



Sylkirauhasten vajaatoiminta (objektiivinen näyttö vähentyneestä syljenerityksestä) ja kserostomia (subjektiivinen suun kuivumisen tunne) ovat yleisiä vaivoja. Potilailla, joilla on sylkirauhasten vajaatoiminta ja muuttunut syljen koostumus, on suurentunut riski saada karies tai suun sieni-infektio tai kärsiä suun limakalvomuutoksista, nielemisongelmista ja makuaistin heikentymisestä tai sen muutoksista.

Tärkein kserostomian ja sylkirauhasten vajaatoiminnan syy on syljenerityksen hermostollista säätelyä häiritsevien lääkkeiden käyttö. Pään ja kaulan alueen syövän sädehoito johtaa usein pysyvään ja vakavaan kserostomiaan ja sylkirauhasten vajaatoimintaan, mikä johtuu säteilylle altistuneen sylkirauhaskudoksen tuhoutumisesta. Sjögrenin oireyhtymä, eksokriinisiin rauhasiin vaikuttava autoimmuunitauti, aiheuttaa pysyvää kserostomiaa ja hyposalivaatiota sylkirauhasten immuunivälitteisten rakennemuutosten takia. Ikääntyminen voi myös olla yhteydessä sylkirauhasten rakenteellisiin muutoksiin, jotka voivat vaikuttaa syljen toimintaan.

Artikkelissa tarkastellaan sylkirauhasten vajaatoiminnan, yleisten sylkirauhassairauksien (mukoseeile ja sylkikivi) ja sylkirauhaskasvainten etiopatogeneesiä, klinisiä manifestatioita, diagnosointia ja hoitoa.

## Sylkirauhasiin ja niiden toimintaan vaikuttavat sairaudet

Anne Marie Lynge Pedersen, Kathrine Skarstein, Hülya Çevik-Aras, Arja M. Kullaa, Hanna Laine, Janicke Liaen Jensen

Suun kuivuus on yleinen vaiva, ja sitä esiintyy erityisesti iäkkäillä ihmisillä. Suun kuivuuden ja siihen liittyvän heikentyneen suunterveyden aiheuttama taakka terveydenhuollolle todennäköisesti kasvaa merkittävästi tulevaisuudessa. Väestö, jolla on vielä hampaat, ikääntyy, ja sen suhteellinen määrä kasvaa jatkuvasti. Ikääntyneet ihmiset käyttävät myös useiden lääkkeiden yhdistelmiä, ja systeemiset sairaudet, joita hoidetaan uusilla lääkkeillä, joilla voi olla tuntemattomia haittavaikutuksia, lisääntyvät myös. Koko terveydenhuoltohenkilöstön tulisi siksi ihannetapauksessa kiinnittää enemmän huomiota potilasiin, jotka valittavat suun kuivuutta.

Sylkirauhasten toimintahäiriö tarkoittaa mitä tahansa määrällistä ja/tai laadullista muutosta syljen erityksessä. Sylkirauhasten vajaatoiminta on ylivoimaisesti yleisin toimintahäiriötyyppi, ja

siihen liittyy yleensä muutoksia syljen koostumuksessa. Termi hyposalivaatio perustuu syljenerityksen objektiivisiin mittauksiin (sialometria) ja viittaa tilaan, jossa stimuloimaton syljen kokonaiseritysnopeus on  $\leq 0,1$  ml/min ja/tai pureskelun stimuloima syljen kokonaiseritysnopeus on  $\leq 0,7$  ml/min. Kserostomia, suun kuivuuden subjektiivinen tuntemus, liittyy usein sylkirauhasten vajaatoimintaan (1). Kserostomiaa voi kuitenkin esiintyä myös potilailla, joiden syljeneritys on normaali. Lisäksi potilailla, joilla on voimakkaasti heikentynyt syljeneritys, ei aina ilmene kserostomiaa, mutta heillä voi olla klinisiä hyposalivaation oireita, kuten suurentunut kariesaktiivisuus. Terapeuttiset lähestymistavat ovat siksi usein erilaisia näiden kahden tilan osalta. Potilailla, joilla on kohtalaisesti heikentynyt syljeneritys (ei hyposalivaatio), sylkirauhasten stimulointi purukumilla ja sokerittomilla

Taulukko 1. Jatkuvan hyposalivaation seurauksia (1).

Suuoireet	Kliiniset oireet	Muut manifestaatiot
Suun kuivuus ja arkuus Tahmainen tuntemus (hampaat tarttuvat suun limakalvoon) Janon tunne, usein tapahtuva nesteen siemäily Polttava tunne suussa Puheen vaikeus Nielemisvaikeus (dysfagia) Heikentynyt pureskelutoiminto Vaikeudet irrotettavien proteesien käytössä Makuuain häiriöt (dysgeusia tai hypogeusia)	Ruoan ja hammasplakin tarttuminen hampaiden pintoihin Suurentunut kariesaktiivisuus (kervikaaliset ja inkisaalivauriot) Kuiva huulipunaraja, halkeilevat huulet Atrofinen, kuiva ja punainen suun limakalvo Rihmanystyjen atrofia Kielen dorsaalipinta lobuloitunut tai halkeillut Limakalvohaavaumia Proteesistomatiitti Suun sieni-infektio, angulaarinen keiliitti Makukynnyksen heikentyminen Hampaiden eroosio Halitoosi	Nielutulehdus, kurkunpään tulehdus Ruokatorven tulehdus ja motiliteettihäiriö Refluksitauti, närästys ja pahoinvointi Aliravitsemus, ummetus, laihtuminen Ruokavaliomuutos, esim. kuivien, mausteisten ruokien välttely Heikentynyt elämänlaatu Masennus

## Kliininen merkitys

Kserostomia ja sylkirauhasen toimintahäiriöt ovat monimutkaisia tiloja, jotka yleistyvät, kun väestö ikääntyy. On tärkeää, että hammaslääkärit tunnistavat kserostomian ja sen syyt ja hoitavat sitä asianmukaisesti. On myös tärkeää, että hammaslääkärit ovat tietoisia muista sylkirauhasiin liittyvistä muutoksista, kuten mukoseelesta ja sylkikivitaudista, koska ne ovat suhteellisen yleisiä.

Pohjoismainen teema 2024: Suulääketiede

jaavat suun limakalvoa ja suojaavat sitä hampaiden kuluttavalta vaikutukselta, kun taas syljen puskurijärjestelmät ja suolat suojaavat hampaita karieselta. Sylki sisältää myös antimikrobisia tekijöitä, ja neste auttaa suun huuhtelamisessa. Pysyvä hyposalivaatio johtaa syystä riippumatta usein voimakkaaseen suun kuivuuteen, kariekseen, limakalvotulehduksiin ja kipuun, jotka kaikki voivat aiheuttaa pureskelu-, nielemis- ja syömisvaikeuksia. Kaiken kaikkiaan ongelmat voivat johtaa aliravitsemukseen, painonlaskuun ja elämänlaadun heikkeneemiseen (1–3). Taulukossa 1 esitetään hyposalivaation seuraukset.

## Lääkkeiden aiheuttama kserostomia ja sylkirauhasten vajaatoiminta

Kserostomia on kolmanneksi yleisin lääkkeiden haittavaikutus (4). World Workshop on Oral Medicine VI -kokouksen tekemässä systemaattisessa katsauksessa löytyi 94 Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) -luokitusjärjestelmän toisen tason luokitukseen kuuluvaa lääkkeiden alaryhmää, jotka olivat yhteydessä sylkirauhasten vajaatoimintaan (5). Niihin sisältyy neurologisiin tauteihin tarkoitettuja lääkkeitä (esimerkiksi psykolepteja, psykoanalepteja, epilepsialääkkeitä ja keskushermostoon

vaikuttavia analgeetteja), antiemeettejä, verenpainelääkkeitä, inkontinenssilääkkeitä, systeemisesti käytettäviä antihistamiineja, ahtauttavien hengityselinsairauksien hoitoon käytettäviä lääkkeitä ja silmäsairauksien lääkkeitä (taulukko 2, verkkomateriaali). Lääkkeisiin, jotka aiheuttavat kserostomiaa ja/tai hyposalivaatiota, lukeutuvat masennuslääkkeet, psykoosilääkkeet, antikolinergit, verenpainelääkkeet, antihistamiinit ja sedatiivit (4). Useat lääkkeet aiheuttavat kserostomiaa haittavaikutuksena, mutta hyvin harvoja on testattu syljenerityksessä ja/tai -koostumuksessa ilmenevien objektiivisten muutosten osalta (4, 5). Kserostomian ja hyposalivaation ilmaantuvuus lisääntyy myös monilääkityksen yhteydessä (6).

Lääkkeiden vaikutus syljeneritykseen on monimutkainen. Lääke voi samanaikaisesti häiritä syljenerityksen säätelyreittejä useissa kohdissa sekä keskushermoston että hermorauhasliitoksen tasolla. Haittavaikutukset voivat lisäksi vaihdella yksilöllisesti riippuen annoksesta, lääkkeiden imeytymis- ja erittymisnopeuksista, liitännäissairauksista, käytettyjen lääkitysten määrästä ja niiden yhteisvaikutuksista. Tieto lääkityksen aiheuttamasta hyposalivaatiosta on peräisin pääasiassa eläinkokeista (4). Ihmisillä patogeneesin selkeä ymmärtäminen on haastavaa, koska lääkkeiden spesifisiä vaikutuksia ja perussairautta on vaikea erottaa toi-

imeskelytableteilla sekä matalaviskositeettisten keinosylkien käyttö usein riittää. Potilaita, joilla on hyposalivaatio ja vaikea kserostomia, kehoitetaan käyttämään korkeaviskositeettista keinosylkeä (geeli) ja stimuloimaan jäännössyljeneritystä purukumilla.

Koska sylki edustaa ensimmäistä puolustuslinjaamme infektioita vastaan, riittävä syljeneritys on tärkeää suun terveyden ylläpitämisessä (1). Syljen muu-  
siinit ja glykoproteiinit voitelevat ja suo-



sistaan. Systemiset sairaudet, kuten endokriiniset sairaudet ja neurodegeneratiiviset taudit, voivat johtaa patologiin muutoksiin sylkirauhaskudoksessa ja kserostomiaan joko sylkirauhasten vajaatoiminnan kautta tai ilman sitä (4). Taulukossa 3 esitetään sylkirauhasten vajaatoiminnan pääasialliset syyt. Kserostomian esiintyvyys on korkea iäkkäillä ihmisillä, ja se liittyy tässä väestöryhmässä runsaaseen lääkkeiden käyttöön (6). Äskettäisessä perusterveydenhuollon piirissä tehdyssä tutkimuksessa kuitenkin havaittiin, että lääkitys on merkittävä kserostomian esiintyvyyden ennustaja iästä ja sukupuolesta riippumatta. Lääkityksellä oli suurempi vaikutus kserostomian kehittymiseen kuin perussairauksilla sinänsä (7). Koska monilääkitys on tärkeä taustatekijä, hammaslääkärin ja yleislääkärin välinen yhteistyö on olennaista, kun suun terveydenhuoltoa järjestetään kserostomiasta ja sylkirauhasten vajaatoiminnasta kärsiville potilaille

Tulevissa tutkimuksissa tulee selvittää, miten erilaiset systeemiset sairaudet ja lääkekategoriat vaikuttavat sylkirauhasiin, minkälaisilla mekanismeilla lääkkeet aiheuttavat kserostomiaa tai hyposalivaatiota ja miten syljen määrä ja koostumus sekä toiminnalliset ominaisuudet vaikuttavat suun kuivuuden kokemukseen. Lisäksi on kehitettävä uusia hoito- ja diagnostisia strategioita, joilla kserostomiaa ja hyposalivaatiota sairastavia potilaita hoidetaan.

### Ikääntymisen vaikutus syljeneritykseen ja syljen koostumukseen

Sylkirauhasissa tapahtuu ikääntymiseen liittyviä rakenteellisia, rappeuttavia muutoksia, kuten rauhassolujen vähenemistä, tiehyiden suhteellisen määrän kasvua, fibrotisoitumista ja rasvoittumista. Lukuisat tekijät, kuten heikentynyt verenkierto, elimistön nestevajaustila, välittäjäaineiden vaikutusten heikentyminen, krooniset sairaudet, lääkkeiden käyttö ja immuunipuolustuksen heikentyminen (immunosenesenssi), voivat osaltaan vaikuttaa

Taulukko 3. Sylkirauhasten toimintahäiriön pääasialliset syyt (1).

<b>Iatrogeeniset syyt:</b> tiettyjen lääkkeiden nauttiminen, monilääkitys, sädehoito pään ja kaulan alueen syöpään, käänteishyljintä, kirurginen trauma
<b>Krooniset tulehdukselliset sidekudossairaudet,</b> esimerkiksi Sjögrenin oireyhtymä, nivelreuma, systeeminen lupus erythematosus, skleroderma, sekamuotoinen sidekudossairaus
<b>Krooniset tulehdukselliset suolistosairaudet,</b> keliakia, maksan autoimmuunitaudit
<b>Endokriiniset sairaudet,</b> esimerkiksi diabetes (tyyppi 1 ja 2, etenkin heikosti hallinnassa oleva), kilpirauhasen liikatoiminta ja kilpirauhasen vajaatoiminta
<b>Neurologiset sairaudet,</b> esimerkiksi keskushermostovaurio, CP-vamma, Parkinsonin tauti, Alzheimerin tauti, autonomiset toimintahäiriöt
<b>Infektiotaudit,</b> esimerkiksi parotiitti, HIV/AIDS, C-hepatiitti, Epstein-Barr-virus
<b>Perinnölliset sairaudet,</b> esimerkiksi kystinen fibroosi, ektodermaalinen dysplasia, Prader-Willin oireyhtymä
<b>Metaboliset häiriöt,</b> esimerkiksi dehydraatio, natriumin retentio -oireyhtymä, aliravitsemus
<b>Syömishäiriöt,</b> esimerkiksi bulimia nervosa, anorexia nervosa
<b>Muut,</b> esimerkiksi suuolte, suuhengitys

sekä rakenteellisiin että toiminnallisiin muutoksiin sylkirauhasissa (8). Vaikka tutkimuksissa on havaittu systemaattista ikääntymiseen liittyvää erityskudoksen menetystä kaikissa sylkirauhasissa, vaikuttaa siltä, että rauhasten vajaatoiminnan aste vaihtelee suuresti (1, 8). Korvasylkirauhasten toiminta vaikuttaa eniten pureskelun stimuloimaan kokonaissyökyä, ja näyttää siltä, että se pysyy terveillä henkilöillä ikääntymisen aikana vakaana (1, 9). Stimuloimaton kokonaissyökyeneritys saattaa olla alttiimpi heikentymiselle leuanalus- ja kielenalussylkirauhasten vähäisemmän erityksen takia (9). Tämä saattaa myös selittää sitä, miksi kserostomian esiintyvyys kasvaa iän myötä (10, 11).

Pienentyneet musiinipitoisuudet on yhdistetty suun limakalvon suojauksen heikkenemiseen iäkkäillä ihmisillä (12). Syljen musiinit ovat suuria, voimakkaasti glykosyloituja proteiineja, joita tuottavat pääasiassa leuanalus- ja kielenalussylkirauhasten ja pienten sylkirauhasten erittävät solut. Syljen musiinit, mukaan lukien MUC5B, MUC7 ja MUC1, ovat suun limakalvoa peittävän ja suojaavan limakalvopellikkelin pääkomponentteja (13, 14). Pienentyneet musiinipitoisuudet ja heikentyneet voiteluominaisuudet voivat osaltaan selittää suun limakalvosairauksien ja kserostomian ja syömis-

ongelmien suurentunutta riskiä iäkkäillä ihmisillä (1, 3, 6, 8).

### Syöpähoidon aiheuttama kserostomia ja sylkirauhasten vajaatoiminta

Pään ja kaulan alueen kasvainten sädehoidon säteilykenttään paikantuvat usein suuret ja pienet sylkirauhaset. Sädehoidon aiheuttaman kserostomian ja sylkirauhasten vajaatoiminnan vakavuus riippuu kumulatiivisesta säteilyannoksesta ja säteilytyskenttään paikantuneen sylkirauhaskudoksen tilavuudesta. Sylkirauhaskudoksen uusiutuminen on melko hidasta (uusiutumisenopeus noin 60 päivää). Sylkirauhasen toimintahäiriö kehittyi ensimmäisen hoitoviikon aikana, ja syljenerityksen väheneminen jatkuu 1–3 kuukauden ajan sädehoidon jälkeen (15). Normaali terapeuttinen säteilyannos pään ja kaulan alueen leveyteelikkarsinoimaan on 60–70 Gy:n kokonaisannos. Yli 60 Gy:n annokset johtavat yleensä palautumattomaan hyposalivaatioon ja kserostomiaan, kun taas 30–50 Gy:n annoksella vaikutukset voivat olla palautuvia. Sädehoito aiheuttaa suoria vaurioita rauhassoluille, pääasiassa seroosille rauhassoluille, mutta myös hermoille ja verisuonille. Korva- ja leuanalussylkirauhasia säästävä intensiteettimuokattu sädehoito (IMRT)

Taulukko 4. 2017 ACR-EULAR-luokituskriteerit pSS:lle. Diagnoosi edellyttää neljän tai useamman pisteen vastaavien kriteerien täyttymistä (27).

2017 ACR-EULAR-kriteerit		
	Kohta	Pisteet
1.	Labiaalinen sylkirauhasbiopsia focal score $\geq 1$ (positiivinen biopsia)	3 pistettä
2.	Autovasta-aineita, anti-SSA/Ro, seerumissa	3 pistettä
3.	Silmän värjäytymispisteet (tai van Bijsterveld -pisteet $\geq 4$ ) ainakin yhdessä silmässä	1 piste
4.	Schirmerin silmäkoe $\leq 5$ mm / 5 min ainakin toisessa silmässä	1 piste
5.	Stimuloimaton kokonais-syljeneritysnopeus $\leq 1,5$ ml / 15 min	1 piste

voi vähentää hoidosta aiheutuvaa sylkirauhasten vajaatoiminnan vaikeusastetta, minkä takia suun toimintoihin ja elämänlaatuun aiheutuu vähemmän haittavaikutuksia. Voitelevia musiineja erittäin pieniä sylkirauhasia saattaa kuitenkin olla vaikeaa säästää sädehoidon vaikutuksilta, minkä takia kserostomia on edelleen yleinen oire (16, 17). Sädehoito voi myös rauhasten vajaatoiminnan takia vaikuttaa antimikrobisten tekijöiden, kuten immunoglobuliini A:n (IgA), immunoglobuliini G:n (IgG), laktoferriinin, lysosyymin ja peroksidiaasin pitoisuuksiin syljessä (16). Sylki muuttuu lisäksi tavallisesti tahmeammaksi.

Kserostomian esiintyvyys on kemoterapiaa saavilla potilailla noin 50 %, ja sylkirauhasten toiminta palautuu normaalkiksi yleensä 6–12 kuukauden kulluttua hoidon jälkeen. Ei ole tiedossa, vaikuttaako samanaikainen sädehoito ja kemoterapia sylkirauhasten toimintahäiriön kehittymisriskiin (17). Nykyisissä tutkimuksissa on saatu lupaavia tuloksia kantasoluhoidosta, jonka tarkoituksena on palauttaa sylkirauhasten toiminta sädehoidon jälkeen (18).

Taulukko 5. Sylkirauhasen mukoseelen (29, 30) ja retentiokystan (31) vertailu.

	Mukoseele	Retentiokysta
Ikä	< 30 vuotta	50–60 vuotta
Yleisyys miehillä/naisilla	Yhtäläinen	> naiset
Prevalenssi	2,5/1 000	Vähemmän yleinen
Sijainti	Alahuuli	Korvasylkirauhanen, alahuulen ja posken limakalvo
Etiologia	Trauma (huulien pureskelu, tiehyen tukkeutuminen)	Sylkirauhastiehyen tukkeutuminen
Histologia	Kudokseen kertynyttä sylkeä ympäröi granulatiokudoksinen seinämä. Ei ole kystistä epiteelin sisäkalvoa. Viereisissä sylkirauhasissa voi esiintyä rappeumamuutosta.	Sylkirauhastiehytepiteelin kystinen laajentuma
Hoito	Tehdään tavanomainen kirurginen poisto ja viereisten pienten sylkirauhasten poisto. Marsupialisaatio vaihtoehtoina suurille mukoseelleille viereisten kudosten, kuten hermojen ja verisuonten, vaurioitumisen välttämiseksi	Tavanomainen kirurginen poisto ja viereisten pienten sylkirauhasten poisto
Uusiutuminen	Mahdollista, jos vaurioitunutta pienten sylkirauhasten kudosta ei poisteta.	Mahdollista, jos vaurioitunutta pienten sylkirauhasten kudosta ei poisteta.

## Sjögrenin oireyhtymä

Sjögrenin oireyhtymä (Sjögrenin syndrooma, SS) on reumaattinen autoimmuunisairaus, jolle on tunnusomaista eksokriinisten rauhasien, erityisesti sylki- ja kyynelrauhasten, immuuniperäinen tuhoutuminen. Tämä johtaa suun ja silmän kuivusoireisiin, jotka ovat seurausta hyposalivaatiosta ja keratokonjunktiviitis sicca -tulehduksesta. Yli 80 %:lla potilaista on suun ja silmien kuivusoireita, väsymystä ja nivelkipua, ja oireilla on negatiivinen vaikutus heidän elämänlaatuunsa. Primaarinen SS (pSS) voi ilmetä myös ekstraglandulaarisissa elimissä, kuten keuhkoissa, munuaisissa, maksassa ja verisuonissa. Termiä sekundaarinen SS käytetään, kun sairaus esiintyy samanaikaisesti toisen sidekudoksen autoimmuunisairauden, esimerkiksi nivelreuman, systeemisen lupus erythematosuksen, skleroderman tai dermatomyosiitin kanssa (19, 20).

pSS:n arvioitu esiintyvyys tuhatta henkilöä kohden yleisväestössä on 0,3–3 (21, 22). Naisten ja miesten suhteellinen osuus on 9:1, ja ilmaantuvuus on korkeimmillaan noin 40–50 vuoden iässä. Taudin puhkeaminen 50–60-vuotiailla on myös yleistä. SS:sta kärsivillä

miehillä on usein vakavampi sairaudenkuva, johon liittyy korkeampia autovasta-aineiden tasoja, ja heillä on ekstraglandulaarisia ilmentymiä useammin (23). Lapsilla korvasylkirauhasten turvotus on yleisin SS:n oire (24).

Sekä hankittu että synnynnäinen immuunijärjestelmä ovat osallisena krooniseen tulehdusprosessiin SS:ssa. Autoreaktiivisia B- ja T-soluja ja kiertäviä autovasta-aineita anti-SSA/Ro ja anti-SSB/La löytyy suurimmalta osalta potilaista, ja ektooppisten lymfoidirakenteiden muodostuminen sekä hypergammaglobulinemia ovat suhteellisen yleisiä. Vaikka monia mahdollisia geneettisiä, ympäristöllisiä ja hormonaalisia taustasyitä on tutkittu, tällä hetkellä ei tiedetä, mikä useisiin epiteelirakenteisiin kohdistuvaa ja poikkeavaa immuunivastetta SS:ssä selittää (19, 20, 25).

Potilailla, joilla on pSS, on jopa 16-kertainen riski sairastua pahanlaatuisen B-solulymfoomaan. On ehdotettu, että itukeskusten kaltaisten rakenteiden tunnistaminen sylkirauhaskudoksessa on mahdollinen ennustetekijä lymfooman kehittymiselle (26). Havainto saattaa mahdollistaa riskipotilaiden tunnistamisen, minkä ansiosta heidät voidaan



kutsua toistuvaan lymfomaseulontaan.

Tuoreimmat American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR-EULAR) -luokittelukriteeristöt pSS:lle edustavat aiempien kriteeristöjen yksinkertaistettua versiota. Se perustuu objektiivisiin testeihin, joihin kuuluvat labiaalinen sylkirauhasbiopsia, seerumin anti-SS-A/Ro autovasta-aineiden määrittäminen ja kyynel- ja sylkirauhasten toiminnan mittaukset (27) (taulukko 4). Kliininen SS:n diagnoosi pohjautuu näihin kriteereihin, mutta arviointiin sisältyy yleensä myös laajempi valikoima taudin piirteitä.

Labiaalinen sylkirauhasbiopsia (LSG-biopsia) on edelleen paras menetelmä SS:n sylkirauhaskomponentin diagnosoimiseksi, koska se on spesifinen ja vain rajallisesti invasiivinen toimenpide. Tyypillisiä histopatologisia muutoksia ovat paikalliset, pääasiassa lymfosyyttejä sisältävät pesäkkeet, jotka ympäröivät tiehyitä ja toisinaan pieniä verisuonia. LSG-biopsia määrittellään positiiviseksi, jos fokaalisen mononukleaarisen infiltraatin saama arvo (focal score) on  $\geq 1$  per 4 mm<sup>2</sup> rauhaskudosta. Fokaalisen infiltraatin tulee sisältää vähintään 50 tulehdussolua, pääasiassa tiehyen ympärillä sijaitsevia lymfosyyttejä, joiden vieressä nähdään tyypillisesti normaalia rauhaskudosta (kuva 1 A). Histopatologiseen arviointiin tarvitaan noin 5–6 pientä sylkirauhasta. Fokaaliseen tulehdukseen liittyy tavallisesti rauhaskudoksen atrofiaa, fibroosia ja rasvoittumista (28) (kuva 1 B).

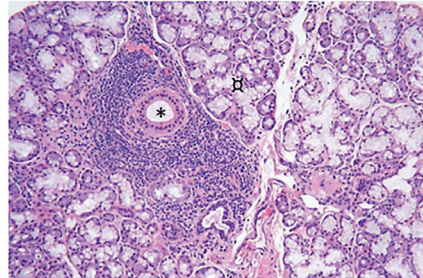
SS:ään ei tällä hetkellä ole parannuskeinoa. Sen vuoksi SS:n hallinta perustuu oireenmukaiseen hoitoon. Uudet näkemykset sairauden patogeneesistä voivat auttaa tulevaisuudessa uusien hoitokeinojen ja diagnostisten menetelmien kehittämistä.

## Sylkirauhasen reaktiiviset muutokset

### Mukosee ja retentiokysta

Ekstravasaatiokystan tyypinen mukosee ja sylkirauhastiehyen mukootti-

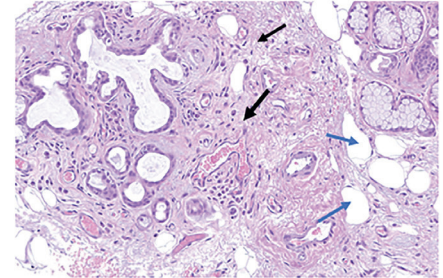
A



Kuva 1 A. Labiaalinen sylkirauhasbiopsia pSS-potilaasta. Tiheät mononukleaariset paikalliset tulehdussolukertymät ympäröivät suurempia tiehyitä (\*). Viereiset rauhaset näyttävät normaaleilta (□).

Kuva 1 B. Labiaalinen sylkirauhasbiopsia potilaasta, jolla on sicca-oireita. Negatiivinen biopsia ilman paikallisia tulehdussolukertymiä. Rauhasatrofiaa ja huomattavaa fibroosia (mustat nuolet). Atrofisilla alueilla on hajanaisia lymfosyyttejä ja plasmasoluja. Jonkin verran rasvakudosta (siniset nuolet).

B



nen retentiokysta (mukosee ja retentiokysta) ovat yleisiä suun limakalvon muutoksia. Kliinisesti ne ovat ulkonevia, pyöreitä, sinertäviä tai läpikuultavia (29). Ranula on suunpohjassa sijaitseva mukosee, joka tyypillisesti syntyy kielenalussylkirauhasen vauriosta (30). Ekstravasaatiokystan tyypinen mukosee syntyy, kun sylkirauhanen rikkoutuu ja sylkeä valuu kudokseen. Sylkirauhastiehyen mukoottinen retentiokysta johtuu useimmiten sylkirauhastiehyen tukkeutumisesta. Taulukossa 5 esitetään mukoseelen ja retentiokystan yleiset ominaisuudet (29–31).

### Sylkikivitauti

Sylkikivet ovat suurten sylkirauhasen tauti (leuanalussylkirauhanen 80–92 %, korvasylkirauhanen 6–19 % ja kielenalussylkirauhanen 2–3 %), joka kliinisesti aiheuttaa palpoitavan kyhmyyn, episodimaista kipua tai rauhasen turpoamista etenkin ateria-aikoina (32). Joskus myös yksittäisiä pieniä limakalvonalaista kyhmyjä havaitaan ja diagnosoidaan pienten, pääasiassa huulten ja poskien limakalvossa sijaitsevien sylkirauhasen sylkikiviksi (< 1 %) (33).

Sylkikivet voidaan havaita röntgen-tutkimuksessa röntgenpositiivisina muutoksina. Niitä esiintyy yhtäläisesti miehillä ja naisilla. Sylkikiviä esiintyy

tavallisimmin keski-ikäisillä. Etiopatogeneesi on edelleen epäselvä, mutta tiehyen tulehdus ja tukkeutuminen voivat olla osallisina taudin kehittymiseen (33).

Sialendoskopiaa käytetään mini-invasiivisena toimenpiteenä suurten sylkirauhasen sylkikivien diagnosoimiseksi ja poistamiseksi. Pienten sylkirauhasen sylkikivet hoidetaan rauhasen kirurgisella poistolla (32).

### Sylkirauhaskasvaimet

Sylkirauhaskasvaimet ovat harvinaisia, ja suurin osa niistä esiintyy korvasylkirauhasessa. Ensimmäinen kliininen oire on yleensä paikallisesti rajoittunut kyhmy tai patti ja pahanlaatuisten kasvainten kohdalla kipu sekä parestesia (ihoaistimus ilman fyysistä ärsykettä) anatomisen sijainnin mukaan. Yleisin sylkirauhaskasvain on hyvänlaatuinen pleomorfinen adenooma. Sen ilmaantuvuus on 4,2–4,9/100 000 henkilövuotta, sitä esiintyy tavallisimmin naisilla ja tyypillisesti 20–50 vuoden iässä. Uusiutuvan pleomorfisen adenooman malignisoitumisriski on 3 %. Myös tyvisoluadenoomalla ja Warthinin tuumorilla on pieni malignisoitumisriski (34). Sylkirauhasen pahanlaatuisten kasvainten osuus pään ja kaulan alueen syövästä on vain 3–5 % (34). Tavallisimpia pahanlaatuisia kasvaimia ovat mu-

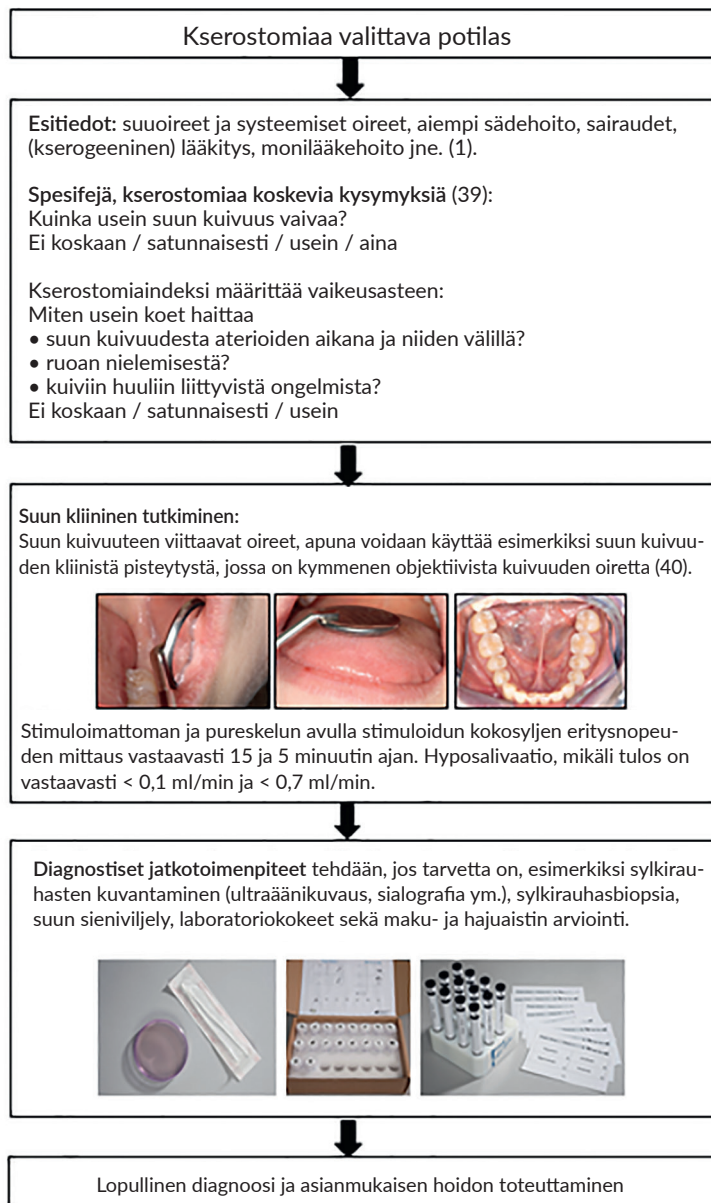
koepidermoidikarsinooma ja adenokystinen karsinooma (34), joiden vuosittaiset ilmaantuvuudet ovat vastaavasti 0,2–0,4/100 000 ja 1–2/100 000 (33). Esiintyvyys on suurin 50 ja 60 ikävuoden välillä, ja naisilla riski on suurempi kuin miehillä (34).

Radiologista kuvantamista (tietokonetomografia ja magneettikuvaukset) käytetään kasvaimen tarkan sijainnin ja koon todentamiseen. Patologin tekemä diagnostiikka perustuu perinteiseen immunohistokemiaan ja uusiin molekyylibiologisiin menetelmiin kasvainspesifisten fuusiogeenien havaitsemisessa (34). Aggressiivinen histologinen kuva ja kasvaimen suuri levinneisyysaste liittyvät huonoon ennusteeseen (34). Sylkirauhaskasvainten hoitona on kirurginen poisto, johon voidaan yhdistää sädehoito pahanlaatuisten kasvainten hoidossa (35).

### Suun kuivuudesta kärsivien potilaiden diagnoosi ja hoito

Kserostomiasta ja sylkirauhasten vajaatoiminnasta tulee tulevaisuudessa yhä yleisempiä terveysongelmia, kun väestö ympäri maailmaa ikääntyy. Suun terveydenhuollon ammattilaisten on tärkeää ymmärtää, että kserostomia ja sylkirauhasten vajaatoiminta eivät ole vähäpätöisiä sairauksia. Ne edellyttävät asianmukaista arviointia, jotta perimmäinen syy tunnistetaan ja asianmukainen hoito voidaan aloittaa. Kuvassa 2 esitetään kserostomiasta kärsivän potilaan systemaattinen arviointi (1, 36, 37). On osoitettu, että kserostomian ja sylkirauhasten vajaatoiminnan vaikutus ulottuu suuontelon ulkopuolelle, minkä vuoksi on tärkeää tunnistaa, että suunterveys on olennainen osa yleisterveyttä. Maailman terveysjärjestön (WHO) yleiskokous hyväksyi vuonna 2022 suunterveyden maailmanlaajuisen strategian, jonka visiona on, että vuoteen 2030 mennessä kaikilla yksilöillä ja yhteisöillä on oikeus kattavaan suunterveyteen. Kehitteillä oleva yksityiskohtainen toimintasuunnitelma (2023–2030) linjaa, että maita on autettava globaalien strategian muuntamisessa käytäntöön. Lisäk-

Kuva 2. Kserostomiapotilaiden systemaattinen arviointi.



si maat kaipaavat keinoja siihen, miten suunterveys integroidaan osaksi perusterveydenhuollon palvelujärjestelmää (38).

Kserostomiasta kärsivät potilaat ohjataan Pohjoismaissa yleensä suulääketieteen ja/tai suu- ja leukakirurgian erikoislääkärien vastaanotolle yliopistojen tai sairaaloiden klinikoille. Harvat moniammatilliset kliiniset yksiköt ovat

erikoistuneet potilaisiin, joilla on kserostomia ja sylkirauhasten toimintahäiriö. Eräs esimerkki on Oslon yliopiston hammaslääketieteelliseen tiedekuntaan vuonna 2015 perustettu Dry Mouth Clinic, joka toimii yhteistyössä suukirurgian ja suulääketieteen sekä kariologian ja gerodontologian osastojen kanssa. Yksikön yleisenä tavoitteena on tarjota suun kuivuudesta kärsiville potilaille parem-



Taulukko 6. Kserostomiaa ja sylkirauhasten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoito.

<b>Yleistä</b> Systeemisten perussairauksien moniammatillinen hallinta muiden terveydenhuollon ammattilaisten kanssa Keskustelu potilaan yleislääkärin kanssa reseptilääkkeiden arvioinnista ja mahdollisesta suun kuivuutta aiheuttavien lääkkeiden korvaamisesta
<b>Potilasohjaus</b> Säännöllinen suuhygieniä ja hammashoito Ruokavalioneuvonta: kuivien/kovien, tahmeiden, happamien ja kariogeenisten ruokien rajoittaminen/välttäminen Kofeiinin ja alkoholin rajoittaminen/välttäminen, koska ne voivat pahentaa suun kuivuuden kokemusta. Veden säännöllinen ja riittävä juonti (aterioiden aikana ja välillä)
<b>Syljenerityksen stimulointi (edellyttää jäljellä olevaa funktionaalista sylkirauhaskudosta)</b> Fysiologinen: sokerittoman purukumin pureskelu ja/tai sokerittomien makeisten tai imeskelytablettien imeskely Farmakologinen, esimerkiksi muskariinista vaikutusta omaavien parasymptomimeettien määrääminen (esimerkiksi pilokarpiini ja sevimeeliini), lääkeinteraktiot ja vasta-aiheet huomioitava Suunsisäinen sähköstimulaatiolaite Akupunktio
<b>Kuivan suun oireiden lievittäminen</b> Keinosyljen ja voiteluaineiden käyttö (geelit, huuhtelunesteet, suihkeet), joista jotkut sisältävät karboksimeytyiliselluloosaa, musijneja tai kolostrumia.
<b>Jatkuva ehkäisy ja hoito</b> Säännölliset hammastarkastukset 4–6 kuukauden välein, jotka sisältävät henkilökohtaisen suuhygienianeuvonnan Hammasparkin torjunta, esimerkiksi klooriheksidiiniisuvedellä Fluoridin säännöllinen paikallinen käyttö (hammastahna, geelit, huuhtelunesteet, fluoridilakat) Suun <i>Candida</i> -infektion tunnistaminen ja hoito (mieluiten pakallisesti käytettävällä sienilääkkeellä) Hammaspoteesihygienian, proteesien tarkastus ja korjaus Kaseiinifosfopeptidi-amorfinen kalsiumfosfaatti -hammastahna Hammaskaries – paikkaushoito, paikallinen fluoridi

paa diagnostiikkaa, hoitoa ja seurantaa, jotta heidän suunterveytensä ja elämänlaatunsa paranevat. Yksikössä hoidaan potilaita, joilla on erilaisten tausta-

## Conditions and diseases affecting the salivary glands and their function

Salivary gland hypofunction (objective evidence of diminished salivary output) and xerostomia (the subjective sensation of dry mouth) are common conditions. Patients with salivary gland hypofunction and altered saliva composition are at increased risk for developing caries, oral fungal infections, oral mucosal changes and debilitating symptoms, swallowing problems, and diminished or altered taste.

The most prominent cause of xerostomia and salivary gland hypofunction is the intake of medications interfering with the nervous regulation of salivary secretion. Radiotherapy for cancer in the head and neck region often leads to permanent and severe xerostomia and salivary gland hypo-

function due to degeneration of the salivary gland tissue involved in the radiation field. Sjögren's syndrome, an autoimmune disease affecting exocrine glands, causes permanent xerostomia and hyposalivation due to immune-mediated structural changes in the salivary glands. Ageing may also be associated with structural changes in the salivary glands that can influence the functions of saliva.

This article reviews the aetiopathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and management of conditions with salivary gland hypofunction, common salivary gland diseases (mucous cysts and sialoliths) and salivary gland tumours.

syiden takia voimakkaita suun kuivuu- oireita, heikko syljeneritys, toistuvia suun sieni-infektiota, heikentynyt maku- ja hajuaisti ja huonosta suunterveydes-tä johtuva heikentynyt elämänlaatu (39, 40). Kserostomiapotilaat, joilla ei ole SS:aa, kärsivät samanlaisista ongelmista kuin PSS-potilaat siitä huolimatta, että heidän sairauttaan koskevia objektiivisia löydöksiä on vähemmän kuin PSS-potilailla (41). Näistä potilasryhmistä on myös julkaistu kattavasti sekä kliinisiä tuloksia että syljen biokemiallisia analyysituloksia (42).

Ensimmäinen tavoite suun kuivuudesta kärsivien potilaiden hoidossa on tunnistaa taustalla oleva syy ja hoitaa sitä. Suun kuivuudesta kärsivien potilaiden hoito voi olla vaikeaa. Koska kserostomia ei ole parannuskeinoa, hoidon tavoitteena on lievittää oireita ja ehkäistä sylkirauhasten vajaatoiminnan seurauksia. Taulukossa 6 esitetään yhteenveto toimenpiteistä, joilla kserostomiasta ja sylkirauhasten vajaatoiminnasta kärsiviä potilaita voidaan hoitaa. ■

**Anne Marie Lynge Pedersen**, Professor, Section of Oral Pathology and Medicine, Department of Odontology, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Denmark, [amlp@sund.ku.dk](mailto:amlp@sund.ku.dk)

**Kathrine Skarstein**, Professor, The Gade Laboratory for Pathology, Department of Clinical Medicine, University of Bergen, and Department of Pathology, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway

**Hülya Çevik-Aras**, Associate Professor, Institute of Odontology, Department of Oral Pathology and Medicine, University of Gothenburg, Sweden

**Arja M. Kullaa**, professori, Itä-Suomen yliopisto, Kuopio

**Hanna Laine**, klininen opettaja, HLT, Helsingin yliopisto

**Janicke Liaen Jensen**, Professor, Institute of Clinical Dentistry, Faculty of Dentistry, University of Oslo, Norway

## KIRJALLISUUS

1. Pedersen AML, Sørensen CE, Proctor GB, Carpenter GH. Salivary functions in mastication, taste and textural perception, swallowing and initial digestion. *Oral Dis* 2018 Nov; 24(8): 1399–1416.
2. Rusthen S, Young A, Herlofson BB, Aqrabi LA, Rykke M, Hove LH ym. Oral disorders, saliva secretion, and oral health-related quality of life in patients with primary Sjögren's syndrome. *Eur J Oral Sci* 2017 Aug; 125(4): 265–71.
3. Muñoz-González C, Vandenberghe-Descamps M, Feron G, Canon F, Labouré H, Sulmont-Rossé C. Association between Salivary Hypofunction and Food Consumption in the Elderlies. A Systematic Literature Review. *J Nutr Health Aging* 2018; 22(3): 407–19.
4. Villa A, Wolff A, Narayana N, Dawes C, Aframian DJ, Lyng Pedersen AM ym. World Workshop on Oral Medicine VI: a systematic review of medication-induced salivary gland dysfunction. *Oral Dis* 2016; 22(5): 365–82.
5. Wolff A, Joshi RK, Ekstrom J, Aframian D, Pedersen AM, Proctor G ym. A Guide to Medications Inducing Salivary Gland Dysfunction, Xerostomia, and Subjective Sialorrhea: A Systematic Review Sponsored by the World Workshop on Oral Medicine VI. *Drugs R D* 2017; 17(1): 1–28
6. Smidt D, Torpet LA, Nauntofte B, Heegaard KM, Pedersen AM. Associations between oral and ocular dryness, labial and whole salivary flow rates, systemic diseases and medications in a sample of older people. *Community Dent Oral Epidemiol* 2011 Jun; 39(3): 276–88.
7. Adolfsson A, Lenér F, Marklund B, Mossberg K, and Çevik-Aras H. Prevalence of dry mouth in adult patients in primary health care. *Acta Odontol Scand* 2022: 1–6.
8. Toan NK, Ahn SG. Aging-Related Metabolic Dysfunction in the Salivary Gland: A Review of the Literature. *Int J Mol Sci* 2021 May 29; 22(11): 5835.
9. Affoo RH, Foley N, Garrick R, Siqueira WL, Martin RE. Meta-Analysis of Salivary Flow Rates in Young and Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2015; 63(10): 2142–51.
10. Nederfors T, Isaksson R, Mörnstad H, Dahlöf C. Prevalence of perceived symptoms of dry mouth in an adult Swedish population – relation to age, sex and pharmacotherapy. *Community Dent Oral Epidemiol* 1997; 25(3): 211–6.
11. Ship JA, Pillemer SR, Baum BJ. Xerostomia and the geriatric patient. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50(3): 535–43.
12. Chang WI, Chang JY, Kim YY, Lee G, Kho HS. MUC1 expression in the oral mucosal epithelial cells of the elderly. *Arch Oral Biol* 2011; 56(9): 885–90.
13. Hannig C, Hannig M, Kensch A, Carpenter G. The mucosal pellicle – An underestimated factor in oral physiology. *Arch Oral Biol* 2017; 80: 144–52.
14. Kullaa AM, Asikainen P, Herrala M, Ukkonen H, Mikkonen JJ. Microstructure of oral epithelial cells as an underlying basis for salivary mucosal pellicle. *Ultrastruct Pathol* 2014; 38(6):3 82–6.
15. Berthrong M. Pathologic changes secondary to radiation. *World J Surg* 1986 Apr; 10(2): 155–70.
16. Jensen SB, Pedersen AM, Reibel J, Nauntofte B. Xerostomia and hypofunction of the salivary glands in cancer therapy. *Support Care Cancer* 2003 Apr; 11(4): 207–25.
17. Jensen SB, Pedersen AM, Vissink A, Andersen E, Brown CG, Davies AN ym. Salivary Gland Hypofunction/Xerostomia Section, Oral Care Study Group, Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)/International Society of Oral Oncology (ISOO). A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: prevalence, severity and impact on quality of life. *Support Care Cancer* 2010 Aug; 18(8): 1039–60.
18. Grønhoj C, Jensen DH, Vester-Glowinski P ym. Safety and efficacy of mesenchymal stem cells for radiation-induced xerostomia: a randomized, placebo-controlled phase 1/2 trial (MESRIX). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018; 101: 581–92.
19. Mariette X, Criswell LA. Primary Sjögren's syndrome. *N Engl J Med* 2018; 378: 931–9.
20. Jonsson R, Brokstad KA, Jonsson MV, Delaleu N, Skarstein K. Current concepts on Sjögren's syndrome – classification criteria and biomarkers. *Eur J Oral Sci* 2018; 126 (Suppl 1): 37–48.
21. Maldini C, Seror R, Fain O, Dhote R, Amoura Z, De Bandt Met, al. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome in a French multiracial/multiethnic area. *Arthritis Care Res (Ho-boken)* 2014; 66(3): 454–63.
22. Qin B, Wang J, Yang Z, Yang M, Ma N, Huang F and Zhong R. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1983–9.
23. Ramírez Sepúlveda JI, Kvarnström M, Brauner S, Baldini C, Wahren-Herlenius M ym. Difference in clinical presentation between women and men in incident primary Sjögren's syndrome. *Biol Sex Differ* 2017; 8, 16.
24. Basiaga ML, Stern SM, Mehta JJ, Edens C, Randell RL, Pomorska A ym. Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance and the International Childhood Sjögren Syndrome Workgroup. Childhood Sjögren syndrome: features of an international cohort and application of the 2016 ACR/EULAR classification criteria. *Rheumatology (Oxford)* 2021 Jul 1; 60(7): 3144–55.
25. Thorlacius GE, Björk Aand Wahren-Herlenius M. Genetics and epigenetics of primary Sjögren syndrome: implications for future therapies. *Nat Rev Rheumatol* 2023; 13: 1–19.
26. Theander E, Vasaitis L, Baecklund E, Nordmark G, Warfvinge G, Liedholm R ym. Lymphoid organisation in labial salivary gland biopsies is a possible predictor for the development of malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2011 Aug; 70(8): 1363–8.
27. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM ym. International Sjögren's Syndrome Criteria Working Group. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76: 9–16.
28. Fisher BA, Jonsson R, Daniels T, Bombardieri M, Brown RM, Morgan P ym. Standardisation of labial salivary gland histopathology in clinical trials in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1161–8.
29. Chi AC, Lambert PR, Richardson MS, Neville BW. Oral mucoceles: A clinicopathologic review of 1824 cases, including unusual variants. *J Oral Maxillofac Surg* 2011; 69: 1086.
30. Bowers EMR, Schaitkin B. Management of mucoceles, sialoceles, and ranulas. *Otolaryngol Clin North Am* 2021; 54: 543–51.
31. Stojanov IJ, Malik UA, Woo S. Intraoral salivary duct cyst: Clinical and histopathological features of 177 cases. *Head and Neck Pathol* 2017; 11: 469–76.
32. Atienza G, Lopez-Cedrun JL. Management of obstructive salivary disorders by sialendoscopy: a systematic review. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2015; 53: 507–19.
33. Lagha NB, Alantar A, Samson J, Chapireau D, Maman L. Lithiasis of minor salivary glands: current data. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005; 100: 345–48.
34. WHO classification of head and neck tumours, 5th ed. vol. 9. Lyon, France, IARC 2022. <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/52>
35. Geiger JL, Ismaila N, Beadle B, Caudell JJ, Chau N, Deschler D ym. Management of salivary gland malignancy: ASCO guideline. *J Clin Oncol* 2021; 39: 1909–41.
36. Thomson WM, van der Putten GJ, de Baat C, Ikebe K, Matsuda K, Enoki K ym. Shortening the xerostomia inventory. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011 Sep; 112(3): 322–7.
37. Osailan SM, Pramanik R, Shirlaw P, Proctor GB, Challacombe SJ. Clinical assessment of oral dryness: development of a scoring system related to salivary flow and mucosal wetness. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012 Nov; 114(5): 597–603.
38. <https://cdn.who.int/media/docs/default-source/ncds/mnd/eb152-draft-global-oral-health-action-plan.pdf>. Visited 04.04.2023.
39. Tashbayev B, Rusthen S, Young A, Herlofson BB, Hove LH, Singh PB ym. Interdisciplinary, Comprehensive Oral and Ocular Evaluation of Patients with Primary Sjögren's Syndrome. *Sci Rep* 2017 Sep 7; 7(1): 10761.
40. Westgaard KL, Hynne H, Amdal CD, Young A, Singh PB, Chen X ym. Oral and ocular late effects in head and neck cancer patients treated with radiotherapy. *Sci Rep* 2021 Feb 17; 11(1): 4026.
41. Tashbayev B, Garen T, Palm Ø, Chen X, Herlofson BB, Young A ym. Patients with non-Sjögren's sicca report poorer general and oral health-related quality of life than patients with Sjögren's syndrome: a cross-sectional study. *Sci Rep* 2020 Feb 7; 10(1): 2063.
42. Aqrabi LA, Galtung HK, Vestad B, Øvstebø R, Thiede B, Rusthen S ym. Identification of potential saliva and tear biomarkers in primary Sjögren's syndrome, utilising the extraction of extracellular vesicles and proteomics analysis. *Arthritis Res Ther* 2017 Jan 25; 19(1): 14.