



Vaikuttaako ennenaikaisen synnytyksen lääkehoito maitohampaiden kiilteen kehitykseen?

Käynyt läpi vertaisarvioinnin.
Hyväksytty julkaistavaksi 19.10.2020.

LÄHTÖKOHDAT

Keskosina syntyneiden lasten maitohampaissa todetaan enemmän kehityksellisiä kiillemuutoksia kuin täysiaikaisina syntyneillä lapsilla. Tämän kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena oli tarkastella ennenaikaisen synnytyksen Käypä hoitosuosituksessa käsiteltyjen lääkkeiden yhteyttä edellä mainittuihin muutoksiin.

MENETELMÄT

Kirjallisuushaku toteutettiin Embase-, Scopus- ja PubMed-tietokannoissa elokuussa 2019. Täysin hakukriteerejä vastaavia julkaisuja ei löytynyt, joten tässä artikkelissa kuvaillaan lyhyesti kiillehäiriöiden kehittymistä ja esitetään tämänhetkiseen tietämykseen perustuva yhteenveto siitä, miten uhkaavan ennenaikaisen synnytyksen lääkehoito voi vaikuttaa vauvan kehityvään kiilteeseen.

TULOKSET

Kirjallisuuden perusteella suurin osa maitohampaiston kehityksellisistä kiillehäiriöistä saa alkunsa syntymän aikoihin. Ennenaikaisen synnytyksen hoitoon käytetyt lääkeaineet, kuten kortikosteroidit, β_2 -agonistit, nifedipiini ja progesteroni, näyttäisivät häiritsevän ainakin pysyvien hampaiden kiilteen kehitystä systeemisten vaikutustensa sekä suoran solusignaaloinnin kautta.

JOHTOPÄÄTÖKSET

Ennenaikaisen synnytyksen hoidossa käytettävien lääkkeiden vaikutuksista keskosina syntyneiden lasten maitohampaisiin ei ole saatavilla tutkimustietoa. Voidaan kuitenkin olettaa, että maitohampaiden ja pysyvien hampaiden kiillevauriot muodostuvat samoilla mekanismeilla.



Kiillevauriot keskosten maitohampaissa

Mika Aarnio, Jaana Willberg, Anna-Liisa Svedström-Oristo

Maailman terveysjärjestö määrittelee synnytyksen ennenaikaiseksi, mikäli se tapahtuu ennen 37. raskausviikon täyttymistä (1). Uhkaavaa ennenaikaista synnytystä voidaan joutua hoitamaan lääkkeellisesti, jotta lapsella olisi enemmän aikaa ja mahdollisuuksia kehittyä kohdussa ja hänen ennusteensa paranisi. Suomessa keskosia syntyi vuonna 2009 noin 3 300, eli heitä oli 5,5 % kaikista elävinä syntyneistä lapsista. Näistä ns. pikkukeskosia eli lapsia, jotka olivat syntyneet ennen 32. raskausviikon täyttymistä, oli noin 500 eli 0,8 % kaikista elävinä syntyneistä. (2.)

Monien odottavan äidin elintapoihin ja terveyteen liittyvien tekijöiden tiedetään vaikuttavan ennenaikaisen synnytyksen riskiin. Riskiä lisäävät merkittävästi muun muassa aiemmat ennenaikaiset synnytykset ja keskiraskaudessa tapahtuneet keskenmenot, monisikiöraskaudet sekä alkionsiirrosta alkanut raskaus. Myös päihteiden ja tupakan käyttö sekä monet infektiot,

kuten virtsatietulehdukset ja sukupuolitaudit, lisäävät tätä riskiä. Kuitenkaan esimerkiksi yhdyntä, ylipaino, kevyt liikunta tai saunominen eivät altista ennenaikaiselle synnytykselle. (2.)

Lapsella, joka syntyy pienipainoisena ja/tai ennen laskettua aikaa, on suurentunut riski monenlaisiin terveyshaittoihin. Heti syntymän jälkeen keskosella on kohonnut kuolemanriski, ja lisäksi keskosuus altistaa hengityskomplikaatioille, infektiolle, hypotermialle, hypoglykemialle, ruokintaongelmille ja intraventrikulaarisille verenvuodoille. Pidemmällä aikavälillä nämä lapset ovat tavallista suuremmassa vaarassa sairastua CP-vammaan tai älylliseen kehitysvammaan. (3.)

Keskosuuden tiedetään olevan myös hampaiden kiillevaurioiden riskitekijä (4). Kehityksellisille kiillevaurioille altistavat monet sellaiset systeemiset ja paikalliset tekijät, joita esiintyy keskosilla runsaasti – kuten geneettiset sairaudet, maksan ja munuaisten synnynäiset poikkeamat, ravitsemuk-

sen puutteet, infektiot sekä paikalliset traumat (5). Heti syntymän jälkeen ilmenevistä ongelmista keskosen hengitysvaikeusoireyhtymä sekä poikkeava neurologinen status ovat yhteydessä kohonneeseen kiilleaurioiden riskiin (4). Yhtenä selityksenä suurentuneeseen kiilleaurioriskiin pidetään sitä, että syntymän myötä keskosen hapen ja mineraalien saanti muuttuu radikaalisti. (6.)

Tämän tutkimuksen alkuperäisenä tarkoituksena oli laatia systemaattinen katsaus, jossa käydään läpi ennenaikaisen synnytyksen Käypä hoito -suosituksessa käsiteltävien lääkkeiden yhteyksiä keskosten maitohampaiden kehityksellisiin kiillehäiriöihin. Kirjallisuushaussa käytetyt hakutermit on esitetty taulukossa 1. Systemaattista katsausta ei kuitenkaan pystytty toteuttamaan, sillä haussa ei löytynyt hakukriteerit täyttäviä julkaisuja. Tästä syystä artikkelissa kuvaillaan lyhyesti kiillehäiriöiden kehittymistä ja esitetään tämänhetkiseen tietämykseen perustuva yhteenveto siitä, miten uhkaavan ennenaikaisen synnytyksen lääkehoito voi vaikuttaa vauvan kehittyvään kiilteeseen.

Hampaiden ja kiilteen kehitys

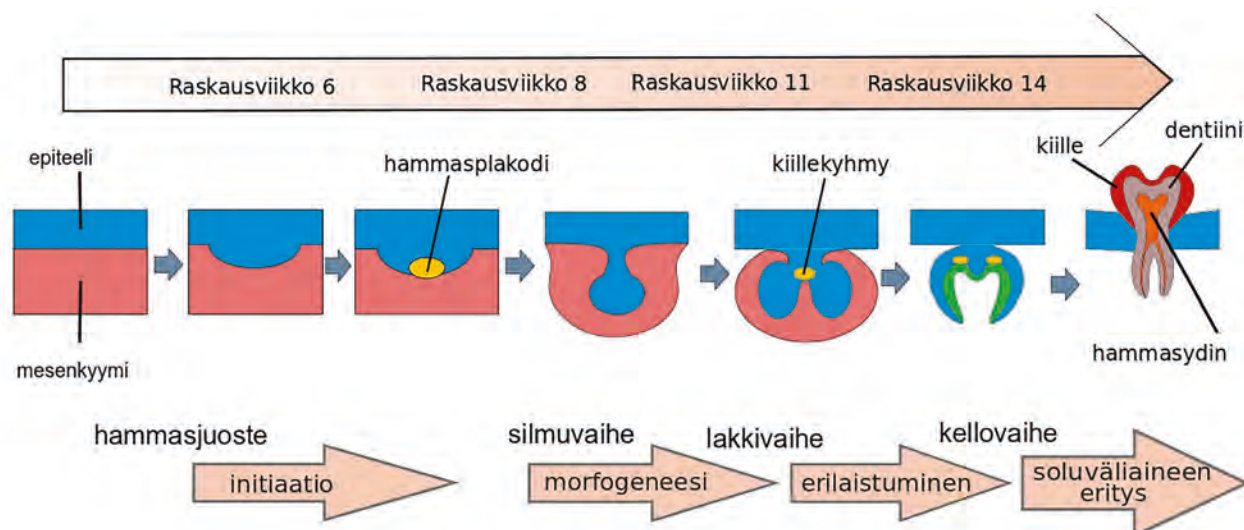
Hampaan kehitys alkaa ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ja jatkuu syntymän jälkeen hampaan puh-

Taulukko 1. Kirjallisuuskatsauksessa käytetyt hakutermit.

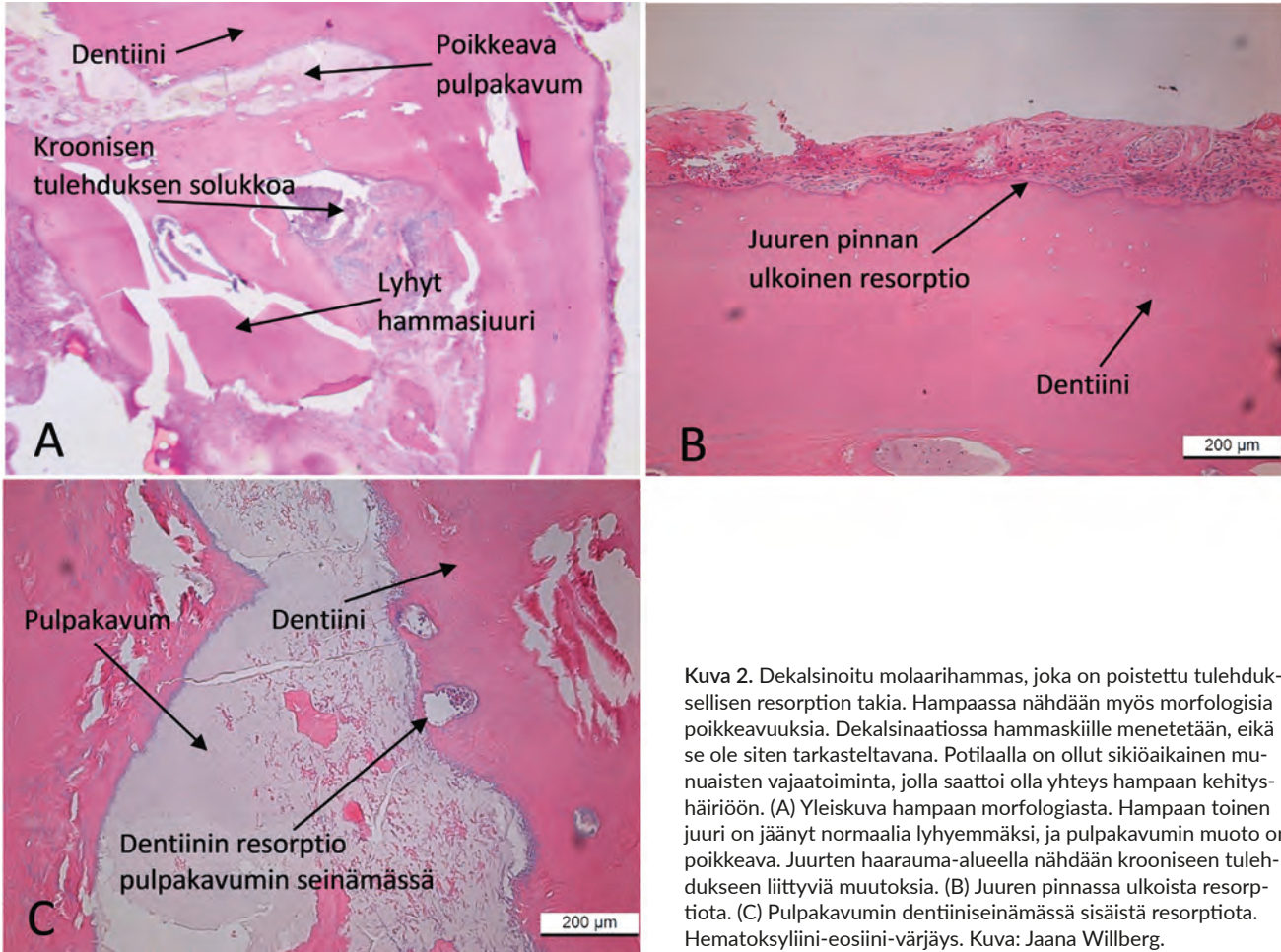
Keskosuus	Kiilleauriot	Tokolyytit	Antibiootit
low birth weight	demarcated opacity	tocolysis	antibiotic
premature birth	amelogenesis	tocolytic	cefuroxime
premature infant	dentition	betamethasone	cephalosporin
prenatal	developmental defects of enamel	glucocorticoid	metronidazole
preterm	diffuse opacity	calcium channel blocker	
preterm infant	enamel	nifedipine	
preterm parturition	enamel abnormality	adrenergic beta-agonists	
	enamel defect	beta sympathomimetic	
	hypoplasia	ritodrine	
	teeth	atosiban	
	tooth	oxytocin receptor antagonists	
		17-alpha-hydroxy-progesterone caproate	
		progesterone	
		progestins	

keamiseen asti (kuva 1). Kehityksen käynnistää epiteelin ja mesenkyymien vuorovaikutus, jonka seurauksena mesenkyymiin muodostuu ektodermin paksuuntuma eli hammasjuoste. Hammasjuosteeseen syntyy plakodeja, jotka indusoivat hammasta muodostavien rakenteiden kehittymistä. Plakodien ja mesenkyymien vastavuoi-

roisen signaaloinnin seurauksena muodostuvat kiillekyhmyt, jotka määräävät hammaskruunun koon ja muodon. Kiillekyhmyjen ohjaamana käynnistyy hampaan kovakudosten eli kiilteen ja dentiinin muodostuminen. Muodostuminen alkaa kiille-dentiini-rajalta, kusprien kohdalta, ja etenee vastakkaisiin suuntiin: kiillettä muodostuu ham-



Kuva 1. Hampaiden kehitysaikataulu ja kehitysvaiheet. Irma Thesleffin alkuperäisestä kuvasta muokanneet Kristiina Heikinheimo ja Mika Aarnio.



Kuva 2. Dekalsinoitu molaarihammas, joka on poistettu tulehduksellisen resorption takia. Hampaassa nähdään myös morfologisia poikkeavuuksia. Dekalsinaatiossa hammaskiille menetetään, eikä se ole siten tarkasteltavana. Potilaalla on ollut sikiöaikainen munuaisten vajaatoiminta, jolla saattoi olla yhteys hampaan kehityshäiriöön. (A) Yleiskuva hampaan morfologiasta. Hampaan toinen juuri on jäänyt normaalia lyhyemmäksi, ja pulpakavumin muoto on poikkeava. Juurten haarauma-alueella nähdään krooniseen tulehdukseen liittyviä muutoksia. (B) Juuren pinnassa ulkoista resorptiota. (C) Pulpakavumin dentiiniseinämässä sisäistä resorptiota. Hematoksyliini-eosiini-värjäys. Kuva: Jaana Willberg.

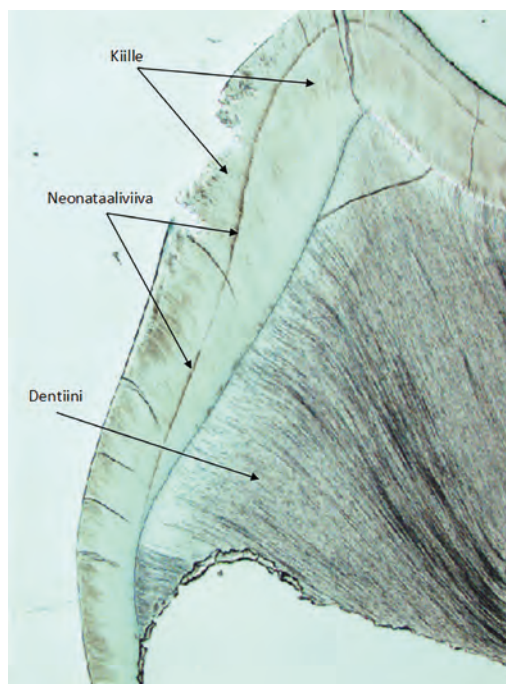
paan pintaa kohti ja dentiiniä aluksi hampaan ydintä kohti. Dentiinin muodostuksen viimeinen vaihe on juurten kehittyminen, jonka aikana hammas puhkeaa suuhun. (7.)

Amelogeneesi eli kiilteen kehitys voidaan jakaa erityis- ja kypsymisvaiheeseen, joiden välissä on lyhyt siirtymävaihe. Eritysvaiheessa syntyvät hypoplasiat eli vauriot, joissa kiilteen muodostuminen on ollut puutteellista. Kypsymisvaiheessa taas muodostuvat kiilteen hypomineralisaatiot, kuten erilaiset opaakiset muutokset. Näissä kiilteen paksuus on normaali mutta sen mineraalipitoisuus vähäinen. Hampaan kehityksen aikana vaurioita voi syntyä myös sen muihin rakenteisiin kuten juuriin, pulpaan eli hammasyttimeen tai hampaan yleiseen morfologiaan (kuva 2).

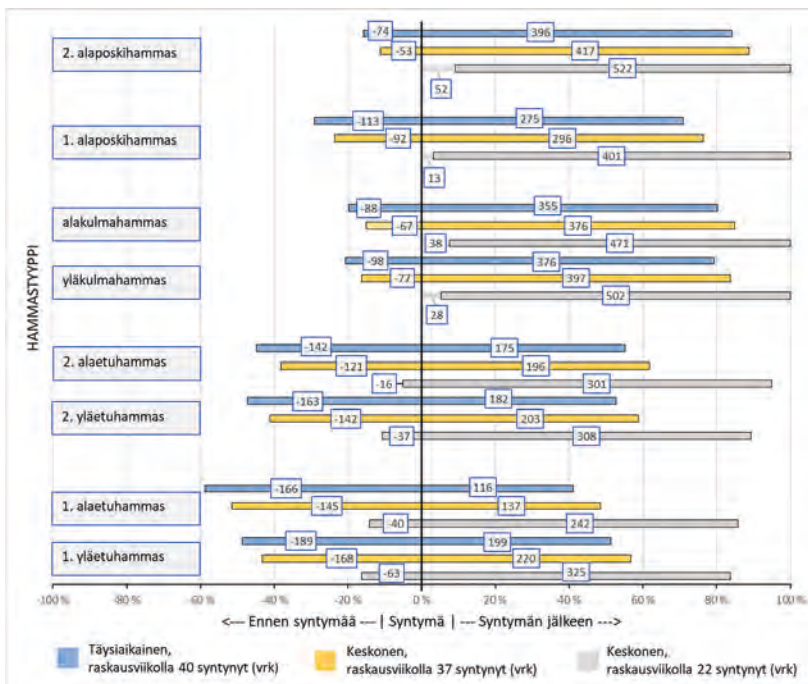
Eritysvaiheessa ameloblastit tuottavat rakenteeltaan säännöllisiä kiillekristalleja, jotka kasvavat pituutta askeleittain siten, että joka 7. päivä muodostuu selvästi erottuva kiilleuurre, ns. Retziuksen viiva. Uurre syntyy samaan aikaan kaikkeen kyseisellä hetkellä muodostuvaan kiilteeseen. Kusprien kärjissä uurteet kaartuvat siten, etteivät ne tule pintaan, kun taas hampaiden kyljissä muodostuvat perikymatat eli kiilleuurteet, jotka kulkevat kiille-dentiinirajalta kiilteen reunalle, saavat aikaan kiilteen pinnalle ominaisen aaltomuodon. Niihin hampaisiin, joiden kiille on synnytyksen aikana eritysvaiheessa, muodostuu ns. neonataaliviiva eli korostunut kiilleuurre (kuva 3). Eritysvaiheen lopussa kiille saavuttaa lopullisen paksuutensa.

Siirtymävaiheessa noin puolet ameloblasteista kuolee apoptoosin seurauksena. Loput solut käyvät läpi muodonmuutoksen, jossa niiden koko ja morfologiset piirteet muuttuvat. Muodonmuutoksia tapahtuu myös kiille-elimen muissa soluissa ja rakenteissa.

Kypsymisvaiheen alussa kiilteestä on 65 % vettä, 20 % orgaanista ainesta ja 15 % epäorgaanisia hydroksiapatiittikiiteitä. Tässä vaiheessa kiilteen orgaaninen matriksi alkaa hajota. Ameloblastit muuttavat jaksottaisesti muotoaan sileäpääteisestä karheapääteiseen ja säätelevät kypsyvän kiilteen happamuutta pH-arvojen 6–7,2 välillä. Samaan aikaan kiillematriksiin kertyy kalsium-, fosfaatti- sekä bikarbonaatio-ioneja. Kiillekristallien paksuus kasvaa kypsymisvaiheen aikana keskimäärin



Kuva 3. Alamaitoposkihammas. Kuvassa nähdään ennen syntymää ja syntymän jälkeen kehittynyt kiillekerros sekä näiden välissä neonataaliiviiva. Näyte on valmistettu kovakudostekniikalla Turun yliopiston hammaslääketieteen laitoksella. Hammas kuuluu Finnish Deciduous Tooth Collection -kokoelmaan. Kokoelma on osa laajaa, pitkäaikaista Finnish Family Competence Study -tutkimusta. Kuva: Jaana Hurnanen.



Kuva 4. Arvio raskausviikolla 40, raskausviikolla 37 ja raskausviikolla 22 syntyneen lapsen maitohampaiden kiilteen kehityksestä ennen syntymää ja syntymän jälkeen, ilmoitettuna vuorokausina ja prosentteina. Kuva on koostettu kiilteen muodostumisnopeutta käsittelevistä tutkimuksista. (12, 13.)

1,5 mm:stä 25 mm:iin, ja niiden proteiinipitoisuus vähenee yhteen prosenttiin.

Kypsymisvaiheen jälkeen ameloblastit litistyvät ja muodostavat suojaavan kerroksen kiilteen päälle, kunnes hammas puhkeaa. Puhkeamisen jälkeen kiilteen mineralisoituminen jatkuu syljen vaikutuksesta. (7, 8, 9.)

Maitohampaiden kiillehäiriöt keskittyvät neonataaliiviivan lähelle

Kehitykselliset kiillehäiriöt, kuten kiilteen hypoplasiat ja -mineralisaatiot, ovat yleisiä maitohampaistossa. Näitä muutoksia ilmenee 20–80 %:lla täysiaikaisina syntyneistä ja 20–96 %:lla keskosina syntyneistä. (4, 7.) Tutkimustulosten suuri hajonta johtuu pääosin eroavaisuuksista muutosten tunnistamis-

mistavoissa ja luokittelussa (4). Erään tutkimuksen mukaan keskosena syntyneistä 72 %:lla todetaan kiillemuutoksia sekä maito- että pysyvässä hampaistossa (10).

Koska hampaisto kehittyy vaiheittain, kehitykselliset kiillehäiriöt muodostuvat eri kohtiin eri hampaissa (kuva 4). Näiden muutosten yleisyydessä ei kuitenkaan ole todettu olevan eroa ylä- ja alaleuan välillä (4). Yleisimpiä kiillehäiriöt ovat etuhampaiden keski- ja kervikaalikolmanneksissa, ja melko paljon niitä esiintyy myös poski- ja kulmahampaiden purupintojen läheisyydessä. Suurin osa maitohampaiston kiillehäiriöistä on symmetrisiä ja sijaitsee lähellä neonataaliiviivaa (11).

Täysiaikaisena syntyneellä lapsella poski- ja kulmahampaiden kiilteen

kehitys on kusprien kärkiä lukuun ottamatta vielä kesken, minkä seurauksena neonataaliiviiva jää yleensä kiilteen sisään. Tästä syystä myös näiden hampaiden mahdolliset prenataaliset kiillehäiriöt jäävät peittoon. (12.) Etuhampaissa kiilteen kehitys on täysiaikaisena syntyneellä kesken enää hampaan keski- ja kervikaalikolmanneksessa. Näissä hampaissa neonataaliiviiva jääkin näkyviin. (13.)

Keskosten ja täysiaikaisina syntyneiden kiillehäiriöt ovat erilaisia

Keskosilla kiilteen kehityksestä suurempi osa tapahtuu syntymän jälkeen verrattuna täysiaikaisina syntyneisiin lapsiin. Tämä on osasy eroavaisuuksiin, joita näiden ryhmien välillä on ha-



vaittu maitohampaiston kehityksellisten kiillehäiriöiden sijainnissa, vaikeusasteessa ja yleisyydessä (13). Lisäksi näitä muutoksia esiintyy keskosilla enemmän kuin täysiaikaisina syntyneillä (78 % vs. 20 %) (10).

Keskosten maitohampaistossa todetaan kiilteen hypoplasioita useammin kuin täysiaikaisina syntyneillä (66 % vs. 2 %), kun taas täysiaikaisina syntyneillä kiilteen hypomineralisaatiot ovat yleisempiä (19 % vs. 13 %). Keskosella, joka syntyy lähempänä täysiaikaisuutta ja normaalia syntymäpainoa, kiilteen hypoplasioiden todennäköisyys on pie-

Kehitykselliset kiillehäiriöt todetaan yleisimmin symmetrisinä vasemmassa ja oikeassa leukapuoliskossa.

nempi kuin varhaisemmilla raskausviikoilla ja pienipainoisena syntyneellä. Keskosilla maitohampaiston hypoplasioiden tiedetään olevan yhteydessä myös muun muassa syntymän jälkeen annettuun hengitystukihoitoon ja laskimoravitsemushoitoon sekä näiden hoitojen kestoon. (10.)

Keskosilla, kuten täysiaikaisina syntyneilläkin, maitohampaiden kehityksellisiä kiillevaurioita ilmenee pääosin 1. ja 2. etuhampaissa sekä 1. poskihampaissa. Keskosilla nämä muutokset kuitenkin sijaitsevat lähempänä hampaiden purupintaa – tarkka sijainti riippuu keskosuuden vaikeusasteesta –, ja toisin kuin täysiaikaisina syntyneillä, muutoksia esiintyy todennäköisemmin yläleuassa. (4, 10.) Kehitykselliset kiillehäiriöt todetaan yleisimmin symmetrisinä vasemmassa ja oikeassa leukapuoliskossa, ja tavallisesti ne sopivat yhteen hampaiston kehitysaikataulun kanssa. Näitä muutoksia esiintyy harvoin yksittäisinä tai kehitysaikataulusta poikkeavina. (11.) Poikkeuksena ovat suun kautta imutoitujen keskosten maitohampaiston

kehitykselliset kiillehäiriöt, jotka usein sijaitsevat yläleuassa, ilmenevät yksittäisinä ja/tai sijoittuvat epäsymmetrisesti (10).

Ennenaikaisen synnytyksen lääkehoidon mahdolliset vaikutukset kehittyvään kiilteeseen

Äidin raskausaikana käyttämällä lääkkeillä ei ole havaittu olevan vaikutusta lapsen maitohampaiden kehityksellisiin kiillehäiriöihin (14). Tietyillä lapsuudessa käytetyillä lääkkeillä, kuten astmalääkkeillä, on osoitettu olevan yhteys pysyvien hampaiden kiillehäiriöihin (15). Raskaudenaikaisen tai lapsuudessa käytetyn astmalääkityksen ei kuitenkaan ole havaittu altistavan maitohampaiden kehityksellisille kiillehäiriöille tilanteissa, joissa lääkityksenä on käytetty kortikosteroideja tai β_2 -agonisteja (16, 17).

Kun synnytys on vaarassa käynnistyä ennen 35. raskausviikkoa, tarvitaan kortikosteroidilääkitystä, jotta sikiön keuhkot saadaan kypsymään hengittämistä varten. Hoidon paras ajankohta on 1–7 vuorokautta ennen synnytystä, mutta jo alle 24 tuntia kestäväällä hoidolla saavutetaan terveydellistä hyötyä. (2.) Hoidon tarkoituksena on jäljitellä loppuraskausajalle ominaista kortikosteroidipitoisuuden kohoamista äidin elimistössä. Kortikosteroidi on välttämätön useiden elinjärjestelmien kypsymiselle, ja sen avulla lapsi valmistautuu kohdun ulkopuoliseen elämään. (18.) On havaittu, että ameloblasteissa esiintyy glukokortikoidireseptoreita koko kiilteen kehityksen ajan. Määrällisesti eniten niitä on kypsymisvaiheessa. (19.)

Glukokortikoidit aiheuttavat muun muassa immunosuppressiota sekä vaikuttavat lipidimetaboliaan ja kasvuun (18). Ennenaikaisen synnytyksen hoidossa käytetyn kortikosteroidilääkityksen ei kuitenkaan ole todettu vaikuttavan lapsen luustoon. Tutkimuksessa, jossa verrattiin synnytystä edeltävän kortikosteroidihoidon ja plasebohoidon luustovaikutuksia, koe- ja kontrolliryhmän lasten luuston mineraalipitoisuu-

deda ei ilmennyt 6–8-vuotiaina eroa. (20.) Eläinkokeissa on kuitenkin todettu, että toistuvien kortikosteroidiannosten antaminen raskauden loppuvaiheessa vähentää sikiön veren kalsium- ja laktaattipitoisuutta sekä vaikuttaa luuston mineralisoitumiseen (21). Lisäksi glukokortikoidihoito kohottaa odottavan äidin verensokeritasoa usean päivän ajaksi, mikä voi olla haitallista etenkin diabeetikoilla (22). Tämä haittavaikutus on syytä ottaa huomioon, sillä odottavalla äidillä on jo raskauden vuoksi kohonnut riski sokeriaineenvaihdunnan häiriöihin. Lisäksi tutkimukset ovat osoittaneet, että raskausdiabetes ja raskausajan hyperglykemia altistavat lapsen kehityksellisille kiillehäiriöille (23).

Tokolyysissä eli kohdun ennenai-kaisten supistusten ehkäisyssä voidaan käyttää selektiivisiä β_2 -agonisteja (yleisimmin ritodriinia), kalsiumkanavan salpaajia (yleisimmin nifedipiiniä) tai atosibaania, joka on ainoa erityisesti tokolyysiä varten kehitetty lääke. Lisäksi voidaan käyttää emättimen kautta annosteltavaa luonnollista progesteronia tai lihakseen pistettävää synteettistä 17-alfahydroksiprogesteronikaproaattia (17-OHPC). (2.)

Ritodriinin pitkäaikainen käyttö kasvattaa odottavan äidin riskiä sairastua keuhkopöhhön ja diabeetikoilla heikentää glukositasapainoa (24). Lisäksi ritodriini saattaa aiheuttaa äidille muun muassa takykardiaa, verenpaineen laskua, hengitysvaikeuksia, rintakipua sekä hyperkalemiaa. Myös sikiöllä voi ilmetä haittavaikutuksia, esimerkiksi takykardiaa. Eläinkokeiden perusteella tiedetään, että ritodriini aiheuttaa elimistössä glukosin, laktaatin ja insuliinin pitoisuuksien jyrkän kasvun ensimmäisten 6–8 tunnin aikana, minkä jälkeen muut paitsi laktaatti palautuvat normaalipitoisuuksiin. (25.) Koska ritodriinilla ja muilla beetasymptomimeeteillä on vakavia haittavaikutuksia, Käypä hoito -työryhmä suosittaa, ettei niitä käytettäisi tokolyytteinä (2).

Nifedipiinin haittavaikutuksina odottavalla äidillä voi ilmetä päänsärkyä, huimausta, alaraajojen turvotusta

sekä ihon punoitusta ja kuumotusta. Tokolyysissä käytetyillä annoksilla nifedipiinillä ei kuitenkaan ole havaittu olevan vaikutusta sikiön verenpaineeseen tai veren virtaukseen. (25.) Lääkkeen on huomattu toimivan antagonistina mineralokortikoidireseptoreille, joita esiintyy myös ameloblasteissa koko kiilteen kehityksen ajan (26).

Atosibaanin haittavaikutukset ovat tutkimusten mukaan verrattavissa placeboon. Mahdollisia haittavaikutuksia ovat äidin yliherkkyysoireet sekä pistospaikkareaktiot. Atosibaani kulkeutuu istukan kautta sikiöön heikosti, eikä tiedetä, aiheuttaako se vastasyntyneelle haittavaikutuksia. (25.)

Progesteroni ja 17-OHPC kulkeutuvat istukan läpi sikiöön. Äitien elimistön 17-OHPC-pitoisuuksissa esiintyy huomattavaa yksilöllistä vaihtelua lääkkeen antamisen jälkeen. (27.) Ameloblasteissa on todettu olevan progesteronireseptoreja tasaisesti koko kiilteen kehityksen ajan, joskin niiden määrä on muihin reseptoreihin verrattuna pieni (19).

Raskauden aikana käytetyillä antibiooteilla ei tutkimusten perusteella ole vaikutusta maitohampaiden kiillehäiriöiden kehittymiseen (17). Sen sijaan antibiootit, joita vastasyntyneille keskosille annetaan sairaalassa, näyttäisivät kasvattavan näiden kiillehäiriöiden riskiä (28). On myös todettu, että lapsuudessa saaduilla antibioottikuureilla on yhteys maitohampaiden kiilleaurioihin (16). Lapsuudessa käytettyjen antibioottien on osoitettu liittyvän myös pysyvien hampaiden kehityksellisiin kiillehäiriöihin, joskin niiden vaikutus arvioidaan vähäiseksi. (15.) Antibioottien ja kiillehäiriöiden yhteyttä koskevan tutkimustiedon rajoitteena on, että kun tutkimuksissa on huomioitu sekoittavat tekijät, tulokset ovat olleet ristiriitaisia.

Suomessa yleisimmät uhkaavan ennenaikaisen synnytyksen hoidossa käytetyt antibiootit ovat kefuroksiimi ja metronidatsoli (2). Kefuroksiimi luokitellaan toisen polven kefalosporiiniksi. Näillä ei ole havaittu olevan yhteyttä

Medication for preterm birth – effect on enamel development?

Preterm children have more developmental defects in the enamel of deciduous teeth than children who are born full term. The object of this study was to discuss the possible association of the enamel defects and the drugs mentioned in "Current Care Guidelines: Preterm birth" by Duodecim.

No publications matching the search criteria were found in the literature search. As a result, the aim is to briefly describe the development of enamel defects and to present a summary based on current knowledge concerning the effects of the medication for threatening preterm labor on the developing enamel of the baby.

Based on the literature, most of the

developmental defects of enamel in deciduous dentition date back to the time of birth. Drugs used to treat preterm labor, such as corticosteroids, β_2 -agonists, nifedipine, and progesterone, appear to influence enamel development through a systemic mechanism, as well as direct cell signaling.

No data are available on the effects of drugs used in the treatment of preterm labor on the deciduous teeth of premature infants. However, it can be assumed that the same mechanisms work in the formation of enamel defects on both deciduous teeth and permanent teeth.

kiillehäiriöiden kehittymiseen, vaikka tietyillä antibiooteilla tällainen yhteys on todettu (16).

Kefuroksiimi erittyy muuttumattomana munuaisten kautta, ja sen haittavaikutukset ovat vähäisiä (29). Haittavaikutuksina on ilmennyt lähinnä maha- ja suolisto-oireita, joskin myös allergiset reaktiot, luuydinauriot, laskimotukkotulehdukset, maksatoksisuus, hermotoksisuus ja ohimenevät hematologiset muutokset ovat mahdollisia (24).

Metronidatsoli tehoaa hyvin anaerobisiin bakteereihin ja alkueläimiin. Se kulkeutuu soluihin passiivisesti ja pelkistyy vasta anaerobisen solumetabolian seurauksena aktiiviseksi metaboliitiksi. Tämä metaboliitti vaikuttaa solussa genotoksisesti aiheuttaen solun kuoleman. (30.) Anaerobisen aktivaatiomekanismin ansiosta metronidatsolin haittavaikutukset ovat vähäisiä. Näistä yleisimpiä ovat antabusvaurio, pahoinvointi, ruokahaluttomuus ja metallin maku suussa. (24.) Metronidatsoli kulkeutuu sikiöön heikosti (31).

Lopuksi

Kirjallisuushaussa löytyi julkaisuja, joissa oli selvitetty kehityksellisten kiillehäiriöiden yhteyttä äidin raskau-

denaikaiseen lääkitykseen. Kuvatuissa tutkimuksissa lapsia ei kuitenkaan ollut eroteltu keskosiin ja täysiaikaisina syntyneisiin eikä eri lääkeaineiden yhteyttä kehityksellisiin kiillehäiriöihin ollut tarkasteltu erikseen. Koska myös täsmälliset tiedot eri lääkeaineiden vaikutuksista, annostuksesta ja käyttöhetkestä puuttuivat, lääkkeiden vaikutuksista kiilteen kehitykseen ei voida tehdä päätelmiä.

Joka tapauksessa monella lääkeaineella, joita käytetään ennenaikaisen synnytyksen hoidossa, näyttäisi olevan – käytön ajankohdasta riippuen – vaikutusta kiilteen kehitykseen joko maito- tai pysyvissä hampaistossa. Voidaankin olettaa, että samat mekanismit, kuten systeeminen vaikutus ja suora solusignaalointi, toimivat sekä maitohampaiden että pysyvien hampaiden muodostuessa.

Täysiaikaisina syntyneillä lapsilla tehdyissä tutkimuksissa saatuja tuloksia lääkitysten vaikutuksista hampaisiin ei pystytty suoraan hyödyntämään keskosilla. Keskokset altistuvat ennen syntymäänsä voimakkaalle ja pitkäkestoiselle lääkitykselle sekä ennenaikaisen synnytyksen ja sairaalahoidon aiheuttamalle systeemille stressille. Lisäksi tutkimusten tekeminen keskosilla on



haastavaa, sillä raskauden kesto ja keskosuuden vaikeusaste vaihtelevat suu-
restä, ja monesti keskosten äidit käyttävät erilaisia pitkäaikaissairauksiin määrättyjä lääkityksiä.

Näin ollen lisätutkimuksia tarvitaan, jotta keskosten kiilleaurioiden riskitekijät saadaan selville. ■

¹ Mika Aarnio, HLK

^{1,2} Jaana Willberg, HLT, EHL

¹ Anna-Liisa Svedström-Oristo, dosentti, EHL

¹ Hammaslääketieteen laitos,
Turun yliopisto

² Patologia, Tyks

Artikkeli perustuu Mika Aarnion hammaslääketieteen lisensiaatin tutkintoon kuuluviin syventävien opintojen kirjalliseen työhön.

Kirjoittajilla ei ole taloudellisia sidonnaisuuksia, jotka voisivat vaikuttaa artikkelin sisältöön.

KIRJALLISUUS

1. March of Dimes, PMNCH, Save the children, WHO. Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth. Raportti. Geneve: WHO; 2012.

2. Suomalainen Lääkäriseura Duodecim. Ennen aikainen synnytys. Käypä Hoito -suositus. Suomalainen Lääkäriseura Duodecim ja Suomen Gynekologiyhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Duodecim; 2011. Haettu 21.05.2017.

3. Teune MJ, Bakhuizen S, Bannerman CG, Opmeer BC, van Kaam AH, van Wassenar AG. ym. A systematic review of severe morbidity in infants born late preterm. Am J Obstet Gynecol 2011; 205(4): 374.e1–e9.

4. Franco KM, Line SR, de Moura-Ribeiro MV. Prenatal and neonatal variables associated with enamel hypoplasia in deciduous teeth in low birth weight preterm infants. J Appl Oral Sci 2007; 15(6): 518–23.

5. Seow WK. Etiology of developmental enamel defects in the primary dentition. Clin Dent Rev 2017; 1: 7.

6. Seow WK. Effects of preterm birth on oral growth and development. Aust Dent J 1997; 42(2): 85–91.

7. Lacruz RS, Habelitz S, Wright JT, Paine ML. Dental Enamel Formation and Implications for Oral Health and Disease. Physiol Rev 2017; 97(3): 939–93.

8. Caruso S, Bernardi S, Pasini M ym. The process of mineralisation in the development of human tooth. Eur J Paediatr Dent 2016; 17(4): 322–26.

9. Simmer JP, Hu JC. Dental Enamel Formation and Its Impact on Clinical Dentistry. J Dent Educ 2001; 65(9): 896–905.

10. Aine L, Backström MC, Mäki R, Kuusela AL, Koivisto AM, Ikonen RS. ym. Enamel defects in primary and permanent teeth of children born prematurely. J Oral Pathol Med 2000; 29(8): 403–9.

11. Asl Aminabadi NA, Oskouei SG, Pouralibabaf, Jamali Z, Pakdel F. Enamel Defects of Human Primary Dentition as Virtual Memory of Early Developmental Events. J Dent Res Dent Clin Dent Prospect 2009; 3(4): 110–16.

12. Mahoney P. Human Deciduous Mandibular Molar Incremental Enamel Development. Am J Phys Anthropol 2011; 144(2): 204–14.

13. Mahoney P. Incremental Enamel Development in Modern Human Deciduous Anterior Teeth. Am J Phys Anthropol 2012; 147(4): 637–51.

14. Velló MA, Martínez-Costa C, Catalá M, Fons J, Brines J, Guijarro-Martínez R. Prenatal and neonatal risk factors for the development of enamel defects in low birth weight children. Oral Dis 2010; 16(3): 257–62.

15. Tourino LFP, Corrêa-Faria P, Ferreira RC, Bendo CB, Zarzar PM, Vale MP. Association between Molar Incisor Hypomineralization in Schoolchildren and Both Prenatal and Postnatal Factors: A Population-Based Study. PLoS One 2016; 11(6): e0156332.

16. Wuollet E, Laihi S, Salmela E, Ess A, Alaluusua S. Molar-incisor hypomineralization and the association with childhood illnesses and antibiotics in a group of Finnish children. Acta Odontol Scand 2016; 74(5): 416–22.

17. Elfrink MEC, Moll HA, Jong JCK, Marroun HE, Jaddoe VWW, Hofman A. ym. Is Maternal Use of Medicines during Pregnancy Associated with Deciduous Molar Hypomineralization in the Offspring? A Prospective, Population-Based Study. Drug Saf 2013; 36(8): 627–33.

18. Kemp MW, Newnham JP, Challis JG, Jobe AH, Stock SJ. The clinical use of corticosteroids in pregnancy. Hum Reprod Update 2016; 22(2): 240–59.

19. Houari S, Loiodice S, Jedeon K, Berald A, Babajko S. Expression of Steroid Receptors in Ameloblasts during Amelogenesis in Rat Incisors. Front Physiol 2016; 7: 503.

20. McKinlay CJD, Cutfield WS, Battin MR, Dalziel SR, Crowther CA, Harding JE. ym. Mid-Childhood Bone Mass After Exposure to Repeat Doses of Antenatal Glucocorticoids: A Randomized Trial. Pediatrics 2017; 139(5): e20164250.

21. Moss TJ, Nitsos I, Harding R, Newnham JP. Differential effects of maternal and fetal betamethasone injections in late-gestation fetal sheep. J Soc Gynecol Investig 2003; 10(8): 474–9.

22. Halonen K. Raskauden aikaisen glukokortikoidin aiheuttaman plasman glukositasen

nousun korjaaminen insuliinihoitoisilla diabeetikoilla. Pro gradu -tutkielma. Helsinki: Helsingin yliopisto; 2015. [http://urn.fi/URN:NBN:fi:hulib-201512164040]. Haettu 10.1.2021.

23. Pascon T, Barbosa AMP, Cordeiro RCL, Busaneli DG, Prudencio CB, Nunes SK. ym. Prenatal exposure to gestational diabetes mellitus increases developmental defects in the enamel of offspring. PLoS One 2019; 14(2): e0211771.

24. Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang and Dale's Pharmacology. 8. laitos. Elsevier/Churchill Livingstone; 2016.

25. Tsatsaris V, Cabrol D, Carbone B. Pharmacokinetics of Tocolytic Agents. Clin Pharmacokinet 2004; 43(13): 833–44.

26. Dietz JD, Du S, Bolten CW, Payne MA, Xia C, Blinn JR. ym. A number of marketed dihydropyridine calcium channel blockers have mineralocorticoid receptor antagonist activity. Hypertension 2008; 51(3): 742–8.

27. O'Brien JM, Lewis DF. Prevention of preterm birth with vaginal progesterone or 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate: a critical examination of efficacy and safety. Am J Obstet Gynecol 2016; 214(1): 45–56.

28. Cortines AAO, Corrêa-Faria P, Paulsson L, Costa PS, Costa LR. Developmental defects of enamel in the deciduous incisors of infants born preterm: Prospective cohort. Oral Dis 2019; 25(2): 543–9.

29. Lalic-Popovic M, Paunkovic J, Grujic Z, Golocorbin-Kon S, Milasinovic L, Al-Salami H. ym. Decreased placental and transcellular permeation of cefuroxime in pregnant women with diabetes. J Diabetes 2016; 8(2): 238–45.

30. Rivera-Chaparro ND, Cohen-Wolkowicz M, Greenberg RG. Dosing antibiotics in neonates: review of the pharmacokinetic data. Future Microbiol 2017; 12(11): 1001–16.

31. Lamp KC, Freeman CD, Klutman NE, Lacy MK. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the nitroimidazole antimicrobials. Clin Pharmacokinet 1999; 36(5): 353–73.