetuloa mukaan tutkimukseen, jonka tarkoituksena on selvittää suomalaisen yrityksen maitohappobakteerituotteen *ToothGuide<sup>R</sup>* vaikutusta aftojen hoitoon. Tuote sisältää terveen suun mikrobistoon kuuluvia *Streptococcus salivarius* M18- maitohappobakteereita. Tuotteen on todettu vaikuttavan suun mikrobistoon ja syrjäyttävän ei-toivottuja plakkia muodostavia ja ientulehduksia aiheuttavia bakteerilajeja. Vaikutusmekanismit ovat tunnettuja ja muutos näkyy mikrobistossa 2-4 viikon kuluessa. *ToothGuide<sup>R</sup>* on apteekeissa myynnissä, mutta sen vaikutusta aftojen syntyyn tai niiden paranemisnopeuteen ei ole tutkittu.

Tutkimukseen rekrytoidaan perusterveitä, vapaaehtoista, iältään 18-35-vuotiaita henkilöitä. Tutkimusta varten koehenkilöille annetaan ilmaiseksi purkillinen (30 kpl) tabletteja, jotka voivat olla joko *ToothGuidea* tai lumelääkettä eli placeboa. Tutkimuksen aikana koehenkilöt eivätkä tabletteja jakavat tutkijat tiedä kumpaa valmistetta tutkittaville annetaan, eli kyseessä on ns. kaksoissokkotutkimus. Vasta koejakson loputtua avataan koodit, joiden perusteella saadaan tietää mitä valmistetta kukin koehenkilö on saanut. Sekä tutkittavat *ToothGuide<sup>R</sup>*-tabletit että lumelääketabletit on valmistanut suomalainen terveysalan yritys GutGuide.

**Tablettipurkin** lisäksi tutkittavat saavat täytettäväkseen **esitietokaavakkeen** ja kivun määrää mittaavan nk. **VAS-kuvaajakaavakkeen** osana tutkimusta.

Toteutus: Saatuasi valmistepurkin, **säilytä sitä helposti saatavilla** esim. kylpyhuoneen kaapissa ja **VAS- kipuasteikkoa** siten, että voit **päivittäin täyttää** sitä, kun alat tuntea **ensimmäiset aftaoireet**. Kun saat aftan oireet, aloita valmisteen käyttäminen seuraavien ohjeiden mukaan:

1. **Pureskele yksi tabletti kahdesti päivässä** (aamulla ja illalla) hammaspesun jälkeen.
2. Jatka valmisteen käyttämistä kunnes **aftaan liittyvät kipuoireet ovat kokonaan kadonneet**.
3. Merkitse **jokaisena aamuna ja iltana aftan aiheuttamat kiputuntemukset VAS-asteikolle** siihen asti kunnes oireet ovat täysin kadonneet. **Ympyröi ensimmäinen täysin oireeton päivä VAS-asteikkoon**.
4. Mikäli aftoja esiintyy yhtaikaa useampia, kirjoita VAS-asteikolle niiden lukumäärä ja odota että niistä jokainen on oireeton ja ympyröi vasta tämä päivä kipuasteikolle
5. Tutkimus kestää noin 12kk, jonka jälkeen kipuasteikot ja ylijääneet valmistetabletit kerätään pois. **Älä hävitä ylimääräisiä tabletteja, vaan säilytä niitä, kunnes ne kerätään pois.**

Mikäli sinulla on kysyttävää tai epäselvyyksiä tutkimuksen kulusta, voit aina ottaa yhteyttä.

### Yhteystiedot:

**Tuula Salo**, professori, Hammaslääketieteellinen patologia

puh: [REDACTED]

sähköposti: [REDACTED]

**Osmo Lintervo**, hammaslääketieteen kandidaatti:

puh: [REDACTED]

sähköposti: [REDACTED]

**Emilia Vaalamo**, hammaslääketieteen kandidaatti:

puh: [REDACTED]

sähköposti: [REDACTED]

## Liite 2

Nimi					
Ikä		Sukupuoli	Nainen <input type="checkbox"/>	Mies <input type="checkbox"/>	Muu /en halua kertoa <input type="checkbox"/>
Purkki	A <input type="checkbox"/>		B <input type="checkbox"/>		
<b>A. Elintavat ja suunhoidon tottumukset</b>					
1. Ruokavalio	Sekaruoka <input type="checkbox"/>	Kasvisruoka <input type="checkbox"/>	Gluteeniton <input type="checkbox"/>	Muu, mikä?	
2. Kuinka usein ruokaillet päivässä?	1-3 kertaa <input type="checkbox"/>		3-5 kertaa <input type="checkbox"/>		6 kertaa tai useammin <input type="checkbox"/>
3. Kuinka usein käytät alkoholia?	En lainkaan <input type="checkbox"/>	1x/kk tai harvemmin <input type="checkbox"/>	2-4x / kk <input type="checkbox"/>	2-3x / vko <input type="checkbox"/>	4x / vko tai enemmän <input type="checkbox"/>
4. Kuinka paljon alkoholia yleensä käytät kerralla?	1-2 annosta <input type="checkbox"/>	3-4 annosta <input type="checkbox"/>	5-6 annosta <input type="checkbox"/>	7-9 annosta <input type="checkbox"/>	10 annosta tai enemmän <input type="checkbox"/>
5. Tupakoitko?	En tupakoi lainkaan <input type="checkbox"/>		Tupakoin satunnaisesti <input type="checkbox"/>		Tupakoin päivittäin <input type="checkbox"/>
6. Käytätkö nuuskaa?	En nuuskaa lainkaan <input type="checkbox"/>		Nuuskaan satunnaisesti <input type="checkbox"/>		Nuuskaan päivittäin <input type="checkbox"/>
7. Kuinka usein harjaat hampaasi?	Harvemmin kuin kerran päivässä <input type="checkbox"/>	Kerran päivässä <input type="checkbox"/>	Kahdesti päivässä <input type="checkbox"/>	Kolmesti päivässä tai useammin <input type="checkbox"/>	
8. Millaista hammastahnaa käytät?	Fluoritahnaa, joka sisältää natriumlauryylisulfaattia* <input type="checkbox"/>		Fluoritahnaa, joka ei sisällä natriumlauryylisulfaattia* <input type="checkbox"/>		Fluoritonta hammastahnaa <input type="checkbox"/>
9. Käytätkö suuvesiä?	En käytä <input type="checkbox"/>			Käytän <input type="checkbox"/>	
9.1 Mikäli vastasit "käytän" millaista suuvettä käytät?	Alkoholillista, sisältää kloriheksidiiniä* <input type="checkbox"/>	Alkoholitonta, sisältää kloriheksidiiniä <input type="checkbox"/>	Alkoholillista, ei sisällä kloriheksidiiniä <input type="checkbox"/>	Alkoholitonta, ei sisällä kloriheksidiiniä <input type="checkbox"/>	
<b>B. Terveys, allergiat ja lääkkeet</b>			<b>Kyllä</b>	<b>Ei</b>	<b>Lisätietoja</b>
10. Onko sinulla pitkäaikaissairauksia? Mitä?					
11. Onko sinulla allergioita? Mitä? _____					
12. Onko sinulla jokin säännöllinen lääkitys? Mikä? _____					
13. Onko sinulla ollut antibioottikuureja viimeisen 6kk aikana?					
14. Käytätkö ravintolisiä, vitamiineja, tai luontaistuotteita? Mitä? _____					



C. Suunterveys				
15. Esiintyykö sinulla kuinka usein ientulehduksia?	Ei juuri koskaan <input type="checkbox"/>	1-2x vuodessa <input type="checkbox"/>	3-6x vuodessa <input type="checkbox"/>	useammin <input type="checkbox"/>
16. Kertyykö sinulle helposti plakkaa?	Kyllä <input type="checkbox"/>		Ei <input type="checkbox"/>	
17. Onko sinulla hammaskiveä?	Kyllä <input type="checkbox"/>		Ei <input type="checkbox"/>	
18. Kuinka monta paikattavaa / paikattua reikää sinulla on ollut elämäsi aikana?	Ei yhtään <input type="checkbox"/>	1-3 <input type="checkbox"/>	3-5 <input type="checkbox"/>	yli 5 <input type="checkbox"/>

D. Aftat										
19. Kuinka usein sinulla on afta?	6 kertaa vuodessa tai useammin <input type="checkbox"/>		4-5 kertaa vuodessa <input type="checkbox"/>		2-4 kertaa vuodessa <input type="checkbox"/>		Kerran vuodessa tai harvemmin <input type="checkbox"/>			
20. Kuinka nopeasti aftat sinulla yleensä paranevat?	alle 7 vrk <input type="checkbox"/>	7-10 vrk <input type="checkbox"/>	10-14 vrk <input type="checkbox"/>	14-20 vrk <input type="checkbox"/>	yli 20 vrk <input type="checkbox"/>					
21. Kuinka kivuliaita aftat sinulla yleensä ovat pahimmillaan? 1= Ei lainkaan kivuliaita 10= Erittäin kivuliaita										
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
22. Kuinka suuria aftasi tavallisesti ovat?					Alle 1cm <input type="checkbox"/>			Yli 1cm <input type="checkbox"/>		
23. Kuinka monta aftaa sinulla tavallisesti on samanaikaisesti? _____kpl										
24. Missä aftat yleensä sinulla sijaitsevat? Voit valita ja kirjoittaa useamman kohdan Muualla, missä? _____ _____					Kielessä <input type="checkbox"/>		Poskessa <input type="checkbox"/>		Huulessa <input type="checkbox"/>	Ienharjanteella, liikkuvan limakalvon alueella <input type="checkbox"/>
25. Mitä hoitoja olet aiemmin kokeillut aftoihin? Muita, mitä? _____ _____					Aftab <input type="checkbox"/>		Bepanthen tabletit <input type="checkbox"/>		Oral Medic <input type="checkbox"/>	Afta Clear (suihke, geeli tai suuvesi) <input type="checkbox"/>
26. Kirjoita mikä tuote on mielestäsi ollut tehokkain? _____ _____					Klorheksidiini** <input type="checkbox"/>		Aftex Alocrail (suuvesi, spray, geeli) <input type="checkbox"/>			

\*Natriumlauryylisulfaatti on hammastahnaa vaahtouttava ainesosa, joka merkitään ainesosaluetteloon "Sodium Lauryl Sulphate".

\*\*Klooriheksidiini on suuta desinfioiva aine, jota on mm. Corsodyl, Curasept, Paroex ja SB12 – suuvesissä

## Liite 3

Tutkittavan nimi: \_\_\_\_\_

Tablettipurkki A vai B (ympyröi)

Kun olet aloittanut tutkimukseen liittyvien tuotteiden käytön sinun tulisi täyttää tämä **VAS- kipuasteikko kahdesti päivässä** (aamulla pian heräämisen jälkeen ja illalla ennen nukkumaan menoa)

Ympyröi kunakin päivänä **se numero, joka vastaa parhaiten aftaperäisiä kiputuntemuksiasi**.

Merkitse kuinka monta aftaa sinulla on: \_\_\_\_\_

Asteikolla 0 tarkoittaa ”ei kipua” ja 10 tarkoittaa ”pahinta mahdollista kuviteltavissa olevaa kipua”.

### 1. Päivä

Aamu

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Ilta

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

### 2. Päivä

Aamu

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Ilta

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

### 3. Päivä

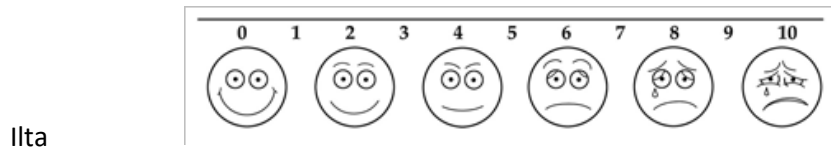
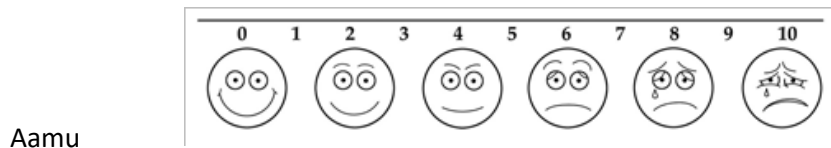
Aamu

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

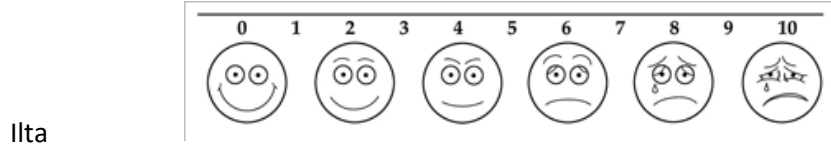
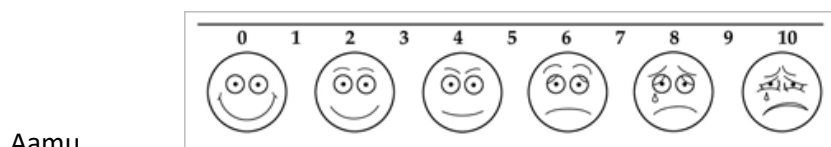
Ilta

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

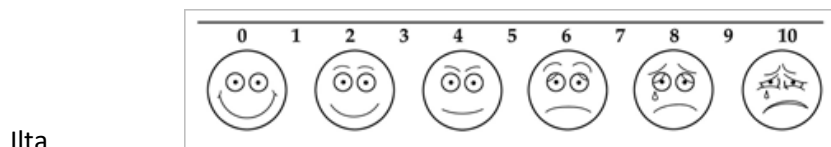
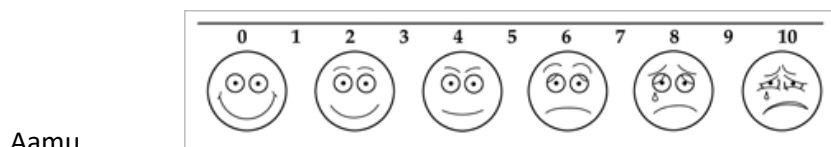
**4. Päivä**



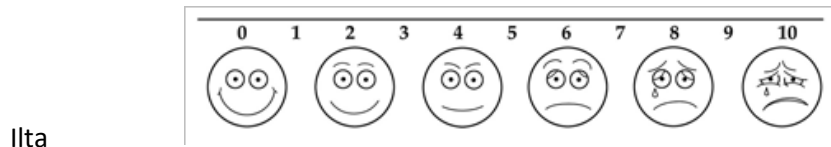
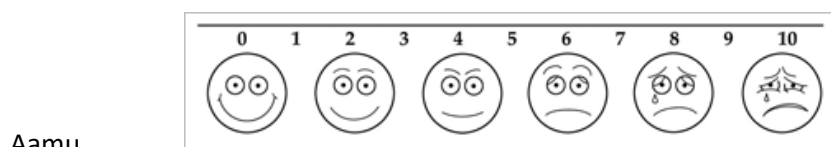
**5. Päivä**



**6. Päivä**



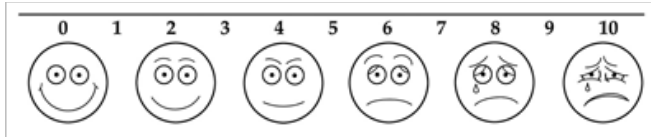
**7. Päivä**



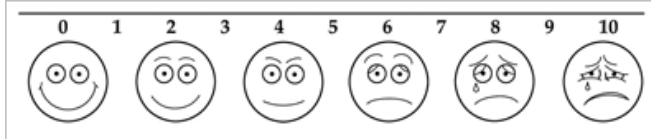
Tutkittavan nimi: \_\_\_\_\_

### 8. Päivä

Aamu

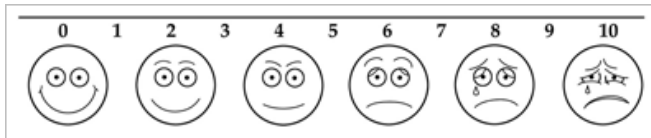


Ilta

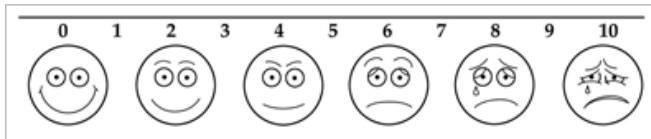


### 9. Päivä

Aamu

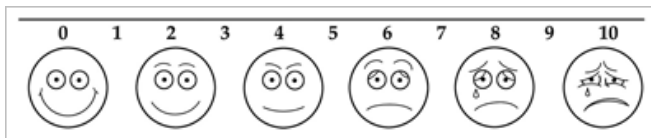


Ilta

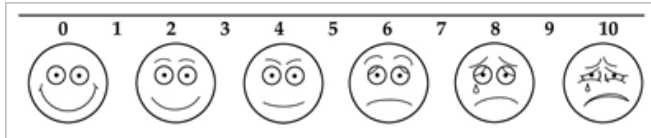


### 10. Päivä

Aamu

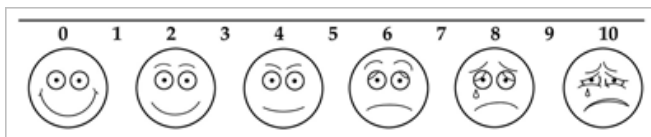


Ilta

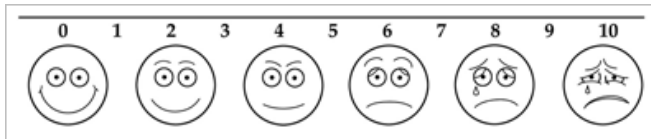


### 11. Päivä

Aamu

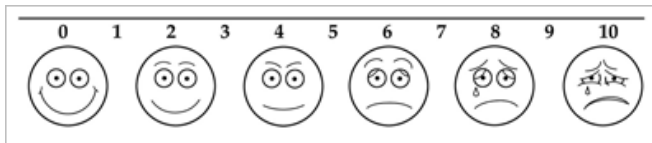


Ilta

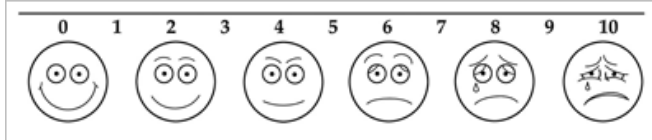


**12. Päivä**

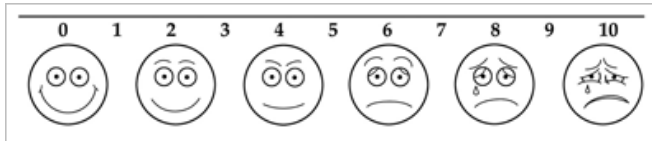
Aamu



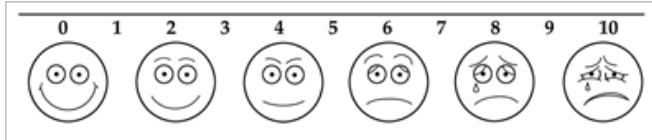
Ilta

**13. Päivä**

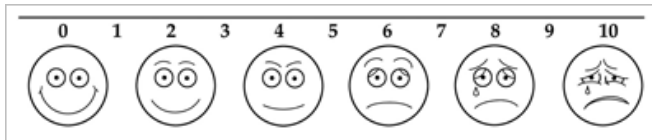
Aamu



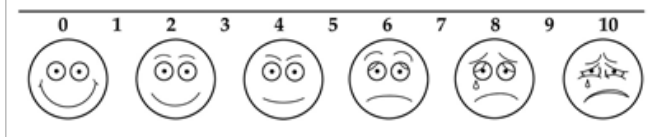
Ilta

**14. Päivä**

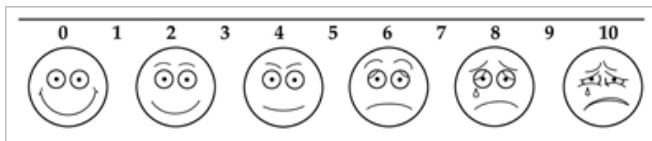
Aamu



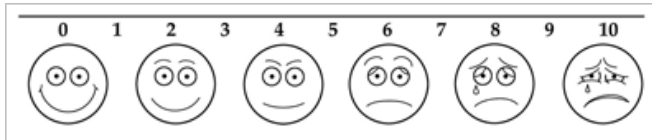
Ilta

**15. Päivä**

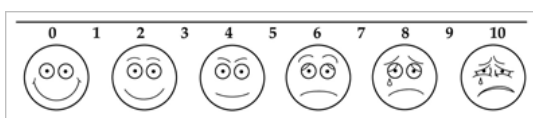
Aamu



Ilta

**16. Päivä**

Aamu



Ilta

