



Käynyt läpi vertaisarvioinnin.
Hyväksytty julkaistavaksi 16.6.2021.



Lähtökohdat

Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää aMMP-8 Point-of-Care -entsyymitestin käytettävyyttä peri-implantiitin pikadiagnostiikassa ja peri-implanttisairauksien riskin arvioinnissa.

Menetelmät

Tutkimukseen valittiin satunnaisesti 44 implanttipotilasta (ikä 44–97 vuotta), jotka tulivat hammaslääkärin läheteellä parodontologiseen ylläpitohoitoon suuhygienistille. Kunkin potilaan yhden implantin bukkaaliseen ientaskuun tehtiin aMMP-8-entsyymitestistä (Implant-Safe® / ORALyzer®). Samalla potilailta rekisteröitiin uuden tautiluokitukseen mukaisesti verenvuoto taskumittauksen yhteydessä (BOP) ja ientaskun syvyys (PPD) sekä otettiin periapikaalinen röntgenkuva (RBL).

Tulokset

aMMP-8-entsyymitestituloksen ja kliinisen tautiluokituksen välillä oli tilastollisesti merkitsevä yhteys ($p = 0,005$). Peri-implantiittiin viittaavat röntgenlöydökset, BOP ja syvenyneet ientaskut (≥ 3 mm) olivat sitä yleisempiä, mitä selkeämmin positiivinen aMMP-8-entsyymitestitulokseksi oli ($p = 0,014$; $p = 0,002$; $p = 0,014$). Testin kyky erotella terve ja peri-implantiittia sairastava kudos oli hyvä.

Johtopäätökset

aMMP-8-entsyymitestitulokseksi oli merkittävästi yhteydessä perinteisillä menetelmillä saatuihin mittauksellisiin ja taudin vakavuuteen. Testi vaikuttaakin hyödylliseltä lisätyökalulta peri-implantiitin ehkäisyssä, diagnostiikassa ja hoidossa.

aMMP-8-entsyymitestistä ja implanttihakamat

Hanna Lähteenmäki, Ismo T. Räisänen, Pirjo Pärnänen,
Taina Tervahartiala, Timo Sorsa

Hammasimplanttien leistyminen on tuonut suun terveydentilan tutkimiseen ja suun sairauksien diagnosointiin uudenlaisia haasteita. Implanttien erilaiset muodot ja materiaalit sekä se, että peri-implanttikudoksen rakenne on erilainen kuin luonnonhampaan kiinnityskudoksen, vaativat tarkkuutta niin diagnostiikassa, hoidossa kuin seurannassakin. Parodontiumin ja peri-implanttikudosten terveydentilan tutkimuksessa perinteisesti käytetyt kliiniset menetelmät ovat ientaskujen syvyyden mittaaminen, ienverenvuodon (BOP) ja plakin määrän arviointi (VPI) sekä röntgenkuvaus (1–3). Niiden etuna on, että niitä ovat käyttäneet kaikki suun terveydenhuollon ammattilaiset jo vuosikymmenten ajan ja niiden tulkinta on helppoa. Arvioon plakin tai verenvuodon määrästä vaikuttaa kuitenkin jokaisen yksilön subjektiivinen kokemus ja näkemys asioista, jolloin tuloksen tai diagnoosin luotettavuus saattaa vaihdella.

Inflammatoriset sairaudet hampaiden ja implanttien ympärillä

Peri-implanttimukosiitti ja peri-implantiitti ovat infektion indusoimia, inflammatorisia sairauksia implanttia ympäröivässä kudoksessa (1–3). Infektio johtuu useimmiten pääosin anaerobisista bakteereista, jotka kerääntyvät ientaskuihin. Infektion aiheuttamat palautumattomat muutokset tukikudoksissa taas johtuvat isännän vasteesta näihin patogeeneihin (1, 4, 5). Tulehdusalueella isännän solut tuottavat ja vapauttavat proinflammatorisia ja proteolyttisiä välittäjäaineita sekä reaktiivisia happituotteita, minkä seurauksena paikalle kerääntyy leukosyyttejä ja makrofageja. Nämä voimistavat peri-implanttikudoksen inflammaatiota ja aiheuttavat palautumatonta kudostuhoa. Useiden proinflammatoristen välittäjäaineiden ja viestien yhteisvaikutuksena parodontiumin ja peri-implanttikudoksen solut aktivoituvat ja erittävät tulehdusta edistäviä sytokiine-

ja, kysteiiniproteinaaseja ja matriksin metalloproteinaaseja (MMP). Näistä MMP:illa on keskeinen rooli parodontiumin ja peri-implanttikudosten tuhoutumisessa (6).

Implanttia ympäröivän kudoksen terveydentila luokitellaan kolmiportaisesti: terve peri-implanttikudos, peri-implanttimukosiitti ja peri-implantiitti. Terve peri-implanttikudos suojaa implanttia ilman tulehduksen merkkejä. Peri-implanttimukosiitissa esiintyy alkavaa tulehdusta ja kollageenisäikeiden katkeilua; implanttia ympäröivä pehmytkudos tavallisesti punoittaa ja verenvuotoa havaitaan mitattaessa, mutta röntgenkuvin ei vielä ilmene alveoli-harjanteen luukatoa (7). Peri-implantiitin tunnuspiirteisiin kuuluu laaja kollageenisäikeiden katkeaminen, joka ilmenee implanttitaskun verenvuotona, mahdollisena märkävuotona, kasvaneena ientaskusyvyytenä (> 3 mm) ja implanttia ympäröivän luukudoksen resorptiona (> 2 mm) (8, 9). Varhainen peri-implanttimukosiitti on mahdollista pysäyttää ja hoitaa terveeksi, mutta peri-implantiitin pysäyttäminen on usein hyvin haasteellista.

Matriksin metalloproteinaasi -8

Hammasta tai implanttia ympäröivä sidekudos koostuu pääsääntöisesti tyypin I kollageenista. MMP-8 on yksi MMP-perheeseen kuuluvista proteinaaseista, joiden tehtävänä on mm. tyypin I kollageenin sekä bioaktiivisten tulehdusvälittäjäaineiden hajottaminen ja aktivoiminen, haavan parantaminen ja kudosten uudelleenmuokkaus (6, 10, 11). MMP-8, joka tunnetaan myös nimillä neutrofiilikollagenaasi ja kollagenaasi-2, on pääosin vastuussa aktiivisen parodontaali- ja peri-implanttikudoksen tuhoutumisesta (6, 10, 11). Aktiivinen MMP-8 pystyy rikkomaan lähes kaikkia sidekudoksen soluväliaineen ja tyvikalvon valkuaisaineiden rakenneosia, aktivoimaan immunologisia bioaktiivisia tulehduksen välittäjäaineita sekä hajottamaan muun muassa insuliinireseptoreita (12).

Aikaisemmista tutkimuksista saadut

Taulukko 1. Potilasaineiston taustatiedot.

	Terve (n = 18)	Peri-implantti-mukosiitti (n = 12)	Peri-implantiitti (n = 14)	p-arvo*
Sukupuoli (n)				
Mies	6	6	6	0,686
Nainen	12	6	8	
Ikä (keskiarvo [keskihajonta])	71,83 [7,45]	72,17 [15,47]	67,43 [9,03]	0,340
Tupakointi (n)				
Kyllä	3	1	4	0,492
Ei	15	11	10	
Diabetes (n)				
Kyllä	1	2	0	
Ei	17	10	14	0,348
Astma (n)				
Kyllä	3	1	0	0,282
Ei	15	11	14	
Reuma (n)				
Kyllä	4	1	1	0,542
Ei	14	11	13	
Sydänsairaus (n)				
Kyllä	10	3	5	0,213
Ei	8	9	9	

tulokset viittaavat siihen, että aktiivisen MMP-8-proteinaasin tarkastelemisesta ja analysoinnista on hyötyä, kun etsitään ja pyritään tunnistamaan mahdollista alkavaa kiinnityskudostuhhoa (6, 10–16). Terveessä parodontiumissa ja peri-implanttikudoksessa aMMP-8-pitoisuus on merkitsevästi matalampi kuin vastaavissa kudoksissa, joissa on vaikea tulehdustila. Terveen ja sairaan kudoksen erottamiseksi on mitattava nimenomaan aktiivisen MMP-8:n pitoisuutta, ei MMP-8:n kokonaismuodon (totaali-MMP-8) tai latenttimuodon (latentti-/pro-MMP-8) pitoisuutta (10–28). aMMP-8-entsyymi ja sen pitoisuuden patologinen kohoaminen voidaan tunnistaa ientasku- tai peri-implanttitaskunesteestä sekä suuhuuhteesta aMMP-8-entsyymitestillä (10, 16–28). Testituloksen perusteella pystytään arvioimaan kudoksen nykyistä terveydentilaa ja kollageenin hajoamisen riskiä, minkä perusteella voidaan

ennustaa mahdollista tulevaa kiinnityskudoksen menetystä (10, 15–28).

Tämän tutkimuksen hypoteesina oli, että aMMP-8 Point-of-Care -tuolinvierrustestillä voidaan käyttää luotettavasti peri-implanttikudoksen terveydentilan analysoimiseen. Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää aMMP-8-entsyymitestin käytettävyyttä peri-implantiitin diagnosoinnin ja riskinarvioinnin työkaluna. Tutkimuksessa kartoitettiin, miten hyvin peri-implanttikudosten terveyttä mittaavien perinteisten kliinisten menetelmien ja aMMP-8-entsyymitestin (ImplantSafe®) tulokset vastaavat toisiaan. Lisäksi tavoitteena oli arvioida, voitaisiinko peri-implanttisairaudesta etenemisriskiä arvioida aMMP-8-riskirajojen avulla.

Aineisto ja menetelmät

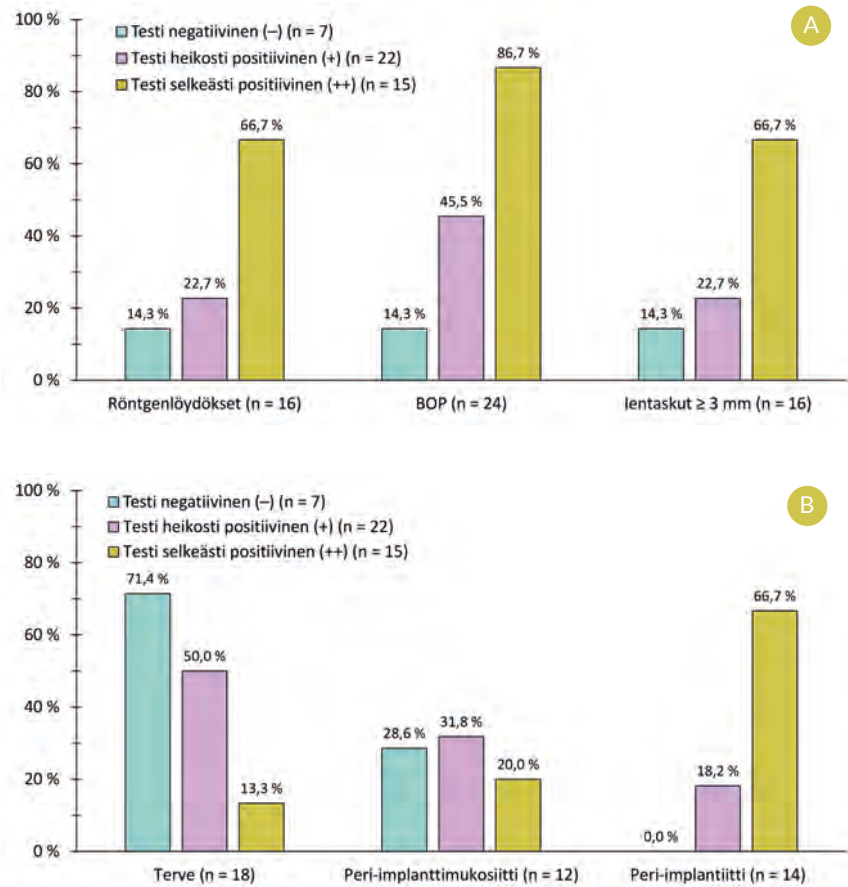
Tutkimukseen valittiin satunnaisesti 44 yksityisen hammasklinikan potilasta (taulukko 1), jotka tulivat suuhygienis-



tille ylläpitohoitoon. Diagnostiikka ja implanttihoito olivat hammaslääkärin tekemiä, ja hammaslääkäri oli kirjoittanut lähetteet ylläpitohoitoon. Potilaiden ylläpitohoitokäyntien hoitoväli vaihteli 6 kuukaudesta ja 12 kuukauteen. Kaikki potilaiden implantit olivat Nobel Biocare® -merkkisiä, ja implanttikantoiset rakenteet vaihtelivat yksittäisistä kruunuista siltoihin.

Potilaille tehtiin ennen ylläpitoehdon aloittamista implanttitaskuneste aMMP-8-pitoisuutta kvalitatiivisesti mittaava ImplantSafe®-entsyymitestit. Jos potilaalla oli useampi implantti, testattava implantti valittiin satunnaisesti. Testi otettiin bukkaalisesta implanttitaskusta. Samalla rekisteröitiin ientaskun syvyys (PPD); tasku katsottiin syventyneeksi, jos se oli ≥ 3 mm syvä. Lisäksi rekisteröitiin ienverenvuoto taskumittauksen yhteydessä (kyllä/ei). Implanttialueelta otettiin kliininen valokuva sekä periapikaalinen röntgenkuva mahdollisen alveoliluukadon arvioimiseksi. Röntgenkuvat analysoi klinikan hammaslääkäri. Peri-implantiittiin viittaavan luukadon raja-arvoksi määritettiin ≥ 2 mm arvioidusta alku-eräisestä luutasosta.

aMMP-8:n pitoisuutta mittaava entsyymitesti tehtiin asettamalla testiliuska implanttitaskuun 30 sekunnin ajaksi, minkä jälkeen se siirrettiin näyteastiaan. Viiden minuutin kuluttua näyteastiaan kastettiin tuloksen analysointiin tarkoitettu näytetikku, ja viiden minuutin kuluttua tästä tulos oli luettavissa. Entsyymitestin tulokset eroteltiin kolmeen luokkaan. Ensimmäinen luokka koostui negatiivisista tuloksista ($-$, ≤ 20 ng/ml); testiposiitiiviset tulokset (≥ 20 ng/ml) jaettiin edelleen heikosti positiivisiin ($+$) ja selkeästi positiivisiin ($++$). Heikosti positiivisiksi katsottiin näytteet, joissa testitulokse lukuikkunassa oli heikko sininen viiva, ja selkeästi positiivisiksi ne, joissa viiva oli vahva. Tulokset analysoitiin lukuikkunan näkymän ja aMMP-8-pitoisuutta kvantitatiivisesti mittaavan lukijan (ORALyzer®) perusteella. Lisäksi testitulokse dokumentoitiin valokuvalla sen valmistuttua.



Kuvio 1. A) Röntgenlöydösten (luukato ≥ 2 mm), ienverenvuodon (BOP) ja ientaskujen (≥ 3 mm) osuudet sekä B) terveiden, peri-implanttikumosiittia ja peri-implantiittia sairastavien osuudet negatiivisen ($-$), heikosti positiivisen ($+$), selkeästi positiivisen ($++$) aMMP-8-entsyymitestituloksen saaneilla hammasimplanttipotilailla (n = 44).

Tämän klinisen tutkimuksen ovat hyväksyneet HUS (dnro HUS/1271/2019) ja Regionala etikprövningsnämnden i Stockholm (EPN) (2016-08-24/2016/1:8 ja 24.1.2016). Osallistujat antoivat kirjallisen tietoisuuden suostumuksen tähän tutkimukseen.

Aineiston analysointiin ja kuvaajien tekoon käytettiin Microsoft Excel -ohjelmaa, R-ohjelmistoa (versio 3.6.3) ja SPSS-tilasto-ohjelmaa (versio 25). Potilaat (n = 44) luokiteltiin kolmeen ryhmään havaittujen peri-implanttisairauden kliinisten merkkien perusteella. Terveessä peri-implanttikudoksessa (n = 18) ei ilmennyt peri-implantiittiin

viittaavia kliinisiä löydöksiä: röntgenologista ≥ 2 mm:n luukatoa, veren- vuotoa eikä ≥ 3 mm syviä ientaskuja. Peri-implanttikumosiitissa (n = 12) havaittiin vähintään yksi näistä kolmesta kliinisestä löydöksestä, muttei kaikkia. Peri-implantiitissa (n = 14) voitiin todeta kaikki kolme kliinistä löydöstä. Tutkimuspotilaiden taustatietojen yhteyttä näihin kolmeen muuttujaan analysoitiin Fisherin tarkalla testillä (epä-jatkuvat muuttujat) ja t-testillä (jatkuvat muuttujat) (taulukko 1). Kunkin klinisen löydöksen eli röntgenologisen luukadon, BOP:n ja syventyneiden ientaskujen yhteyttä aMMP-8-entsyymi-

testitulokseen tutkittiin ristiintaulukoimalla, Fisherin tarkkaa testiä käyttäen. Kliinisten löydösten perusteella muodostettujen kolmen hammasimplanttiryhmän aMMP-8-pitoisuuksia (ORALyzer®-testi) vertailtiin käyttäen yksisuuntaista varianssianalyysiä; parittaiset post hoc -vertailut tehtiin Bonferroni-testillä. ROC-käyräanalyysin (receiver operating characteristic) ja AUC-arvon (area under the ROC curve) avulla arvioitiin, kuinka hyvin aMMP-8-entsyymitesti (ImplantSafe® ja ORALyzer®) erottelevat terveen peri-implanttikudoksen (n = 18) ja peri-implantiitin (n = 14) toisistaan. Youden indeksillä määriteltiin molemmille entsyymitesteille optimaalinen viiteraja, jonka avulla laskettiin testien sensitiivisyys ja spesifisyys peri-implantiittiriskin tunnistamiseen. Hypoteesin testaus tehtiin kaksisuuntaisena, ja p-arvo < 0,05 katsottiin tilastollisesti merkitseväksi.

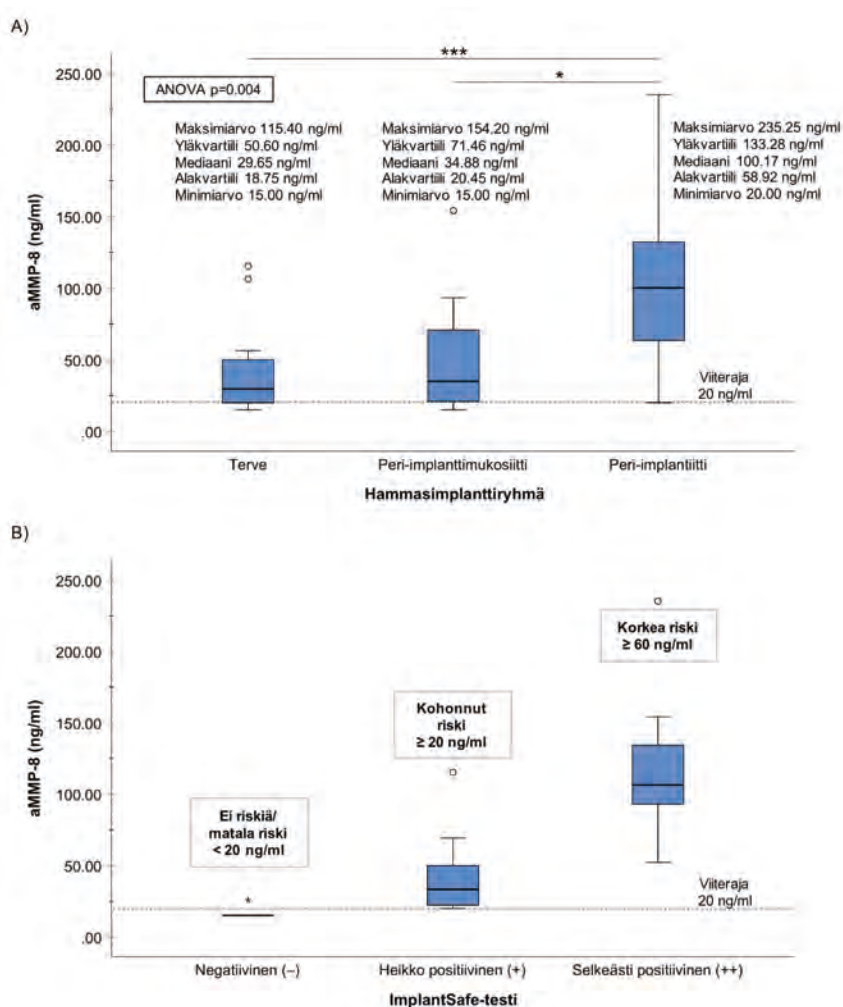
Tulokset

Tutkimusaineisto

Tutkimusaineiston perustiedot esitetään taulukossa 1. Tutkimukseen osallistui yhteensä 26 naista ja 18 miestä, joiden ikä oli 44–97 vuotta (keskiarvo ± keskihajonta 70,5 ± 10,6 vuotta). Potilailla esiintyi seuraavia yleissairauksia: sydänsairaudet (n = 18; 40,9 %), diabetes (n = 3; 6,8 %), astma (n = 4; 9,1 %) ja reuma (n = 6; 13,6 %). Tupakoitsijoita oli yhteensä 8 (18,2 %). Potilaista 18:lla oli terve peri-implanttikudos, 12:lla peri-implanttikumosiitti ja 14:llä peri-implantiitti. Potilaiden sukupuoli, ikä, yleissairaudet ja tupakointi eivät eronneet merkitsevästi näiden kolmen ryhmän välillä.

Kliinisten löydösten yhteys aMMP-8-testitulokseen

Tutkimuksessa 16 potilaan (36,4 %) hammasimplantin ympärillä havaittiin röntgenologista luukatoa; 24 potilaalla (54,5 %) ilmeni implantin ympärillä verenvuotoa (BOP) ja 16:lla (36,4 %) ≥ 3 mm syviä ientaskuja. Seitsemän potilaan (15,9 %) kvantitatiivinen aMMP-8-



Kuvio 2. A) Terveen implanttiryhmän (n = 18), peri-implanttikumosiittiryhmän (n = 12) ja peri-implantiittiryhmän (n = 14) aMMP-8-pitoisuudet (ng/ml) mitattuna ORALyzer®-laitteella peri-implanttitaikunestestä. Kuvaan on merkitty yksisuuntaisen varianssianalyysin (ANOVA) testitulokset ja parittaisen post hoc -vertailujen (Bonferroni) merkitsevät tulokset (* p < 0,05 ja *** p < 0,001). B) ImplantSafe®-testin visuaalisen näkymän (negatiivinen -, n = 7; heikosti positiivinen +, n = 22; selkeästi positiivinen ++, n = 15) ja ORALyzer®-laitteella mitattujen kvantitatiivisten aMMP-8-konsentraatioiden yhteys sekä peri-implantisairauden etenemisen riskirajat (aMMP-8-konsentraatiot [ng/ml]) (n = 44).

entsyymitestitulokset oli negatiivinen (– eli alle ≤ 20 ng/ml), 22 (50,0 %) sai heikosti positiivisen tuloksen (+) ja 15 (34,1 %) selkeästi positiivisen tuloksen (++). Mainittujen kolmen kliinisen löydöksen ja aMMP-8-entsyymitestitulok-

sen (–, + ja ++) välillä oli tilastollisesti merkitsevä positiivinen assosiaatio (p = 0,014, p = 0,002 ja p = 0,014) (kuvio 1A). Implanttipotilaat, joiden aMMP-8-entsyymitestitulokset oli negatiivinen, olivat myös perinteisten kliinisten mit-



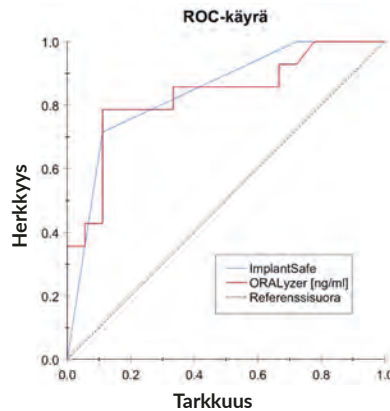
tausmenetelmien perusteella terveimpiä (kuvio 1A). Heikosti positiivisen testituloksen saaneilla implanttipotilailla kliinisten löydösten osuus oli negatiivisen tuloksen saaneisiin verrattuna suurempi. Niillä potilailla, joiden testitulos oli selkeästi positiivinen, ilmeni peri-implantisairauden tunnusmerkkejä kaikkein eniten (kuvio 1A).

Peri-implantisairauden yhteys aMMP-8-testitulokseen

Kliinisten löydösten perusteella muodostettujen kolmen implanttiryhmän (terve peri-implanttikudos, peri-implanttikumosiitti ja peri-implantiitti) ja aMMP-8-entsyymitestituloksen (negatiivinen, heikosti positiivinen ja selkeästi positiivinen) välillä oli tilastollisesti merkitsevä yhteys ($p = 0,005$). Selkeästi positiivinen aMMP-8-testitulos oli yleisin peri-implantiittiryhmässä. Negatiivisia testituloksia esiintyi eniten terveiden ryhmässä, kun taas peri-implantiittiryhmässä niitä ei ollut ainuttakaan (kuvio 1B). Myös aMMP-8-pitoisuuksissa (ORALyzer®) ilmeni implanttiryhmien välillä tilastollisesti merkitsevä ero ($p = 0,004$) (kuvio 2A). Parittaisissa vertailutesteissä erot terveiden ja peri-implantiittiryhmän ($p < 0,001$) sekä peri-implanttikumosiitti- ja peri-implantiittiryhmän ($p = 0,012$) välillä olivat tilastollisesti merkitseviä (kuvio 2A).

aMMP-8-entsyymitestin tarkkuus peri-implantiitin havaitsemisessa

Peri-implantiittiryhmässä kaikki potilaat saivat positiivisen aMMP-8-testituloksen, eikä vääriä negatiivisia tuloksia tullut. ROC-analyysin perusteella aMMP-8-entsyymitestillä erotti peri-implantiitin ja terveen peri-implanttikudoksen toisistaan hyvin (kuvio 3) ImplantSafe®:n AUC-arvo oli 0,841 (95 %:n luottamusväli 0,701–0,982; $p = 0,001$) ja ORALyzer®:n AUC-arvo oli 0,831 (0,681–0,982; $p = 0,002$). ImplantSafe®:n herkkyys oli 0,714 ja tarkkuus 0,889; testin optimaalinen viiteraja (Youden indeksi) oli selkeästi positiivinen (++) testitulos.

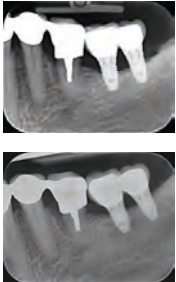
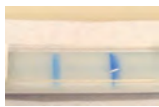


Kuvio 3. ROC-käyräanalyysi kahden aMMP-8-entsyymitestin (ImplantSafe® ja ORALyzer®) kyvystä erottaa terve ja sairas peri-implanttikudos. Hammasimplantti määriteltiin terveeksi ($n = 18$), jos peri-implanttikudoksessa ei ilmennyt röntgenlöydöksiä, BOP:ia eikä ientaskua ≥ 3 mm, ja sairaaksi (peri-implantiitti), jos siinä havaittiin mainittu kolme kliinistä peri-implantiitin tunnusmerkkiä ($n = 14$).

ORALyzer®:n herkkyys oli 0,786 ja tarkkuus 0,889; optimaalinen viiteraja (Youden indeksi) oli 59,9 ng/ml.

Peri-implantiitin etenemisriskin määrittely aMMP-8-entsyymitestin avulla

Hyödyntämällä edellä kuvattuja tuloksia (kuviot 1, 2 ja 3) voidaan potilaat ryhmitellä peri-implantiitin etenemisriskiä kuvaaviin luokkiin (kuvio 2B). Sekä kvantitatiivisella että kvalitatiivisella aMMP-8-entsyymitestillä mitattuna peri-implanttitaskunesteen aMMP-8-pitoisuudet olivat selkeästi suurimmat peri-implantiittiryhmässä (kuviot 1B, 2A ja 2B), ja kliinisesti todetun peri-implantiitin todennäköisyys lisääntyi aMMP-8-konsentraation kasvaessa. Lisäksi kaikki peri-implantiittiryhmän potilaat saivat positiivisen kvalitatiivisen (+ tai ++) ja kvantitatiivisen (≥ 20 ng/ml) aMMP-8-testituloksen (kuviot 1B ja 2A). Vastaavasti niillä potilail-

Kliininen näkymä: 66-vuotias nainen. Implantit leikattu 2011. Astma, reuma, ei tupakoi.	
Rtg-kuva: Alveoliharjanteen luutuho. Alhaalla kuva vuodelta 2012 (1. vuoden kontrollikuva), ylhäällä kuva vuodelta 2020.	
ORALyzer®: 178,75 ng/ml. ImplantSafe®-testin tulos positiivinen (≥ 20 ng/ml)	

Kuvio 4. Alaleuan implanttisilta, jossa kliininen näkymä on siisti mutta aMMP-8-entsyymitestin tulos huomattavasti koholla. Röntgenkuvassa voidaan havaita horisontaalista alveoliluukatoa.

la, joiden peri-implanttitaskunesteen aMMP-8-pitoisuus oli alle 20 ng/ml, voitiin katsoa olevan matala tai olematon riski sairastua peri-implantiittiin (kuvio 2B). ROC-analyysissä käytetyn Youden indeksin perusteella optimaalinen aMMP-8-pitoisuuden viiteraja peri-implantiitille oli kvalitatiivisessa testissä selkeä positiivinen (++) ja kvantitatiivisessa testissä 60 ng/ml. Nämä raja-arvot siis erottivat parhaiten kohonneen ja korkean etenemisriskin ryhmät toisistaan. Tällä perusteella negatiiviset (–, < 20 ng/ml) aMMP-8-entsyymitestin tulokset luokiteltiin ryhmään ”Ei riskiä / matala riski”, heikosti positiiviset (+, ≥ 20 ng/ml)

ryhmään ”Kohonnut riski” ja selkeästi positiiviset ($++$, ≥ 60 ng/ml) ryhmään ”Korkea riski” (kuvio 2B).

Esimerkki implanttipotilaan aMMP-8-entsyymitestauksesta

Kuviossa 4 nähdään alaleuan implanttisilta, jonka kliininen näkymä oli siisti mutta alueen d. 36 hammasimplantin aMMP-8-entsyymitesti oli selkeästi positiivinen ($++$). Röntgenkuvassa voidaan havaita edennyt horisontaalista alveoliluukatoa, minkä lisäksi kliinisessä tutkimuksessa todettiin syventynyt peri-implanttitasku ja BOP.

Pohdinta ja johtopäätökset

Teknologia ja innovaatiot luovat pohjaa nykyaikaiselle diagnostiikalle. Niiden yhdistäminen perinteisesti käytettyihin kliinisiin tutkimusmenetelmiin tarjoaa suun terveydenhuollon ammattilaiselle ja myös potilaalle mahdollisuuden saada uutta ja entistä tarkempaa tietoa suun ja peri-implanttikudoksen terveydentilasta (17, 19, 23, 26–29). Aktiivisen MMP-8:n pitoisuutta mittaavien entsyymitestien tai teknologioiden hyödyllisyys perustuu siihen, että ne tunnistavat kudoksessa käynnissä olevan kollageenin hajoamisen eli aktiivisen kollagenolyysin. Tätä voidaan hyödyntää jo olemassa olevan parodontaalija peri-implanttisairauman tai kohonneen sairastumisriskin arvioimisessa. Kun alkava kollagenolyysi havaitaan ajoissa, pystytään hoito kohdentamaan riskipotilaisiin ja näin ennaltaehkäisemään sairauden puhkeaminen tai eteneminen.

Tässä tutkimuksessa aMMP-8-entsyymitestituloksen ja kliinisten mitausten/diagnoosien välillä oli selkeä yhteys. Peri-implanttikudoksen vauriot olivat merkitsevästi yleisempiä positiivisen testituloksen saaneilla potilailla, kun taas negatiivisen testituloksen saaneet olivat terveimpiä. Myös kvantitatiivisella testillä mitatut aMMP-8-pitoisuudet olivat suurimpia niillä potilailla, joilla esiintyi eniten kliinisesti todettuja peri-implanttikudoksen vaurioita ja peri-implantiittia. Näin ollen suuri

aMMP-8-konsentraatio peri-implanttikudoksessa näyttäisi antavan aihetta jatkotoimiin.

Viimeaikaisten tutkimusten perusteella aMMP-8-entsyymitesti erottelnee terveen ja sairaan peri-implanttikudoksen toisistaan tarkemmin kuin ienverenvuoto (26–28). Tässä tutkimuksessa aMMP-8-entsyymitestitulokset olivat yhteydessä kliinisiin löydöksiin ja erottelivat terveet ja peri-implantiittiset hammasimplantit toisistaan hyvin. Kaiken kaikkiaan negatiivisten entsyymitestitulosten – eli tulosten, joiden perusteella kudoksessa ei tapahdu aktiivista kollagenolyysiä – osuus oli aineistossa suhteellisen pieni. Näiden potilaiden peri-implanttikudos oli terve tai parantunut aiemmasta aktiivisesta peri-implanttisairaudesta (peri-implanttikumosiitti/pre-peri-implantiitti/peri-implantiitti). Toisaalta osalta positiivisen aMMP-8-entsyymitestituloksen saaneista puuttui osa tai kaikki kolme kliinistä löydöstä (röntgenologinen luukato, BOP ja ≥ 3 mm syvät ientas-kut). Heidän kohdallaan aMMP-8-entsyymitestitulokset kertoo siitä, että taudin etenemisen riski on suurentunut mutta tauti mahdollisesti on vielä pysäytettävissä. On havaittu, että peri-implantiitti etenee nopeammin kuin parodontiitti (5). Siten implanttihampaiden kiinnityskudosten terveyden ylläpitäminen näyttäisi vaativan enemmän hoitoa kuin luonnonhampaiden (30).

aMMP-8-testiä on mahdollista käyttää paitsi tautiaktiivisuuden seuraamiseen, myös hoidon onnistumisen arvioinnissa (17, 26). Hiljattain julkaistu tutkimus analysoi aMMP-8-entsyymitestin käyttöä osana parodontiitin ja peri-implantiitin uudistettua luokitte-lujärjestelmää (Tonetti ym. 2018) (3, 18). Viimeksi mainitussa tutkimuksessa todettiin, että parodontiitin etenemisen riskirajana voidaan pitää suuhuuhteen aMMP-8-pitoisuutta 20 ng/ml ja taudin nopean etenemisen riskirajana pitoisuutta 30 ng/ml (18). Tämän tutkimuksen perusteella aMMP-8 näyttäisi toimivan vastaavalla tavalla biomarkerina myös peri-implanttisairauksien

uudessa tautiluokituksessa (2, 9). Peri-implantiitin etenemisen riskirajat peri-implanttitaskunesteessä ovat tämän tutkimuksen perusteella seuraavat: alle 20 ng/ml (ei riskiä / matala riski), ≥ 20 ng/ml (kohonnut riski) ja ≥ 60 ng/ml (korkea riski). Tulokset vahvistavat hiljattain julkaistun tapaus-verrokkitutkimuksen tuloksia (26); kyseisessä tutkimuksessa kvalitatiivinen aMMP-8-entsyymitesti (viiteraja 20 ng/ml) erotteli toisistaan täysin oikein implantit, joiden vieruskudos oli terve, sellaisista implanteista, joiden vieruskudoksessa oli peri-implantiitti. Jatkotutkimuksissa aMMP-8-entsyymitestin toimintaa voidaan validoida edelleen.

Vertailtaessa eri tutkimusten tuloksia keskenään on syytä kiinnittää huomiota myös siihen, kuinka peri-implanttisairauman on niissä määritelty. Kirjallisuudessa on havaittavissa pientä vaihtelua muun muassa peri-implantiitin kliinisen määritelmän suhteen (8, 9). Yleensä se kuitenkin perustuu röntgenkuviin, implanttitaskun syvyyteen ja verenvuotoon taskumittauksen yhteydessä (BOP) (8, 9). Tavallisimmin katsotaan, että peri-implantiitissa implanttia ympäröivä luukudos on resorboitunut vähintään 2 mm ja implanttitaskun syvyys on vähintään 3 mm (8). Luukadon määrälle ja implanttitaskun syvyydelle on kuitenkin suositeltu myös suurempia raja-arvoja (8, 9, 31). Tässä tutkimuksessa pyrittiin siihen, että terveiksi luokitellut implantit olisivat mahdollisimman selkeästi terveitä laskettaessa aMMP-8-riskirajoja, minkä vuoksi käytettiin tiukempia mutta kirjallisuuden yleislinjan kanssa mahdollisimman yhdenmukaisia raja-arvoja (8, 9, 31). Siten tutkimuksemme voidaan todeta olevan vertailukelpoinen olemassa olevan kirjallisuuden kanssa.

Laadukkaan hammashoidon edellytyksenä on, että peri-implanttikudoksen ja parodontiumin tilasta sekä tautiaktiivisuudesta saadaan nopeasti ja helposti mittauservo, jonka perusteella parodontologinen hoito voidaan toteuttaa pelkäämättä ali- tai ylihoitoa. aMMP-8-entsyymitesti tekee alkavan



kollageenin hajoamisen näkyväksi ja siten antaa parodontaali- ja peri-implanttisairauksien diagnostiikkaan sekä hoidon suunnitteluun ja toteuttamiseen lisätietoa perinteisten kliinisten menetelmien tueksi. Näiden sairauksien lisäksi kohonneella suunesteiden aMMP-8-konsentraatiolla on havaittu olevan yhteys (esi)diabetekseen ja raskeusdiabetekseen; näin ollen aMMP-8-entsyymitestillä voidaan hammaslääkärin vastaanotolla tunnistaa myös diabetesriski (32, 33).

aMMP-8-entsyymitestin toimintaperiaate on ei-invasiivinen, eikä se siis aiheuta bakteremiaa kuten esimerkiksi BOP-mittaus. Tämä hyödyttää erityisesti niitä potilaita, jotka tarvitsevat profylaksiaa hammashoidossaan. Testin tekeminen on yksinkertaista: siihen menee aikaa alle kymmenen minuuttia, ja testin voi tehdä kuka tahansa terveydenhoidon ammattilainen mm. lääkärin vastaanotolla, hoitolaitoksessa tai vanhainkodissa (34). Siten aMMP-8-entsyymitesti voi auttaa tunnistamaan potilaiden suunterveysongelmat (34). Näin teknologia ja innovaatiot voivat parantaa terveydenhuollon ammattilaisten yhteistyötä suunterveyden ja yleisterveyden edistämiseksi. ■

Hanna Lähteenmäki, SHG (YAMK),
kliininen asiantuntija
Suu- ja leukasairauksien yksikkö, Helsingin yliopisto /
Hammasklinikka Kruunu, Tampere
hanna.maa.lahtenmaki@gmail.com

Ismo T. Räisänen, DI, HLK
Suu- ja leukasairauksien yksikkö,
Helsingin yliopisto

Pirjo Pärnänen, FT, HLT,
post doc -tutkija
Suu- ja leukasairauksien yksikkö,
Helsingin yliopisto / HUS

Taina Tervahartiala, HLT, dosentti,
post doc -tutkija
Suu- ja leukasairauksien yksikkö,
Helsingin yliopisto/ HUS

aMMP-8 -enzyme test as a tool for early diagnosis of peri-implantitis

The aim of this study was to investigate the usefulness of the aMMP-8 -enzyme test as a tool for diagnosing peri-implantitis and assessing its risk.

Twenty-six female and eighteen male dental implant patients of a private clinic, aged 44–97, were recruited to the study. They were referred to periodontal maintenance treatment by a dentist. An oral examination was conducted; peri-implant pocket depths (PPD) and bleeding on probing (BOP) were measured and a peri-apical X-ray of the implant was taken. An active MMP-8 (aMMP-8) peri-implant sulcus fluid (PISF) immunotest was measured by ImplantSafe® aMMP-8 point-of-care/chair-side technology quantitatively (ORALyzer®). The test was compared with the traditional clinical measurement techniques, i.e., pocket depth, bleeding on probing, and X-ray findings in the detection of peri-implant mucositis/ pre-peri-implantitis/ peri-implantitis in adults.

There was a statistically significant association between the aMMP-8 -enzyme test and clinical examination and diagnosis ($p = 0.005$). X-ray findings, BOP and peri-implant pockets depths (≥ 3 mm) were significantly more prevalent among test positive dental implants ($p = 0.014$, $p = 0.002$, $p = 0.014$, respectively). The aMMP-8 -enzyme test had a good discrimination ability to classify healthy and peri-implantitis patients (ImplantSafe® AUC = 0.841 and ORALyzer® AUC = 0.831).

The aMMP-8-enzyme tests were significantly associated with the prevalence of clinical findings. The test can be used for detecting and alarming of the active collagenolysis in peri-implant tissues. This makes the aMMP-8-enzyme test a beneficial adjunctive diagnostic tool for early identification of the risk of peri-implant diseases and their progression, as well as, monitoring the maintenance treatments and their success and failure.

Timo Sorsa, professori
(parodontologia), ylihammaslääkäri
Suu- ja leukasairauksien yksikkö, Helsingin yliopisto / HUS
Department of Dental Medicine, Karolinska Institutet, Ruotsi

Sidonnaisuudet:

Tutkimukseen on saatu taloudellista tukea HUS:n tutkimusmäärärahoilla TYH2016251, TYH2017251, TYH2018229, TYH2019319, Y1014SL017, Y1014SL018, Y1014SULE1. Tutkimusta ovat tukeneet myös Suomen Hammaslääkäriseura Apollonia ja Karolinska Institutet.
Timo Sorsalla on aMMP-8-testin keksijänä US-patentit 5652223, 5736341, 5866432, 6143476, 20170023571A1 (myönnetty 6.6.2019), WO 2018/060553 A1 (myön-

netty 31.5.2018), 10 488 415 B2, Japanin patentti 2016-554676 ja Etelä-Korean patentti 10-2016-7025378.

Ismo Räisänen on saanut aMMP-8-testiin liittyvän väitöskirja-apurahan seuraavilta tahoilta: Yrjö Jahnssonin Säätiö sr, Paulon Säätiö sr, Emil Aaltosen Säätiö sr, Juhani Ahon Lääketieteen Tutkimussäätiö sr, Orionin Tutkimussäätiö sr, Suomen Hammaslääkäriseura Apollonia ja Helsingin Seudun Hammaslääkärit r.y.

Hanna Lähteenmäki on saanut aMMP-8-testiin liittyvän apurahan Suomen Hammaslääkäriseura Apollonialta.

Muilla kirjoittajilla ei ole sidonnaisuuksia, jotka voisivat vaikuttaa kirjoituksen sisältöön.

KIRJALLISUUS

1. Smeets R, Henningsen A, Jung O, Heiland M, Hammächer C, Stein JM. Definition, etiology, prevention and treatment of peri-implantitis – a review. *Head Face Med* 2014; 10: 34.
2. Araujo MG, Lindhe J. Peri-implant health. *J Clin Periodontol* 2018; 45 Suppl 20: S230–6.
3. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Clin Periodontol* 2018; 45 Suppl 20: S149–61.
4. Sahrman P, Gilli F, Wiedemeier DB, Attin T, Schmidlin PR, Karygianni L. The Microbiome of Peri-Implantitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Microorganisms* 2020; 8(5): 661.
5. Schwarz F, Derks J, Monje A, Wang HL. Peri-implantitis. *J Clin Periodontol* 2018; 45 Suppl 20: S246–66.
6. Buduneli N. Biomarkers in Periodontal Health and Disease. 1. painos. Cham: Springer Nature Switzerland AG; 2020.
7. Heitz-Mayfield LJA, Salvi GE. Peri-implant mucositis. *J Clin Periodontol* 2018; 45 Suppl 20: S237–45.
8. Natto ZS, Almeganni N, Alnakeeb E, Bukhari Z, Jan R, Iacono VJ. Peri-Implantitis and Peri-Implant Mucositis Case Definitions in Dental Research: A Systematic Assessment. *J Oral Implantol* 2019; 45(2): 127–31.
9. Renvert S, Persson GR, Pihir FQ, Camargo PM. Peri-implant health, peri-implant mucositis, and peri-implantitis: Case definitions and diagnostic considerations. *J Periodontol* 2018; 89 Suppl 1: S304–12.
10. Al-Majid A, Alassiri S, Rathnayake N, Tervahartiala T, Gieselmann DR, Sorsa T. Matrix Metalloproteinase-8 as an Inflammatory and Prevention Biomarker in Periodontal and Peri-Implant Diseases. *Int J Dent* 2018; 2018: 7891323.
11. Sorsa T, Tervahartiala T, Leppilahti J, Hernandez M, Gamonal J, Tuomainen AM. ym. Collagenase-2 (MMP-8) as a point-of-care biomarker in periodontitis and cardiovascular diseases. Therapeutic response to non-antimicrobial properties of tetracyclines. *Pharmacol Res* 2011; 63(2): 108–13.
12. Sorsa T, Tjäderhane L, Salo T. Matrix metalloproteinases (MMPs) in oral diseases. *Oral Dis* 2004; 10(6): 311–8.
13. Lee W, Aitken S, Sodek J, McCulloch CA. Evidence of a direct relationship between neutrophil collagenase activity and periodontal tissue destruction in vivo: role of active enzyme in human periodontitis. *J Periodontol Res* 1995; 30(1): 23–33.
14. Romanelli R, Mancini S, Laschinger C, Overall CM, Sodek J, McCulloch CA. Activation of neutrophil collagenase in periodontitis. *Infect Immun* 1999; 67(5): 2319–26.
15. Alassy H, Parachuru P, Wolff L. Peri-Implantitis Diagnosis and Prognosis Using Biomarkers in Peri-Implant Crevicular Fluid: A Narrative Review. *Diagnostics (Basel)* 2019; 9(4): 214.
16. Sorsa T, Gursoy UK, Nwhator S, Hernandez M, Tervahartiala T, Leppilahti J. ym. Analysis of matrix metalloproteinases, especially MMP-8, in gingival crevicular fluid, mouthrinse and saliva for monitoring periodontal diseases. *Periodontol* 2000 2016; 70(1): 142–63.
17. Alassiri S, Pärnänen P, Rathnayake N, Johannsen G, Heikkinen AM, Lazzara R. ym. The Ability of Quantitative, Specific, and Sensitive Point-of-Care/Chair-Side Oral Fluid Immunotests for aMMP-8 to Detect Periodontal and Peri-Implant Diseases. *Dis Markers* 2018; 2018: 1306396.
18. Sorsa T, Alassiri S, Grigoriadis A, Räisänen IT, Pärnänen P, Nwhator SO. ym. Active MMP-8 (aMMP-8) as a Grading and Staging Biomarker in the Periodontitis Classification. *Diagnostics (Basel)* 2020; 10(2): 61.
19. Lorenz K, Keller T, Noack B, Freitag A, Netuschil L, Hoffmann T. Evaluation of a novel point-of-care test for active matrix metalloproteinase-8: agreement between qualitative and quantitative measurements and relation to periodontal inflammation. *J Periodontol Res* 2017; 52(2): 277–84.
20. Sorsa T, Grigoriadis A, Räisänen IT, Pärnänen P, Heikkinen AM, Nwhator SO. ym. Parodontitiin ja peri-implantiitin uudistettu luokittelujärjestelmä. *Suuhygienisti-lehti* 2020; 29(2): 46–8.
21. Räisänen IT, Sorsa T, van der Schoor G, Tervahartiala T, van der Schoor P, Gieselmann DR. ym. Active Matrix Metalloproteinase-8 Point-of-Care (PoC)/Chairside Mouthrinse Test vs. Bleeding on Probing in Diagnosing Sub-clinical Periodontitis in Adolescents. *Diagnostics (Basel)* 2019; 9(1): 34.
22. Räisänen IT, Heikkinen AM, Siren E, Tervahartiala T, Gieselmann DR, van der Schoor G. ym. Point-of-Care/Chairside aMMP-8 Analytics of Periodontal Diseases' Activity and Episodic Progression. *Diagnostics (Basel)* 2018; 8(4): 74.
23. Izadi Borujeni S, Mayer M, Eickholz P. Activated matrix metalloproteinase-8 in saliva as diagnostic test for periodontal disease? A case-control study. *Med Microbiol Immunol* 2015; 204(6): 665–72.
24. Johnson N, Ebersole J, Kryscio R, Danaher R, Dawson D, Al-Sabbagh M. ym. Rapid assessment of salivary MMP-8 and periodontal disease using lateral flow immunoassay. *Oral Dis* 2016; 22(7): 681–7.
25. Schmalz G, Hübscher AE, Angermann H, Schmidt J, Schmickler J, Legler TJ. ym. Associations of chairside salivary aMMP-8 findings with periodontal parameters, potentially periodontal pathogenic bacteria and selected blood parameters in systemically healthy adults. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2019; 95(2): 179–84.
26. Lähteenmäki H, Umeizudike KA, Heikkinen AM, Räisänen IT, Rathnayake N, Johannsen G. ym. aMMP-8 Point-of-Care/Chairside Oral Fluid Technology as a Rapid, Non-Invasive Tool for Periodontitis and Peri-Implantitis Screening in a Medical Care Setting. *Diagnostics (Basel)* 2020; 10(8): 562.
27. Golub LM, Räisänen IT, Sorsa T, Preshaw PM. An Unexplored Pharmacologic/Diagnostic Strategy for Peri-Implantitis: A Protocol Proposal. *Diagnostics (Basel)* 2020; 10(12): 1050.
28. Sorsa T, Bacigalupo J, Könönen M, Pärnänen P, Räisänen IT. Host-Modulation Therapy and Chair-Side Diagnostics in the Treatment of Peri-Implantitis. *Biosensors (Basel)* 2020; 10(5): 44.
29. Alassiri S. Utility of active MMP-8 as a test biomarker in periodontal and peri-implant diseases: diagnosis, prevention and treatment outcomes. *Väitöskirja. Helsinki: Helsingin yliopisto*; 2021.
30. Monje A, Insua A, Wang HL. Understanding Peri-Implantitis as a Plaque-Associated and Site-Specific Entity: On the Local Predisposing Factors. *J Clin Med* 2019; 8(2): 279.
31. Hentenaar DFM, De Waal YCM, Vissink A, Van Winkelhoff AJ, Meijer HJA, Liefers SC. ym. Biomarker levels in peri-implant crevicular fluid of healthy implants, untreated and non-surgically treated implants with peri-implantitis. *J Clin Periodontol* 2021; 48(4): 590–601.
32. Grigoriadis A, Sorsa T, Räisänen I, Pärnänen P, Tervahartiala T, Sakellari D. Prediabetes/Diabetes Can Be Screened at the Dental Office by a Low-Cost and Fast Chair-Side/Point-of-Care aMMP-8 Immunotest. *Diagnostics (Basel)* 2019; 9(4): 151.
33. Chaparro A, Realini O, Hernández M, Albers D, Weber L, Ramírez V. ym. Early pregnancy levels of gingival crevicular fluid matrix metalloproteinases-8 and -9 are associated with the severity of periodontitis and the development of gestational diabetes mellitus. *J Periodontol* 2021; 92(2): 205–15.
34. Räisänen IT, Umeizudike KA, Pärnänen P, Heikkilä P, Tervahartiala T, Nwhator SO. ym. Periodontal disease and targeted prevention using aMMP-8 point-of-care oral fluid analytics in the COVID-19 era. *Med Hypotheses* 2020; 144: 110276.