



Parodontiitti on hampaan kiinnityskudosten krooninen tulehdussairaus, joka aiheuttaa hammasta ympäröivän alveoliluun tuhoutumista. Sairastumisikä ja sairauden etenemisnopeus vaihtelevat perinnöllisten ja hankinnaisten riskitekijöiden sekä suuhygienian mukaan. Suhteellisen hitaasti etenevät parodontiitin muodot diagnosoidaan yleensä 20–40 vuoden iässä, mutta aggressiivista muotoa (poski-/etuhampaisiin paikallistunutta nopeasti etenevää parodontiittia) todetaan erityisesti nuorilla. Parodontiitti etenee oireettomasti, mikä vuoksi sairauden ensimmäiset vaiheet ovat alidiagnosoituja.

Kehittyneen teknologian ansiosta parodontaalisairauden aiheuttamat kudostuutokset on nykyään mahdollista todeta jo varhaisessa vaiheessa. Noninvasiivisesti otettavista näytteistä voidaan mitata isäntä- tai bakteeriperäisten proteiinien eli parodontaalisten merkkiaineiden (ns. biomarkkerien) pitoisuudet.

Tässä artikkelissa käydään läpi olemassa olevaa näyttöä parodontiumin infektoioon ja inflammatioon yhdistettyjen proteiinien kliinisestä käytöstä biomarkkereina. Lisäksi käsitellään molekyylibiomarkkereita, joihin parodontiitin hoito voi kohdistua.

Uusia näkökulmia parodontiitin diagnostiikkaan ja hoitoon

Ulvi Kahraman Gürsoy, Georgios Belibasakis, Daniel Belstrøm, Timo Sorsa, Anne Isine Bolstad

Parodontiitti on hampaan kiinnityskudosten tulehdussairaus. Sen etiologia on mikrobialinen, ja se on luonteeltaan krooninen ja kudoksia tuhoava. Parodontiittia pidetään monitekijäisenä sairautena, mikä tarkoittaa, että useat systeemiset ja paikalliset riskitekijät voivat vaikuttaa siihen, kuinka pahasti ja laajalti hampaan kiinnityskudosta tuhoutuu (1).

Vaikka parodontiitin patogeenisessä on väestötasolla yhtäläisyyksiä, sairauden alkua, eteneminen ja oireiden lievittyminen (remissio) vaihtelevat yksilöllisesti ja eri kohdissa hampaistoa. Parodontiitti ei myöskään etene suoraviivaisesti, vaan sen kehitystä on vaikea ennustaa (2). Sanonta ”kerran parodontiitti, aina parodontiitti” tarkoittaa, että potilaan riski sairastua uudelleen on onnistuneenkin hoidon jälkeen suuri, ja ylläpitohoito on tarpeen loppuelämän ajan (3). Säännöllisten suun tervetystarkastusten avulla parodontiitti

voidaan todeta jo alkuvaiheessaan ja sen etenemistä voidaan hillitä ennen kuin peruuttamattomia kudostuutoksia ehtii syntyä.

Koko väestön laaja parodontologinen seulontatutkimus saattaisi olla kallista ja aikaa vievää. Yksi vaihtoehto on jakaa väestö luokkiin sairastumisriskin mukaan (4, 5). Ennaltaehkäisy ja sairauden hoito voitaisiin järjestää yksilöllisesti i) seuraamalla riskiryhmiin kuuluvia tavallista useammin ja diagnosoimalla parodontiitti aivan alkuvaiheessa, ii) käyttämällä liitännäishoitoja niille potilaille, joilla isännän vaste on tavallista heikompi sekä iii) torjumalla uusiutumisen riskiä hoidon jälkeen varsinkin sille alttiilla potilailla.

Käytännössä yllä mainitut keinot eivät ole aina mahdollisia. Eri maiden terveydenhoitojärjestelmiin ei välttämättä kuulu toistuvia suun tutkimuksia, eikä palveluvalikoimaan kuulu olemassa olevia liitännäishoitomuoto-

Kliininen merkitys

Edenneen parodontitiin diagnosointi on hammaslääkärille melko yksinkertaista. Vaikeampaa on diagnosoida sairaus varhaisessa eli oireettomassa vaiheessa, arvioida sen etenemisnopeus ja ennakoita hoitotulos. Nano- ja mikrofluiditeknologian avulla sairaus voitaisiin diagnosoida kliinisesti jo varhaisessa vaiheessa. Teknologia antaa mahdollisuuden myös seurata parodontitiin etenemistä ja hoitovastetta reaaliaikaisesti.

ja, vaan niiden huomattavatkin kustannukset jäävät potilaiden itsensä maksettavaksi.

Viimeksi kuluneiden kolmen- tai neljänkymmenen vuoden tekninen kehitys on auttanut ymmärtämään parodontitiin syntymekanismeja entistä paremmin. Merkkiaineiden toteamismenetelmien herkkyyks on parantunut, ja kustannukset ovat laskeneet. Nykyään on mahdollista tutkia erilaisia bakteeri- tai isäntäperäisiä proteiineja sairauden diagnostisina biomarkkereina tai hoidon kohteina (kuva 1). Nano- ja mikrofluiditeknologioiden nopean kehityksen myötä on kehitetty erilaisia vieri- / biosiru (lab-on-a chip) -testejä eli heti tuloksen antavia pikatestejä (engl. point-of-care-test). Samoin hammaslääkärin käyttöön on kehitetty paperi- tai virtausytometriapohjaisia alustoja. (6).

Tämän katsauksen tavoitteena on vastata seuraaviin kysymyksiin: 1) Mikä merkitys parodontitiin diagnostisilla biomarkkereilla on? 2) Miten biomarkkerien käyttö tuo lisätietoa kliinistä diagnoosia varten? 3) Miten hammaslääkäri voi käyttää tulehdukseen vaikuttavia tuotteita mekaanisen hoidon tukena?

Parodontitiin diagnostiset biomarkkerit

Parodontiitti diagnosoidaan ja sitä arvioidaan kliinisten mittausten ja röntgenkuvien perusteella: ientaskujen syvyys (probing pocket depth, PPD) ja kliininen kiinnitystaso (clinical attachment level, CAL) mitataan, ja ienverenvuoto taskumittauksessa (bleeding on probing, BOP) rekisteröidään. Näin on ollut yli 50 vuoden ajan ja on edelleen. Uusimmassa parodontitiin luokituksessa kliininen tutkimus ja röntgenkuvat ovat yhä tärkeimmät keinot määrittellä parodontitiin vaihe ja vaikeusaste (7). Jos parodontiitti todetaan vain ientaskujen ja kliinisen kiinnitystason mittaamisella ja röntgenkuvien, sairauden voi havaita vasta, kun korjautumatonta kudostuhhoa on jo tapahtunut. Siksi tarvitaan diagnostisia menetelmiä, joilla parodontiitti pystytään toteamaan varhaisessa vaiheessa.

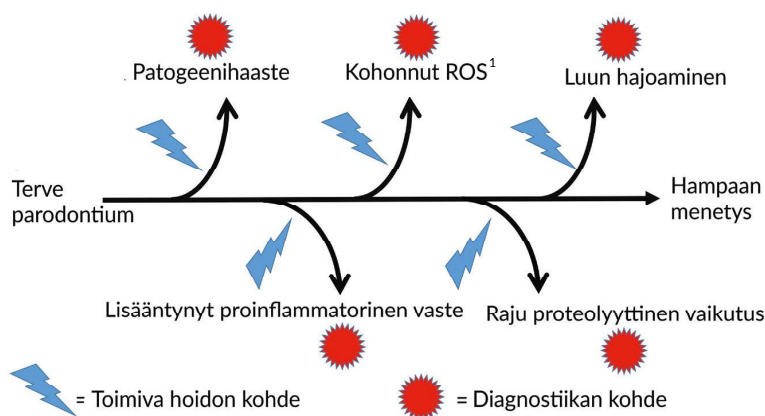
Parodontiitti on monitekijäinen sairaus. Sen syntymekanismin tärkeimmät tekijät ovat subgingivaalinen mikrobisto ja isännän immuunijärjestelmä (8). Ajatus suun mikrobiston merkityksestä perustui alun alkaen mikrobiviljelyyn. Viljelystä riippumattomien molekylä-

risten menetelmien kehittyminen laajensi mahdollisuuksia ymmärtää suun mikrobiston moninaisuutta, ja tämä kulminoitui bakteerikompleksiteoriaan (9). Sittemmin uuden sukupolven geenisekvensointiin perustuvien molekyläaristen menetelmien jatkuva kehitys on johtanut uusien parodontitiin liittyvien bakteerien löytämiseen. Samalla on paljastunut, kuinka mutkikas subgingivaalinen mikrobisto parodontitiin yhteydessä todella on (10).

Tärkein hypoteesi liittyy *Porphyromonas gingivalis* -bakteeriin. Sen ajateltiin voivan aikaansaada parodontitiin etenemisen jo pieninä ikenenalaisina määrinä (11). Siksi sen seulontaa on ehdotettu käytettäväksi molekyläarisena menetelmänä parodontitiin toteamiseen. Vuoden 2019 tanskalaisessa väestötutkimuksessa *P. gingivalis* todettiin 64 %:ssa aggressiivista parodontiittia ja 52 %:ssa kroonista parodontiittia sairastavien sylkinäytteistä, mutta vain 8 %:ssa parodontiumiltaan terveiden verrokien näytteistä. Niillä aikuisilla, joiden syljessä todettiin *P. gingivalis*, parodontitiin suhteellinen riski (relative risk, RR) oli siis 6,5–8,1 (12).

Siinä missä *P. gingivalis* näyttää

Pohjoismainen teema 2022



Kuva 1. Parodontitiin diagnostiikan ja hoidon päämäärät sairauden syntymekanismin mukaan.
¹ ROS: reaktiiviset happiradikaalit



olevan paras vaihtoehto aikuisten parodontitiitin bakteerimarkkeriksi, sopisi *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* todennäköisesti paremmin lasten ja nuorten parodontitiitin seulontaan. Vuonna 2008 raportoitiin marokkolaisilla nuorilla tehdystä kahden vuoden pitkittäistutkimuksesta: jos potilaalla todettiin tutkimuksen alussa subgingivaalinen *A. actinomycetemcomitans* -kolonisaatio, riski (RR) parodontitiitin kehittymiseen kahden vuoden kuluessa oli 3,0. Huomattavaa on, että suhteellinen riski oli peräti 18,1, jos tutkimuksen alussa todettiin vain tietty *A. actinomycetemcomitans* -variantti (JP2-klooni) (13). Mainitut tutkimukset tukevatkin ajatusta, että kannattaisi seuloa tiettyjen bakteerilajien, kuten *P. gingivalis* ja *A. actinomycetemcomitans*, suurta määrää ientaskuista tai syljestä. Kummassakin tutkimuksessa oli kuitenkin mukana parodontiittipotilaita, joilla ei näitä bakteereita ollut, ja toisaalta niitä löytyi joiltakin terveiltä verrokeilta. Jos siis hammaslääkärin vastaanotolla seulottaisiin rutiiniluonteisesti vain yhtä bakteerilajia, saataisiin runsaasti vääriä positiivisia ja vääriä negatiivisia tuloksia.

Nykyinen parodontiittia selittävä malli perustuu ekologiseen plakkihypoteesiin, jonka mukaan parodontiitti kehittyy suun mikrobiston ja isännän immuunijärjestelmän dysbioottisen eli epätasapainoisen vuorovaikutuksen seurauksena (8). Bakteeri- ja isäntäpe- räisten merkkiaineiden käyttö yhdessä on tämän ekologisen plakkihypoteesin hyvä diagnostinen sovellus. Vuonna 2011 esiteltiin yksi tähän perustuva menetelmä. Menetelmässä laskettiin syljen *P. gingivalis*-, interleukiini-1 β (IL-1 β) ja matriksin metalloproteiinaasi -8 (MMP-8) -pitoisuuksien perusteella kumulatiivinen riskipistemäärä, jonka todettiin korreloivan vahvasti kliiniseen parodontaalitautukseen (4, 14).

Kehittyneet molekyyli teknologiat auttavat saamaan kattavan kuvan mikrobiston ja isännän vuorovaikutuksesta. Näistä teknologioista käytetään yhteisnimitystä ”omiikat”, ja niitä ovat

mm. *metagenomiikka*, *metatranskriptomiikka*, *metaproteomiikka* ja *metabolomiikka* (10).

Mikrobibiomarkkerit ja kliininen parodontologinen diagnoosi: nykykäsitukset

Tieteellinen näyttö osoittaa kattavasti, että suun monista mikrobeista muodostuva biofilmi, joka on epätasapainoisessa suhteessa isäntään, on olennainen parodontitiitin kehittymisessä (15). Uusimpien ”omiikoiden” avulla on pystytty kokoamaan kattavia luetteloita mikrobeista, joita on parodontiittipotilaiden ja terveiden ihmisten biofilmissä tai syljessä. Luettelot eivät rajoitu vain ”klassisiin” parodontitiitin patogeeneihin, jotka on tunnettu jo kymmeniä vuosia (kuten ”punaisen kompleksin” lajit), vaan ne sisältävät myös lajeja, jotka ovat ennestään tuntemattomia tai joita ei ole epäilty parodontitiitin yhteydessä. Luettelointityö on auttanut määrittämään terveiden ja sairaiden ”ydinmikrobiston”, joka voi koostua taksonomisesti erilaisista mikrobeista, joilla on yleensä samanlaisia toiminnallisia ja aineenvaihdunnallisia ominaisuuksia (16). ”Ydinmikrobisto” voi vaihdella yksilöllisesti terveilläkin (17), mikä korostaa yksilöidyn hoidon merkitystä.

On iso kysymys, voiko tavallisella hammaslääkärin vastaanotolla todella käyttää mikrobiologisia menetelmiä parodontitiitin diagnostiikan tukena. Normaali vastaanottohuone on mikrobiologisten määritysten tekoon teknisesti rajallinen viereympäristö. Olisi löydettävä täsmälliset menetelmät, joilla mitata koko mikrobiston tai sen osien ja/tai plakin ja syljen biosynteesin toiminnan muutoksia. Peräkkäisillä käynneillä otettuna mittaukset voisivat tuoda tarkentavaa tietoa diagnostiikkaa ja hoidon ennustetta varten. Tarkoituksenmukaisesti käytettynä mikrobiologinen tieto auttaisi räätälöimään diagnosoia ja suunniteltua hoitoa yksilölliseksi (18).

Vaikka tarve yksilölliselle terveydenhuollolle on ilmeisen suuri, mikrobiologisten määritysten tekeminen hammas-

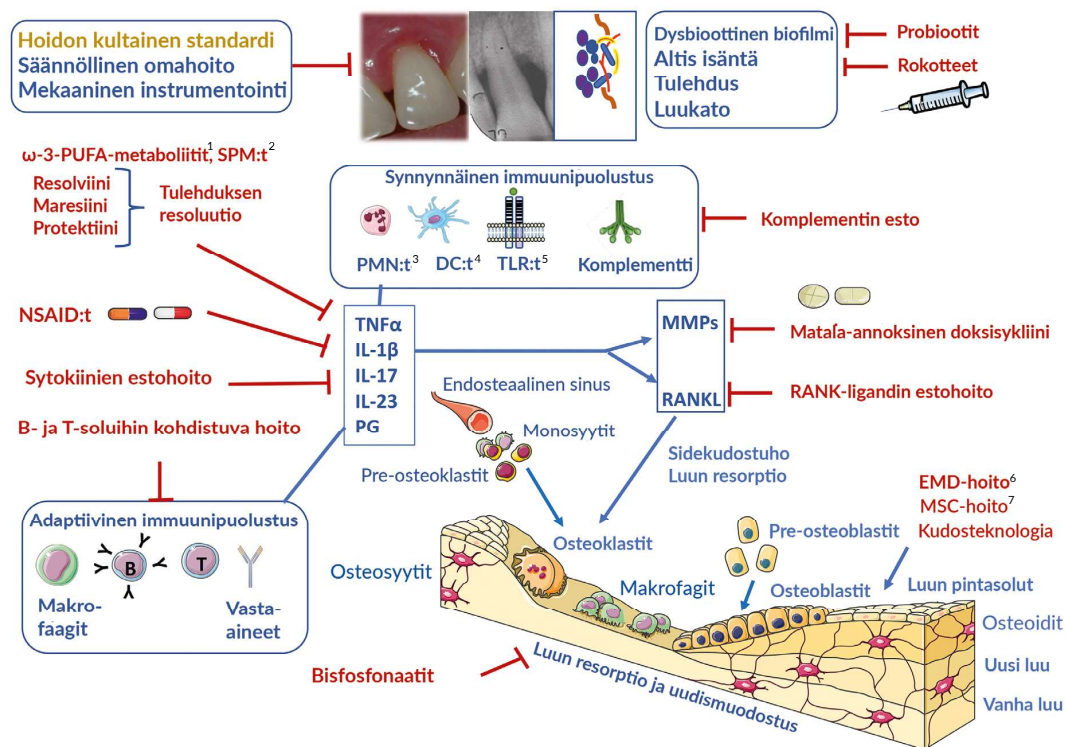
lääkärin rutiinityössä ei ole helppoa. Toistaiseksi ei ole olemassa teknisesti näppärää vieritestä, jolla seuloa koko suun mikrobisto niin nopeasti, että tuloksesta olisi apua kliinisessä päätöksenteossa. Jonain päivänä tämä voi olla mahdollista, sillä kompaktit nukleiinihapon sekvensointitekniikat kehittyvät jatkuvasti. Parhaillaan on kehitteillä qPCR-analysimenetelmiä ja laitteita, joilla pystytään tekemään hammaslääketieteellisenä vieritestinä nopeita molekylaarisia osoitustestejä rajalliselle määrälle mikrobilajeja (19). Testit on räätälöity toteamaan tunnetut parodontaaliset lajit mikrobiston seurannan sijaismerkkiaineina, ja testit pystyvät erottamaan terveen ihmisen sellaisesta, jolla on hampaan kiinnityskudosten sairaus (20).

Isännän vasteen biomarkkerit ja kliininen parodontologinen diagnoosi: nykykäsitukset

Vuosikymmenien tutkimuksen ansiosta on saatu selville useita oletettuja parodontitiitin merkkiaineita. Näitä ovat syljen ja ientaskunesteen eri proteiinit, jotka osoittavat inflammaatiota (IL-1 β , makrofagien tulehdusproteiini 1 α), kollageenin hajoamista (MMP-8) ja luun uudelleenmuotoutumista [osteoprotegeriini (OPG), RANK-ligandi (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, RANKL)] (21). Sellaisen kvantitatiivisen vieritestin suunnittelu, jota voitaisiin käyttää parodontitiitin diagnosointiin, on kuitenkin suuri haaste.

Ientaskunesteen tutkimusten yleistyttyä on yritetty erottaa parodontiumin aktiiviset ja inaktiiviset kohdat käyttäen ientaskunesteen proteiineja merkkiaineina. Esimerkiksi MMP-8-vieritesti kehitettiin löytämään kohdat, joissa hampaan kiinnityskudoksia on tuhoutunut, ja seuraamaan paranemisvastetta hoidon jälkeen (22, 23). Vaikka testin ennustuskky todettiin riippumattomissa tutkimuksissa, sen tuotanto lopetettiin jonkin ajan kuluttua.

Toinen kaupallistettu työkalu oli IL-1-genotyyppiin perustuva diagnostinen testi. Testi perustui IL-1:n tiettyyn



Kuva 2. Isännän vasteen moduloinnin mahdollisuudet parodontitiin hoidossa.

¹ ω-3-PUFA-metaboliitit = monitydyttymättömien omega-3-rasvahappojen metaboliitit; ² SPM:t = erikoistuneet ennakoivat välittäjät;

³ PMN:t = neutrofiilit; ⁴ DC:t = dendriittisolut; ⁵ TLR:t = Tollin kaltaiset reseptorit; ⁶ EMD-hoito = amelogeniini- ja valmistehoito;

⁷ MSC-hoito = mesenkymaali-kantasoluhoito

geneettiseen polymorfismiin (IL-1α (+4845)- ja IL-1β (+3954)). Tällaisen polymorfismin todettiin olevan yhteydessä parodontiittiin (24). IL-1-pohjaista geenitestiäkin markkinoitiin kovasti, mutta sitä kritisoitiin heikosta diagnostisesta käyttökelpoisuudesta ja siitä, ettei sille löytynyt tukea kirjallisuudesta (25).

Tähän mennessä kehitetyistä vieritesteistä Sorsan työtovereineen (26, 27) kehittämä, FDA:n (USA) ja EU:n hyväksymä aktiivista MMP-8:aa mittaava lateraalivirtaus-immunotesti antaa parodontitiin ja peri-implantiitin diagnosoinnin ja ennusteen määrittämisen kannalta lupaavia tuloksia (28, 29). Suuhuuhteen, ientaskunesteen (gingival crevicular fluid, GCF) ja implanta-

taskun nesteen (peri-implant sulcular fluid, PISF) aMMP-8-pitoisuudet viittaavat varhaisvaiheen kollageenia hajottavaan tulehdukseen hampaiden ja hammasimplanttien ympärillä (26–29). Peri-implanttikohdissa oli samaan tapaan kohonneita taskunesteen aMMP-8-pitoisuuksia kuin parodontiittikohdissa, ja niillä oli samanlainen tausta eli ne olivat lähinnä peräisin tulehdusoluista, erityisesti neutrofiileistä (30). Monikansalliset tutkimukset ovat osoittaneet, että aMMP-8-vieritesti pystyy osoittamaan alkavan parodontitiin, joka liittyy VDR- ja MMP-3-geenien yksittäisten nukleotidien polymorfismiin (26–28). Vaikka aMMP-8-vieritesti ei pystynyt erottamaan etenevää parodontiittia sairastavista tupakoivista ja

tupakoimattomia potilaita, se pystyi ennakoimaan tupakoivien ennustetta, sillä alkuvaiheessa koholla olleet MMP-8-arvot viittasivat huonoon hoitotas- teeseen, ja aMMP-8-arvot säilyivät suurina kohdissa, jotka eivät reagoineet hoitoon (30). Koska vieritestinä tehty aMMP-8:n lateraalivirtaus-immunotesti on lupaavan herkkä ja tarkka parodontitiin (vähintään kahden kohdan PPD ≥ 5 mm) diagnosoinnissa, sitä voi tulevaisuudessa käyttää parodontitiin uuteen luokitteluun. Kuitenkin parodontiitti on tietyn kohdan sairaus ja sen voi diagnosoida vieritestauksena tehdyllä immuunimäärityksellä vain potilastasolla. Edelleen tarvitaan perinteisiä diagnostisia menetelmiä (ientaskujen syvyyden ja klinisen kiinnitystason



mittausta sekä röntgenkuvia), jotta saada selville, missä kohdin kudostuho on tapahtunut.

Tulehduksen molekyyli-markkerit parodontologisen hoidon kohteina

Tulehdus on elimistön luontainen reaktio bakteerien, kemiallisten aineiden tai fyysisten tekijöiden aiheuttamiin vaurioihin. Muokkaamalla tulehdusvastetta voisi siis olla mahdollista hallita infektion vaikeutta ja laajuutta, vaikuttaa sairauden ennusteeseen, lyhentää hoitoaika, ennakoita hoitovastetta ja lisätä kudosten uudistumista. Viime vuosikymmeninä on opittu, että tulehduksen paraneminen ei ole passiivinen vaan aktiivinen ja pitkälti säädelty tapahtuma. Mikä tärkeintä, on löydetty molekyylit, jotka välittävät tulehduksen ohjelmoitua paranemista (31). Monia täydentäviä hoitoja (NSAID:t, statiinit, matala-annoksinen doksisykliini, resoluiniitit ja probiootit) on pitkään harkittu tulehduksen hoidossa osana ei-kirurgista parodontologista hoitoa. Näistä monia on arvioitu viime aikoina sen selvittämiseksi, onko niiden tehosta riittävää näyttöä. Vaikka joidenkin täydentävien hoitojen osalta löytyy tyydyttäviä klinisiä tuloksia, ei niitä vielä voi täysin suositella vastaanottojen rutiinikäyttöön (32). Perusteellisemmin tulee selvittää esimerkiksi mikrobilääkkeiden riskejä aikaansaada resistenttejä bakteerikantoja, tulehduskipulääkkeiden yleisiä haittavaikutuksia ja probioottien koostumusta ja kliinistä hyötyä. Periaatteessa tarvitaan lisää monikeskustutkimuksia (kuva 2).

Tulehduksen paranemisen stimulointi

Hampaan kiinnityskudoksen tulehduksen käynnistää bakteeri-infektio. Sitä säätelevät isännän kemialliset välittäjäaineproteiinit. Nämä kemialliset välittäjäaineproteiinit, *resoluiniitit*, *protektiiniitit*, *maresiiniitit* (ω -3-peräisiä) ja *lipoksiiniitit* (ω -6-peräisiä), muodostuvat ihmiselle välttämättömistä monitydyttymättömistä rasvahapoista (polyunsa-

New perspectives in the diagnosis and treatment of periodontitis

Periodontitis is a chronic inflammatory disease of tooth-supporting tissues characterized by the breakdown of the periodontal attachment and alveolar bone. The onset age and the progression rate of the disease vary depending on the presence of inherited and acquired risk factors and oral hygiene measures. The relatively slow-progressing forms of periodontitis are usually diagnosed during the third to fourth decades of life, while aggressive forms of the disease may be detected in young adults. Periodontitis proceeds in an asymptomatic pattern, meaning that initial stages of the

disease are relatively underdiagnosed. Today, with the improvements in technology, it is possible to detect sub-clinical changes in the periodontal tissues by measuring the levels of non-invasively collected host- or bacteria-originated proteins, i.e. periodontal biomarkers. The present narrative review aims to present the current evidence of the clinical use of infection- and inflammation-related proteins as biomarkers. The molecular markers that can be targeted in periodontal disease treatment will also be discussed.

turated fatty acid, PUFA). Ne hallitsevat tulehduksen kestoja ja voimakkuutta edistämällä tervehtymistä (33). Näitä molekyylejä sanotaan erikoistuneiksi pro-resoluutiivälittäjiksi (specialized pro-resolving mediators, SPM). Välittäjäaineproteiinit kasvavat sitä mukaa, kun uusia jäseniä löydetään. (34). Tutkimukset osoittavat, että resoluini E1 (RvE1) vaikuttaa suoraan luusoluihin ja edistää luun säilymistä. RvE1:n on osoitettu säätelevän tulehdusta ja se näyttää eläinmalleissa palauttavan kiinnityskudosten sisäisen tasapainon (35).

Proteolyyttisen aktiivisuuden esto (matala-annoksinen doksisykliini)

MMP:lla on kollageenia hajottavia ominaisuuksia ja merkittävä rooli hampaiden kiinnityskudosten tuhoutumisessa. Tuore tutkimus osoitti, että jos potilaan syljen proteaasiaktiivisuus on lisääntynyt, vaste hoidolle jää heikommaksi (36).

Tetrasykliineillä on antibioottiominaisuuksia, mutta ne pystyvät muokkaamaan monien MMP:ien aktiivisuutta muillakin kuin mikrobilääkemeka-

nismeillaan. Koska MMP:illa on tärkeä rooli ihmisen fysiologiassa, tarkoitus ei ole eliminoida niitä kokonaan. Siksi on otettu käyttöön pienempiä, subantimikrobiaalisia doksisykliiniansioita parodontitiin täydentävänä hoitomuotona. Subantimikrobiaalisten doksisykliiniansioiden eli matala-annoksinen doksisykliinin teho kliinisessä rutiinikäytössä vaatii vielä lisäselvityksiä (37).

Regeneraatio

Eläinperäinen kiilleproteiini amelogeeniini (enamel matrix derivative, EMD) on yhä yksi menetetty parodontaalikudoksen ja luudefektien regeneraation kultaisista standardeista. EMD:n pääosat ovat amelogeniini-proteiinit, jotka edistävät uuden parodontaaliligamentin, sementin ja alveoliluun muodostusta (38). EMD vaikuttaa huomattavasti myös tulehdus- ja paranemisvasteisiin. Se muuttaa OPG/RANKL-tasapainoa huomattavasti positiiviseen suuntaan lisäämällä OPG:n ja vähentämällä RANKL:n määrää: luuta hajottavien osteoklastien muodostumista jarruttavan valkuaisaine osteoprotegeriinin määrää lisääntyy ja niiden muodostumista

ja toimintaa lisäävän RANK-ligandin määrä vähenee. EMD vähentää IL-1 β :n ilmentymistä ja lisää prostaglandiini E₂:n (PGE₂) ilmentymistä, T-lymfosyyttien proliferaatiota ja bakteeri- ja kudoksetriksen poistoa. Se myös käynnistää monosyyttien erilaistumisen, sidekudosmuodostuksen ja verisuonten uudismuodostuksen (38).

Mesenkymaalisia kantasoluja (mesenchymal stem cells, MSC) voisi käyttää tuhoutuneen parodontaalikudoksen uudelleenrakentamiseen, varsinkin yhdistettynä kudosteknologiaan kehikoihin. Mesenkymaalisia kantasoluja on pidetty lupaavina ainutlaatuisten ominaisuuksiensa johdosta. Ne ovat kantasoluja, ja niillä on kyky proliferaatioon, migraatioon, monilinjaiseen erilaistumiseen ja immunomodulaatioon (39), minkä ansiosta niillä on tulehdusta estäviä vaikutuksia. Sekä hammasperäisiä että muita kantasoluja voidaan ehkä käyttää. Tällä hetkellä tutkitaan, voisiko kudosten muokkauksessa hyödyntää pulpasta, parodontaaliligamentista ja ikenistä kerättyjä kantasoluja ja luun mesenkymaalisia kantasoluja (MSC) sekä indusoituja pluripotentteja kantasoluja (40).

Anti-inflammatoriset hoitomuodot

Bisfosfonaatit ovat luun resorptiota estäviä lääkkeitä, joita käytetään osteoporoosin ehkäisyyn ja hoitoon. Ne sitoutuvat hydroksiapatiittiin ja estävät

osteoklastien toimintaa. Hammaskiven poiston ja juuren pinnan tasoituksen lisäksi käytettävän systeemisen bisfosfonaattihoidon on osoitettu estävän alveoliluukatoa ja parantavan luuntiheyttä parodontiittia sairastavilla, mutta johdonmukaista kliinisten tulehdusparametrien paranemista ei ole todettu (37).

Tulehduskipulääkkeiden (NSAID) käyttöä parodontitiin hoidossa on harvittu varsinkin siksi, että ne pystyvät estämään prostaglandiinin tuotantoa. Ne voisivat parantaa mekaanisen hoidon tulosta, mutta niillä on vakavia haittavaikutuksia, joiden vuoksi niiden käyttö tähän tarkoitukseen ei ole mahdollista. Antisytokiinihoitoa käytetään tulehdussairauksiin, kuten nivelreumaan. Sitä on ehdotettu parodontologiseen hoitoon, jolloin hoidon kohteena olisivat IL-1 β ja TNF- α . Reumalääkkeiden käytöllä voi kuitenkin olla haitallisia vaikutuksia immunitettiin. Lisäksi yksittäisen sytokiinin salpaaminen ei välttämättä ole tehokasta, jos kudostuho aiheuttaa vaikutukseltaan päällekkäisten sytokiinin verkosto (37).

Yhteenveto

Informaatioaika on muuttanut merkittävästi ihmisten elämäntapaa tuomalla teknologian laajaan käyttöön. Siirtymisen perinteisistä menetelmistä kehittyneeseen teknologiaan on hammaslääketieteessä lähempänä kuin koskaan. Potilastyötä tekevien hammaslääkärien on päivitettävä tietojään ja oltava valmiina

käyttämään uusia teknologioita osana laadukasta parodontitiin diagnostiikkaa ja hoitoa. ■

Ulvi Kahraman Gürsoy, associate professor ¹, ulvi.gursoy@utu.fi

Georgios Belibasakis, professor ²

Daniel Belström, associate professor ³

Timo Sorsa, professor ^{2,4}

Anne Isine Bolstad, professor ⁵

¹ Department of Periodontology, Institute of Dentistry, University of Turku, Turku, Finland

² Division of Oral Diseases, Department of Dental Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

³ Section for Clinical Oral Microbiology, Periodontology, Department of Odontology, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, DK-2200 Copenhagen, Denmark

⁴ Department of Oral and Maxillofacial Diseases, University of Helsinki and Helsinki University Hospital, Helsinki, Finland

⁵ Department of Clinical Dentistry, Faculty of Medicine, University of Bergen, Bergen, Norway

Käännös: **Hilkka Salmén**

KIRJALLISUUS

- Könönen E, Gürsoy M, Gürsoy UK. Periodontitis: A Multifaceted Disease of Tooth-Supporting Tissues. *J Clin Med* 2019; 8(8): 1135.
- Papantonopoulos G, Takahashi K, Bountis T, Loos BG. Mathematical modeling suggests that periodontitis behaves as a non-linear chaotic dynamical process. *J Periodontol* 2013; 84(10): e29–39.
- Chapple ILC, Mealey BL, Van Dyke TE, Bartold PM, Dommisch H, Eickholz P. ym.

- Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol* 2018; 45 Suppl 20: S68–77.
- Gürsoy UK, Pussinen PJ, Salomaa V, Syrjäläinen S, Könönen E. Cumulative use of salivary markers with an adaptive design

improves detection of periodontal disease over fixed biomarker thresholds. *Acta Odontol Scand* 2018; 76(7): 493–6.

- Petsos H, Arendt S, Eickholz P, Nickles K, Dannewitz B. Comparison of two different periodontal risk assessment methods with regard to their agreement: Periodontal risk assessment versus periodontal risk calculator. *J Clin Periodontol* 2020; 47(8): 921–32.
- He W, You M, Wan W, Xu F, Li F, Li A.



- Point-of-care periodontitis testing: Biomarkers, current technologies, and perspectives. *Trends Biotechnol* 2018; 36(11): 1127–44.
7. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol* 2018; 89 Suppl 1: S159–72.
8. Sanz M, Beighton D, Curtis MA, Cury JA, Dige I, Dommisch H. *ym.* Role of microbial biofilms in the maintenance of oral health and in the development of dental caries and periodontal diseases. Consensus report of group 1 of the Joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2017; 44 Suppl 18: S5–11.
9. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent Jr. RL. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol* 1998; 25(2): 134–44.
10. Feres M, Retamal-Valdes B, Gonçalves C, Cristina Figueiredo L, Teles F. Did Omics change periodontal therapy? *Periodontol* 2000 2021; 85(1): 182–209.
11. Hajishengallis G, Darveau RP, Curtis MA. The Keystone Pathogen Hypothesis. *Nat Rev Microbiol* 2012; 10(10): 717–25.
12. Damgaard C, Danielsen AK, Enevold C. Porphyromonas gingivalis in saliva associates with chronic and aggressive periodontitis. *J Oral Microbiol* 2019; 11(1): 1653123.
13. Haubek D, Ennibi OK, Poulsen K, et al. Risk of aggressive periodontitis in adolescent carriers of the JP2 clone of Aggregatibacter (Actinobacillus) actinomycetemcomitans in Morocco: a prospective longitudinal cohort study. *Lancet* 2008; 371(9608): 237–42.
14. Gürsoy UK, Könönen E, Pussinen PJ, Tervahartiala T, Hyvärinen K, Suominen AL. *ym.* Use of host- and bacteria-derived salivary markers in detection of periodontitis: a cumulative approach. *Dis Markers* 2011; 30(6): 299–305.
15. Kilian M, Chapple IL, Hannig M, Marsh PD, Meuric V, Pedersen AM. *ym.* The oral microbiome – an update for oral healthcare professionals. *Br Dent J* 2016; 221: 657–66.
16. Zaura E, Mira A. Editorial: the oral microbiome in an ecological perspective. *Front Cell Infect Microbiol* 2015; 5: 39.
17. Zaura E, Keijsers BJ, Huse SM, Crielaard W. Defining the healthy "core microbiome" of oral microbial communities. *BMC Microbiol* 2009; 9: 259.
18. Belibasakis GN, Bostanci N, Marsh PD, and Zaura E. Applications of the oral microbiome in personalized dentistry. *Arch Oral Biol* 2019; 104: 7–12.
19. Mitsakakis K, Stumpf F, Strohmeier O, Klein V, Mark D, Von Stetten F. *ym.* Chair/bedside diagnosis of oral and respiratory tract infections, and identification of antibiotic resistances for personalized monitoring and treatment. *Stud Health Technol Inform* 2016; 224: 61–6.
20. Paqué PN, Herz C, Jenzer JS, Wiedemeier DB, Attin T, Bostanci N. *ym.* Microbial analysis of saliva to identify oral diseases using a point-of-care compatible qPCR assay. *J Clin Med* 2020; 9(9): 2945.
21. Kc S, Wang XZ, Gallagher JE. Diagnostic sensitivity and specificity of host-derived salivary biomarkers in periodontal disease amongst adults: Systematic review. *J Clin Periodontol* 2020; 47(3): 289–308.
22. Mäntylä P, Stenman M, Kinane D, Salo T, Suomalainen K, Tikanoja S. *ym.* Monitoring periodontal disease status in smokers and non-smokers using a gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8-specific chair-side test. *J Periodontol Res* 2006; 41(6): 503–12.
23. Sorsa T, Tjäderhane L, Konttinen YT, Lauhio A, Salo T, Lee HM. *ym.* Matrix metalloproteinases: contribution to pathogenesis, diagnosis and treatment of periodontal inflammation. *Ann Med* 2006; 38(5): 306–21.
24. Kornman KS, Pankow J, Offenbacher S, Beck J, di Giovine F, Duff GW. Interleukin-1 genotypes and the association between periodontitis and cardiovascular disease. *J Periodontol Res* 1999; 34(7): 353–57.
25. Huynh-Ba G, Lang NP, Tonetti MS, Salvi GE. The association of the composite IL-1 genotype with periodontitis progression and/or treatment outcomes: a systematic review. *J Clin Periodontol* 2007; 34: 305–17.
26. Sorsa T, Allassiri S, Grigoriadis A, Raisanen IT, Parnanen 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.
27. Sorsa T, Bacigalupo J, Könönen M, Parnanen P, Räisänen IT. Host-modulation therapy and chair-side diagnostics in the treatment of peri-implantitis. *Biosensors (Basel)* 2020; 25; 10(5): 44.
28. Lähteenmäki H, Umezudike 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.
29. 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.
30. Gul SS, Abdulkareem AA, Sha AM, Rawlinson A. Diagnostic accuracy of oral fluids biomarker profile to determine the current and future status of periodontal and peri-implant diseases. *Diagnostics (Basel)*. 2020; 10(10): 838.
31. Serhan CN. Resolution phase of inflammation: novel endogenous anti-inflammatory and proresolving lipid mediators and pathways. *Annu Rev Immunol* 2007; 25: 101–37.
32. Donos N, Calciolari E, Brusselaers N, Goldoni M, Bostanci N, Belibasakis GN. The adjunctive use of host modulators in non-surgical periodontal therapy. A systematic review of randomized, placebo-controlled clinical studies. *J Clin Periodontol* 2020; 47 Suppl 22: 199–238.
33. Mustafa M, Zarrouh A, Bolstad AI, Lygre H, Mustafa K, Hasturk H. *ym.* Resolvin D1 protects periodontal ligament. *Am J Physiol Cell Physiol* 2013; 305(6): C673–9.
34. Chiang N, Serhan CN. Specialized pro-resolving mediator network: an update on production and actions. *Essays Biochem* 2020; 64(3): 443–62.
35. Hasturk H, Kantarci A, Goguet-Surmenian E, Blackwood A, Andry C, Serhan CN. *ym.* Resolvin E1 regulates inflammation at the cellular and tissue level and restores tissue homeostasis in vivo. *J Immunol* 2007; 179(10): 7021–9.
36. Gürsoy UK, Fteita D, Bikker FJ, Grande MA, Nazmi K, Gürsoy M. *ym.* Elevated baseline salivary protease activity may predict the steadiness of gingival inflammation during periodontal healing: A 12-week follow-up study on adults. *Pathogens* 2020; 9(9): 751.
37. Hajishengallis G, Chavakis T, Lambris JD. Current understanding of periodontal disease pathogenesis and targets for host-modulation therapy. *Periodontol* 2000 2020; 84(1): 14–34.
38. Miron RJ, Sculean A, Cochran DL, Froum S, Zucchelli G, Nemcovsky C. *ym.* Twenty years of enamel matrix derivative: the past, the present and the future. *J Clin Periodontol* 2016; 43(8): 668–83.
39. Wang M, Xie J, Wang C, Zhong D, Xie L, Fang H. Immunomodulatory properties of stem cells in periodontitis: Current status and future prospective. *Stem Cells Int* 2020; 2020: 9836518.
40. Shanbhag S, Suliman S, Bolstad AI, Stavropoulos A, Mustafa K. Xeno-free spheroids of human gingiva-derived progenitor cells for bone tissue engineering. *Front Bioeng Biotechnol* 2020; 8: 968.