



Pohjoismaiden väestöstä 15–25 % käyttää päivittäin nikotiinia savukkeiden, sähkötupakan tai nuuskan muodossa. Vaikka tupakoinnin lopettamisen vaikutuksista parodontiittiin on yllättävän vähän tutkimustietoa, tupakoinnin kielteisiä vaikutuksia parodontaaliterveyteen ja parodontologisen hoidon tuloksiin on tutkittu laajalti. Tupakoivilla esiintyy enemmän parodontiittia ja se on vaikea-asteisempaa kuin tupakoimattomilla. Parodontologisen hoidon tulokset ovat myös huonompia kuin tupakoimattomilla. Keskeisenä taustatekijänä tupakoinnilla on isännän tulehdusreaktio ja sen vuorovaikutus ientaskujen dysbioottisen biofilmin kanssa, mikä voi johtaa vaikeaan kiinnityskatoon. Myös nuuska ja sähkötupakka saavat aikaan muutoksia parodontaalisympäristössä. Niiden kielteisistä vaikutuksista parodontiittiin on kuitenkin vain vähän dokumentoitua tietoa. Tässä katsauksessa käydään läpi tämänhetkistä tietoa tupakoinnin, sähkötupakan ja nuuskan vaikutuksista parodontaalisairauksiin. Tarkastelun kohteena ovat tupakoinnin ja parodontiitin väliset biologiset yhteydet sekä se, missä määrin tupakointi vaikuttaa parodontologiseen hoitoon. Lisäksi pohditaan niitä mekanismeja, joilla nuuska ja sähkötupakka vaikuttavat parodontaalikudoksiin.

Tupakkatuotteiden vaikutus parodontaaliterveyteen ja parodontologisen hoidon tuloksiin

Anna M. Heikkinen, Knut N. Leknes, Anders Gustafsson, Christian Damgaard, Dagmar Bunæs

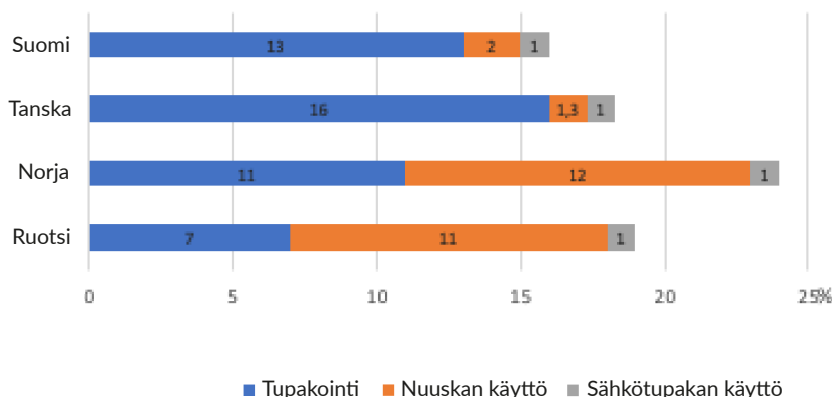
Päivittäin nikotiinituotteita käyttävien osuus Pohjoismaiden väestöstä on noin 15–24 % (1). Kuvi-
ossa 1 on esitetty päivittäin savukkeita, nuuskaa ja sähkötupakkaa käyttävien osuudet Pohjoismaissa (2). Viime vuosina tapahtuneen tupakoinnin vähenemisen on osittain korvannut aiempaa monipuolisempi muiden nikotiinituotteiden, kuten nuuskan ja sähkötupakan, käyttö sekä eri tuotteiden rinnakkaiskäyttö. Ajoittain nikotiinituotteita käyttävien henkilöiden määrä on myös kasvanut (3, 4). Ruotsissa ja Norjassa nuuska on tätä nykyä yleisimmin käytetty nikotiinivalmiste, kun taas Suomessa ja Tanskassa tupakointi on yleisintä (5). Kaikissa neljässä maassa miehet käyttävät nuuskaa merkittävästi yleisemmin kuin naiset,

kun taas tupakoinnin kohdalla sukupuolten väliset erot ovat pienemmät (5). Norjassa 18 % 16–24-vuotiaista käyttää nuuskaa päivittäin, kun Ruotsissa käyttäjien osuus on 11 % 16–29-vuotiaista (6, 7). Molemmissa maissa päivittäin tupakoivien määrä on vähentynyt niin, että Norjassa heitä on 1 % 16–24-vuotiaista ja Ruotsissa 4 % 16–29-vuotiaista (6, 7). Tanskassa ja Suomessa tupakointi on edelleen yleistä muihin Pohjoismaihin verrattuna, myös nuorten keskuudessa: Tanskassa 13 % 15–29-vuotiaista tupakoi päivittäin (8), Suomessa tupakoi 7 % 14–18-vuotiaista (9).

Nuuskaan siirtymisen oletetut myönteiset vaikutukset kokonaisterveyteen ovat kiistanalaisia, koska aiheesta ei ole tehty laajoja seurantatutkimuk-

Pohjoismainen
teema 2022

Päivittäisen tupakoinnin, nuuskan ja sähkötupakan käytön yleisyys Pohjoismaissa



Kuvio 1. Tupakkatuotteiden käytön yleisyys.



Kuva 1. Nuuskan käytön kliininen ilmentymä suussa. Hyperkeratoottisia muutoksia suun limakalvolla ja ikenien vetäytymistä kohdassa, jossa nuuskamallia yleensä pidetään.

sia. Dokumentaatio perustuu lähes yksinomaan 20–35-vuotiaista koostuviin kohortteihin, joissa parodontiitin esiintyvyys on luonnostaan vähäistä (10). Tieteellinen näyttö nuuskan ja sähkötupakan kliinisistä vaikutuksista on vähäistä, mutta on viitteitä siitä, että

niiden käyttö on parodontaaliterveyden kannalta haitallista (11). Nuuska aiheuttaa myös paikallisia vaikutuksia parodontaalikudoksissa, mikä ilmenee pehmytkudosmuutoksina ja ikenien vetäytymisenä kohdassa, jossa nuuskamallia pidetään (kuva 1). Tupakoinnilla on osoitettu olevan kausatiivinen vaikutus parodontiittiin. Tieteellinen näyttö perustuu pitkälti kohorttitutkimuksiin, joiden mukaan parodontiitin ilmaantuvuus ja vaikeusaste ovat tupakoivilla merkittävästi suurempia kuin tupakoimattomilla (12). Ruotsalaistutkimuksen (2010) mukaan tupakointi voi suurentaa parodontiittiriskiä jopa kymmenkertaiseksi (13). Tupakoivilla on enemmän hampaiden menetystä, edennyttä luu- ja kiinnityskatoa sekä syvempiä ientaskuja (kuva 2). Parodontiittialttius vaikuttaa olevan annosriippuvaista, eli parodontiitti, useiden hampaiden menetys ja kiinnityskato ovat yleisempiä runsaasti tupakoivilla (14).

Tupakointi eroaa nuuskan ja sähkösavukkeiden käytöstä siinä, että riippuvuutta aiheuttavan nikotiinin lisäksi tupakkoiva altistuu savua sisään hengittäessään yli 5 000 palamistuotteelle (15). Sähkösavukkeet ovat sähkölaittei-

Kliininen merkitys

Parodontiittipotilaiden optimaalinen hoito edellyttää tietoa parodontiitin patogeneesistä nikotiinituotteiden käyttäjillä. Kaikilta suun terveydenhuollon potilailta tulee kysyä nikotiinituotteiden käytöstä suun ja hampaiden tutkimuksen yhteydessä. Savukkeiden, sähkötupakan ja nuuskan käyttäjät tulee saada mukaan ehkäisevään hoito-ohjelmaan, jonka päämääränä on tupakoinnin ja tupakkatuotteiden käytön lopetus sekä säännöllinen suunterveyden, parodontaalistatuksen ja suun limakalvojen seuranta. Tupakoiville tulee kertoa kohonneesta parodontiitin riskistä sekä jo parodontiittiin sairastuneilla huonontuneesta hoitovasteesta. Tupakoinnin lopetuksen tulee olla parodontologisen hoidon keskeinen osa. Säännöllisen ylläpitohoidon yhteydessä lopettamiseen voidaan edelleen kannustaa ja antaa tukea.

ta, joissa on nestesäiliö, e-nestettä höyrystävä atomisaattori eli höyrystin sekä virtalähde, esimerkiksi akku. E-neste sisältää yleensä kolme ainesosaa, jotka ovat kuljetusliuos (propyleeniglykooli ja/tai kasviglykooli), nikotiini (saatavilla on tosin myös nikotiinittomia nesteitä) ja makuaineet (16). Sähkötupakoinnin (engl. vaping) yhteydessä käyttäjä hengittää sisään kuumennetusta e-nestestä muodostuvia aerosoleja. Laitteiden ja e-nesteiden nopea kehitys on haaste sähkötupakan parodontaaliterveydelle aiheuttamien vaikutusten tutkimuksen kannalta (17). Tuotteilla on myyntilupa vain Norjassa ja Ruotsissa. Nikotiinia sisältäviä e-nestesäiliöitä ei kuitenkaan saa myydä käsikauppatavarana Norjassa ja Suomessa.

Ruotsalainen nuuska eli suunuuska on kosta tupakkajauhetuote. Val-



mistuksen aikana se kuumennetaan (pastöroidaan) mikro-organismien tuhoamiseksi ja tupakalle ominaisten nitrosamiinien (TSNA) määrän vähentämiseksi. Suun limakalvon kautta imeytyvän nikotiinin määrään vaikuttaa tuotteen kosteuspitoisuus, pH, koostumus sekä se, miten nuuskamäliä pidetään ja liikutellaan suussa (11). Pienemmän TSNA-pitoisuuden takia ruotsalaista nuuskaa pidetään vähemmän vahingollisena kuin fermentoitua nuuskaa ja savukkeita (18).

Parodontaalikudokset ja suun mikrobisto altistuvat ensimmäisinä tupakkatuotteiden käytön ja tupakoinnin yhteydessä vapautuville palamistuotteille ja aerosoleille. Nikotiiniriippuvuutta aiheuttavista tuotteista vapautuvat lukuisat myrkylliset yhdisteet aiheuttavat näin ollen erittäin voimakasta stressiä parodontaaliterveyttä ylläpitävälle suun ekologiselle ympäristölle. Tupakan ja sähkötupakan haitalliset vaikutukset parodontiitin etenemiseen riippuvat annoksesta ja pitoisuudesta, ientaskujen opportunistisista bakteereista sekä isännän immuuni- ja tulehdusvasteesta. Tässä artikkelissa tarkastellaan ja esitellään uusinta tietoa yleisesti käytettyjen nikotiinituotteiden parodontiittiin liittyvistä patologisista mekanismeista sekä niiden vaikutuksista parodontologiseen hoitoon.

Tupakoinnin ja muiden tupakkatuotteiden vaikutukset ikenenalaiseen mikrobistoon

On hankala saada kokonaiskuvaa tupakkatuotteiden ja nikotiinin haitallisista vaikutuksista suun biofilmiin, koska tupakoinnilla on ikenenalaisen mikrobiston koostumukseen sekä suora että epäsuora vaikutus. Yhdisteiden suora vaikutus kohdistuu biofilmin muodostumiseen, kun taas epäsuora vaikutus liittyy isännän vasteen muutokseen. Tupakointi näyttää lisäävän parodontaalisen mikrobiston dysbioosia ja parodontiittiin liittyvien bakteerien kolonisaatiota (19).

Ikenenalainen mikrobisto ja tupakointi

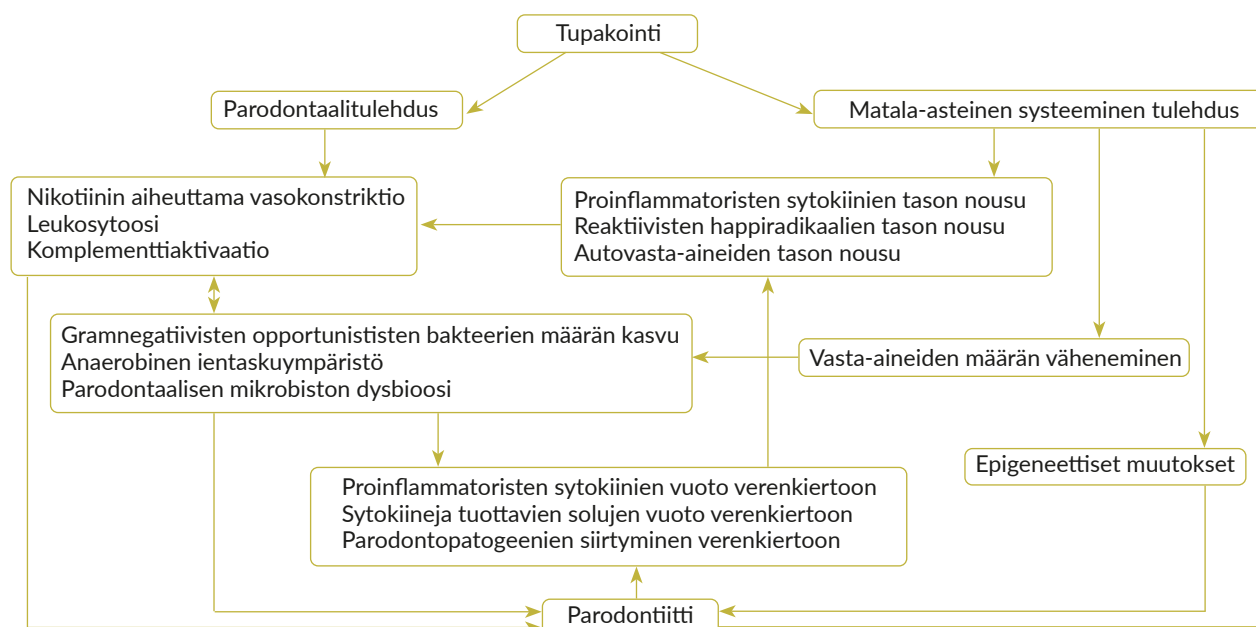
Tupakoivien ja tupakoimattomien henkilöiden ikenenalaisia mikrobinäytteitä on vuosikymmenten mittaan analysoitu viljelyyn pohjautuvien menetelmin, ja tulosten mukaan parodontiittiin liittyvien bakteerien määrä on tupakoivilla suurentunut (20). Tupakoinnin lopetus näyttää vähentävän parodontiittiin liittyvien bakteerien määrää ja lisäävän terveyteen liittyvien bakteerien osuutta 12 kuukautta lopetuksen jälkeen (21). Uusissa kohdennettuun molekyylietekniikkaan perustuvissa tutkimuksissa on saatu ristiriitaisempia tuloksia parodontiittiin perinteisesti yhdistettyjen bakteerien esiintymisestä ja runsaudesta sekä tupakoivien ja tupakoimattomien henkilöiden ikenenalaisen mikrobiston diversiteetistä. 16S-rDNA-sekvensoinnin avulla on osoitettu, että tupakoivilla on parodontaaliterveysstatuksesta riippumatta erilainen, runsaasti opportunistisia patogeenejä sisältävä mikrobisto (22). Toistuva löydös on fusobakteerien suurempi määrä tupakoivien ikenenalaisessa bakteeripeitteessä (22, 23). Arvellaan että fusobakteereilla, erityisesti *Fusobacterium nucleatum*illa, olisi keskeinen rooli kommensaalisten bakteerien ja parodontopatogeenien yhdistämisessä. Fusobakteerien runsas esiintyminen tupakoivilla saattaa näin ollen lisätä parodontiitin etenemistä ja vaikeusasetta.

Vaikka tupakoinnilla arvellaan olevan haitallinen vaikutus ikenenalaiseen mikrobistoon, taustalla olevia mekanismeja ei vielä tunneta. Tupakointi näyttäisi heikentävän ikenenalaisen ekosysteemin resilienssiä ientulehduksen yhteydessä ja edistävän parodontiittiin liittyvien gramnegatiivisten anaerobisten bakteerien varhaista kolonisaatiota (24). Seurauksena on, ettei ikenenalainen mikrobisto pysty ylläpitämään parodontaaliterveyttä entiseen tapaan. Suun bakteeripeitteen varhainen dysbioosi on yhteydessä virulenttien parodontopatogeenien, kuten *Porphyromonas gingivalis* -bakteerin,

geenien ja proteiinien ilmentymisen muutoksiin tupakoinnin seurauksena (25). Patogeenit sopeutuvat tupakointiin ulompien kalvoproteiinien ja virulenssitekijöiden muutosten avulla, mikä voimistaa bakteeripeitteen kasvua ja virulenssia (26). Anaerobisten tai fakultatiivisten anaerobisten bakteerilajien kasvua näyttää lisäksi suosivan tupakoivien ientaskuissa vallitseva heikentynyt happijännite (26). Myös isännän muuntunut vaste saa tupakoivilla aikaan ikenenalaisen mikrobiston muutoksia. Reaktiivisten happiradikaalien (ROS) syntyminen voi mahdollisesti häiritä solun sisällä tapahtuvaa haitallisten parodontopatogeenien tuhoamista, ja neutrofiilien vähentynyt kemotaksis ja fagosytoosi voivat heikentää parodontopatogeenien vähentymistä (27). Alentuneet seerumin immunoglobuliinitasot tiettyjä parodontaalibakteereja (esim. *P. gingivalis*, *Prevotella nigrescens* ja *Campylobacter rectus*) (28) vastaan viittaavat lisäksi siihen, että tupakointi edistää sellaisen ekolokeron muodostumista, jossa parodontiittiin liittyvät bakteerit viihtyvät.

Ikenenalainen mikrobisto, sähkötupakka ja nuuska

Sähkötupakan käyttö altistaa ikenenalaisen ympäristön aerosoleista ja muista myrkyllisistä yhdisteistä aiheutuvalle stressille ja näyttäisi aiheuttavan parodontaaliympäristön muutoksia sekä vaikuttavan kompleksisten heterogeenisten mikrobiofilmiin kolonisaatioon (29). On viitteitä siitä, että suun mikrobiston muutokset tulevat sähkötupakan käyttäjillä näkyville aikaisemmin kuin savukkeiden polttajilla, ja ihmisen syljen mikrobiston 16S-rDNA-sekvensointitutkimuksen tulokset ovat osoittaneet sähkötupakan käyttäjillä olevan runsaasti parodontiittiin liittyviä bakteereja (30). Suun mikrobiston samankaltaisuus sähkötupakkaa käyttävillä henkilöillä, jotka eivät ole koskaan tupakoineet, ovat tupakoineet aiemmin tai tupakoivat edelleen, viittaa lisäksi siihen, että aerosolin mukana leviävän propyleeniglykoolin



Kuvio 2. Parodontitiitin patogeneesi tupakoivilla. Kuvassa on esitetty isännän muuntuneiden tulehdusreaktioiden patologiset mekanismit dysbioottista parodontaalista mikrobistoa kohtaan tupakoivilla henkilöillä. Kuvaan on koottu tupakointia ja tulehdusta koskevassa kappaleessa kuvatut löydökset.

ja glyserolin vaikutus bakteerikantoihin on suurempi kuin nikotiinin vaikutus (30). Biofilmin muodostuminen on energialähtöinen prosessi. Glyceroli on grampositiivisten bakteerien rasva-aineiden synteesille välttämätöntä ja siitä saadaan energiaa, joka mahdollistaa opportunististen bakteerien kasvun solun sisällä. Tarvitaankin tarkempia prospektiivisiä tutkimuksia bakteereille aiheutuvista hyödyllisistä vaikutuksista sekä virulenssin voimistumisesta niillä sähkötupakan käyttäjillä, joiden parodontium on terve.

Ikenenalaiseen mikrobistoon kohdistuvat toksiset ja patologiset vaikutukset vaihtelevat savuttomien tupakkatuotteiden kemiallisen koostumuksen mukaan. Liu työtovereineen (2016) totesi *in vitro* -tutkimuksessaan, että savuttomat tupakkatuotteet häiritsevät tervettä ekologista tasapainoa vaikuttamalla parodontopatogeenien kasvuun ja elinkykyisyyteen (31). Tutkimusnäyttö nuuskan haitallisista vaikutuksista

parodontaaliterveyteen on tällä hetkellä vähäistä, ja asiaa tulee selvittää edelleen prospektiivisissä kliinisissä tutkimuksissa.

Tupakoinnin ja muiden tupakkatuotteiden vaikutukset tulehdukseen

Paikallinen tulehdus

Parodontaalimuutokselle on tunnusomaista pitkäaikainen tulehdus, jonka laukaisee polymikrobisen biofilmin muodostuminen. Tällöin vapautuu kudostuhhoa – sekä kiinnityskatoa että alveoliluuresorptiota – edistäviä sytokiineja. Ympäristöön ja isäntään liittyvät riskitekijät voivat muuttaa parodontitiitin vaikeusastetta ja etenemistä (32). Suun nesteet kuten ientaskuneste, sylki ja implanttia ympäröivän vieruskudoksen ientaskuneste sisältävät useita eri biomarkkereita, kuten tulehduksen välittäjäaineita, entsyymejä ja mikrobiin aineenvaihduntatuotteita (33). Tätä koskevat tutkimustulokset ovat risti-

riitaisia: tupakoivilla ikenien ientaskunesteen määrä voi olla joko suurentunut (34) tai pienentynyt (35). Nikotiini supistaa verisuonia ja vähentää näin ollen ienverenvuotoa, mikä voi tupakoivilla peittää alleen parodontaalisairauden vakavuuden (36). Muuntuneen tulehdusvasteen on raportoitu olevan yhteydessä neutrofiilien heikentyneeseen toimintaan tupakoivilla henkilöillä (37). Lisäksi on esitetty, että paikallisten proinflammatoristen (tulehdusta voimistavien) sytokiiniin (esim. IL-1β tai IL-6) määrän väheneminen liittyy parodontitiittiin (38). Se voi mahdollisesti muuttaa paikallisia tulehdusprosesseja ja vahvistaa dysfunktionaalista vastetta bakteerien lipopolysakkarideja kohtaan. Tupakoivilla on myös havaittu tulehdussolujen hakeutuvan vähäisemmin parodontaalinfektioihin sekä heikentynyttä luun uudismuodostumista (39). Matriksimetalloproteinaaseilla (MMP) on tärkeä rooli isännän vasteen säätelyssä tulehdusprosessin eri



vaiheissa ja solunulkoisen matriksin hajoamisessa parodontiittipotilailla. Matriksimetalloproteinaasi 8:n (MMP-8) on todettu olevan keskeinen kollageeniä hajottava entsyymi, joka aiheuttaa parodontiumin tuhoutumista ja on näin osallisena tulehdusprosesseissa (33). Tupakoinnin vaikutus MMP-8-tasoihin kuitenkin vaihtelee (40).

Systeeminen tulehdus

Tupakointi on monien eri sairauksien tunnettu riskitekijä. Niihin lukeutuvat muun muassa syöpä ja monet pitkäaikaiset tulehdussairaudet, kuten sydän- ja verisuonitaudit, nivelreuma, keuhkohtaumatauti ja Crohnin tauti. Tupakoinnin, lähinnä savukkeiden polton, systeemisiä vaikutuksia onkin tästä syystä tutkittu laajalti, kun taas muiden nikotiinituotteiden käytön vaikutuksia koskeva tutkimus on jäänyt vähemmälle huomiolle. Useat tupakoinnin systeemisistä vaikutuksista ovat potentiaalisesti haitallisia myös parodontaaliterveydelle.

Systeeminen tulehdus ja tupakointi

Savukkeiden polttaminen aiheuttaa hengitysteissä toistuvan tulehdusvasteen, mikä johtaa immuunijärjestelmän pitkäaikaiseen aktivoitumiseen (kuva 2). Kuten edellä on todettu, tupakan savu sisältää nikotiinin lisäksi lukuisia muitakin aineita, mutta pääasiallisia vaikutusreittejä on kaksi: 1) savu altistaa keuhkokudoksen paikalliselle tulehdukselle, jossa verenkiertoon vapautuu proinflammatorisia välittäjäaineita ja tuloksena on systeeminen tulehdus, ja 2) suurempi reitti, jossa keuhkoista verenkiertoon siirtyvät tupakansavun ainesosat saavat aikaan tulehdusvasteen. Jokainen poltettu savuke aiheuttaa pienen lisäyksen systeemiseen tulehdukseen, mikä näkyy valkosolujen, kuten neutrofiilisten granulosyyttien, makrofagien ja lymfosyyttien, määrän lisääntymisenä (41). Säännöllisesti tupakoivilla henkilöillä yleiset tulehdusmarkkerit, kuten valkosolujen määrä, C-reaktiivinen proteiini (CRP) ja fibrinogeeni, solujen tarttumismolekyylit



Kuva 2. Tupakoinnin klininen ilmentymä parodontiittipotilaan suussa. Vaikea parodontiitti tupakoi-valla potilaalla: mm. ikenien vetäytymistä, ientulehduksen merkkejä ja hampaiden värjäytymistä.

1 (ICAM-1) ja E-selektiini, samoin kuin proinflammatoriset sytokiinit (esim. TNF- α , interleukiini (IL)-1 α , IL-1 β , IL-5, IL-6, IL-8, IL-13) ovat koholla. Ne ovat yhteydessä nykyiseen ja aiempaan tupakka-altistukseen (42).

Vaikka verenkierron leukosyytit näyttävät aktivoitumisen merkkejä (42), leukosyyttien toiminnan heikkeneminen on tupakoivilla yleistä. Pitkäaikainen tupakointi vähentää immunoglobuliinitasoa (28). Tupakointi saa lisäksi aikaan laajoja, koko genomia koskevia DNA-metylaation muutoksia, jotka puolestaan aiheuttavat epigeneettisiä muutoksia, jotka voivat mahdollisesti säädellä tulehdusta (44).

Neutrofiilit

Neutrofiilit ovat luonnollisen immunitietin keskeinen osa. Niillä on ratkaiseva merkitys bakteeri-invaasion torjunnassa, mutta niillä on myös osoitettu olevan osuutta parodontiittiin liittyvään kudostuhoon. Aktivoidut neutrofiilit tuottavat reaktiivisia happiradikaaleja (ROS) ja niistä vapautuu kudoksia tuhoavia proteaaseja ja kollagenaaseja. Parodontiittipotilailla on useissa tutkimuksissa löydetty merkkejä poikkeavasta neutrofiilivasteesta, ei ainoastaan paikallisissa parodontaalileesioissa vaan myös verenkierron (perifeerisissä) soluissa (27).

Säännöllisesti tupakoivilla on nähtävissä merkkejä verenkierron neutrofiilien aktivoitumisesta, eli solun-

kiinnitysmolekyylien määrän kasvua ja solunsisäisten proteiinien, kuten elastaasin ja MMP-8:n, vapautumista. Joissakin tutkimuksissa on esitetty, että tupakoivien henkilöiden verenkierron neutrofiilit ovat aktivoituneet niin, että ne reagoivat voimakkaammin toiseen ärsykkeeseen, kuten vuorovaikutukseen parodontaalileesion bakteerien kanssa, lisäämällä oksidaatiota, kudoksia tuhoavien entsyymien vapautumista ja jopa NEToosia (engl. neutrophil extracellular traps) (45).

Oksidatiivinen stressi

Tupakointi voi lisätä elimistön oksidatiivista stressiä. Tupakoinnissa on kaksi vaihetta: 1) pienhiukkasvaihe (tervavaihe) ja 2) kaasuvaihe (höyryvaihe). Reaktiivisten happiradikaalien (ROS) pitoisuus on molemmissa erittäin korkea. Oksidatiivinen stressi on yhdistetty lukuisiin pitkäaikaisiin tulehdussairauksiin, kuten sydän- ja verisuonitauteihin, nivelreumaan ja parodontiittiin (46). Vaikka ROS-yhdisteiden tuotanto on olennainen osa elimistön puolustautumista bakteereja vastaan, ylenmääräinen ROS-yhdisteiden vapautuminen vaikuttaa haitallisesti ympäröiviin kudoksiin. Tupakointi voi lisätä ROS-yhdisteiden vapautumista parodontiumissa verenkierron leukosyyttien, pääasiassa neutrofiilien, esiaktivaation kautta. Tupakointi

lisää myös systeemistä oksidatiivista stressiä (47).

Sähkötupakka ja nuuska

Sähkötupakka voi olla elimistölle haitallista, koska se aiheuttaa hengitysteiden tulehdusta ja lisää oksidatiivista stressiä, vaikkakin vähäisemmässä määrin kuin savukkeet (48). Toistaiseksi ei ole juurikaan tutkittu, onko näillä systeemisillä muutoksilla vaikutusta parodontaaliterveyteen. Sähkötupakka on verrattain uusi tapa annostella nikotiinia, ja tarvitaan lisää tutkimusta, jotta sen vaikutukset elimistöön ja erityisesti parodontiumiin saadaan selville (49).

Nuuskan vaikutukset yleisterveyteen näyttäisivät olevan rajallisia. Epidemiologisissa tutkimuksissa on todettu, että nuuskan käyttäjillä on suurentunut sydän- ja verisuonitautien riski, verenpaineauti mukaan lukien (2), sekä riski tietyille syöville (50). Nuuskan ja eri sairauksien välisen yhteyden taustalla olevaa mekanismia ei täysin tunneta, mutta sekä tupakansavu että savuttomat tupakkatuotteet sisältävät useita karsinogeenisia aineita.

Tupakoinnin vaikutukset parodontologiseen hoitoon

Tällä hetkellä on saatavana vain vähän tietoa nuuskan ja sähkötupakan vaikutuksista parodontologisen hoidon tuloksiin. Sen sijaan tupakoinnin vaikutuksia kirurgisen ja konservatiivisen parodontologisen hoidon tuloksiin on selvitetty useissa kliinisissä tutkimuksissa.

Konservatiivinen hoito

Tupakoivien ja tupakoimattomien parodontiittipotilaiden hoidossa noudatetaan samoja käytäntöjä. Ainoana poikkeuksena on kehoitus lopettaa tupakointi ja tupakasta vieroitus. Konservatiivinen hoito, jossa biofilmi poistetaan mekaanisesti, on vakiintunut käytäntö, vaikka tupakoivilla potilailla on raportoitu huonompia hoitotuloksia (51, 52). Ruotsissa 1980- ja 1990-luvuilla toteutetut kliiniset tutkimukset



Kuva 3. Heikentynyt haavan paraneminen tupakoivalla. Parodontaalieklekkeen nekroosi parodontaalileikkauksen jälkeen runsaasti tupakoivalla henkilöllä.

käynnistivät systemaattisen tutkimuksen tupakoinnin vaikutuksista parodontologisen hoidon tuloksiin. Tämä avasi tien prospektiivisille tutkimuksille, joissa verrataan keskimääräistä mittaussyvyyttä (engl. probing depth, PD), ienverenvuotoa ja plakki-indeksiä sekä parodontiittiin liittyvien bakteerien määrää tupakoivilla ja tupakoimattomilla konservatiivisen parodontologisen hoidon jälkeen. Tupakoinnin vaikutusta konservatiivisen hoidon tuloksiin selvittävä meta-analyysi osoitti, että taskusyvyys oli tupakoimattomilla keskimäärin 0,1 mm pienempi. Niissä kohdissa, joissa taskusyvyys oli alun perin keskimäärin > 5 mm, se oli keskimäärin 0,4 mm pienempi tupakoimattomilla kuin tupakoivilla. Kliinisessä kiinnitystasossa (CAL) ei havaittu merkitsevää eroa (51). Vaikka keskimääräiset arvot vaikuttavat pieniltä, tupakoivien potilaiden ientaskusyvyyden madaltamisella on kliinistä merkitystä. Tupakoinnin haitallinen vaikutus konservatiivisen hoidon jälkeen on vahvistettu prospektiivisissä tutkimuksissa, erityisesti plakkipositiivisten hampaan pintojen, monijuuristen hampaiden ja syvien ientaskujen osalta. Tupakoivilla 6 mm syvä ientasku madaltuu ollen korkeintaan 4 mm syvä arviolta 31 %:n todennäköisyydellä yksijuurisissa ja 51 %:n todennäköisyydellä monijuurisissa hampaissa, kun taas tupakoimattomilla vastaavat todennäköisyydet

olivat 43 % ja 64 %. Seitsemän millimetrin syvisten ientaskujen kohdalla vastaavat arviot olivat tupakoivilla 12 % ja 25 % sekä tupakoimattomilla 20 % ja 36 % (53).

Leikkaushoito

Parodontologisen leikkaushoidon tavoitteena on madaltaa syventyneitä ientaskuja ja palauttaa parodontaaliterveyttä. Tupakoiville parodontiittipotilaille voidaan harkita leikkaushoitoa, vaikka meta-analyysissä on laskettu, että tupakoivilla leikkaushoidon tulos voi olla ientaskusyvyyden ja kiinnityskadon osalta 0,4 mm huonompi kuin tupakoimattomilla (54). Iensiirreleikkauksen jälkeen asteen I ja II furkaatioaurioiden korjautuminen jäi tupakoivilla vain 50 prosenttiin verrattuna tupakoimattomilla havaittuun kiinnityksen palautumiseen. Prospektiivisessä kohorttitutkimuksessa arvioitiin 40 tupakoivan ja 40 tupakoimattoman potilaan hoitotuloksia konservatiivisen ja kirurgisen hoidon jälkeen (55). Sekä tupakoivilla että tupakoimattomilla affisioituneiden kohtien (taskusyvyys ≥ 5 mm + ienverenvuoto) määrän todettiin vähentyneen parodontologisen hoidon jälkeen, mutta persisteroivien sairaiden pintojen riski oli tupakoivilla suurempi kuin tupakoimattomilla (korjaamaton ristitulosuhde (OR) 2,01; korjattu ristitulosuhde (OR) 1,90). Tupakointi näyttää myös hidastavan haavan paranemista parodontaalialueella annosriippuvaisesti (kuva 3), kun taas tupakoinnin haitallinen vaikutus luun uusiutumiseen on arviolta 2,1 mm (56).

Parodontologinen ylläpitohoito

Säännöllistä parodontologista ylläpitoa saavilla tupakoivilla potilailla on todettu olevan enemmän hampaiden menetyksiä ja luukatoa sekä vähemmän taskusyvyyden madaltumista ja kiinnityksen palautumista kuin tupakoimattomilla (57, 58). Suurin osa potilaista, joilla parodontiitti uusiutuu, on tupakoivia, ja runsas tupakointi on taudin etenemisen riskitekijä parodontologisen ylläpito-hoidon aikana (49).



Jatkotutkimuksessa on raportoitu tupakoinnin lisäävän persistoivien sairaiden pintojen (taskusyvyys ≥ 5 mm + ienverenvuoto) riskiä 12 kuukautta kestäneen parodontologisen ylläpito-hoidon jälkeen (OR 2,78; $p = 0,001$) (58). Vaikutus todettiin suuremmaksi yläleuan yksijuurisissa hampaissa (OR 5,08; $p = 0,001$), mikä viittaa tupakoinnin paikalliseen vaikutukseen kyseisellä alueella. Parodontologisen hoidon tulokset ovat yleensä yhteydessä tupakointiin, ja tupakoinnin lopettaminen voi parantaa hoitovastetta ja vähentää aktiivisen taudin uusiutumisen riskiä parodontologisen ylläpito-hoidon aikana (59).

Tupakoinnin lopetuksen vaikutus parodontiittiin

Tietoa tupakoinnin lopetuksen vaikutuksista parodontiitin ilmaantuvuuteen, etenemiseen ja hoitovasteeseen on saatavilla vain rajoitetusti. Hiljattain toteutetun systemaattisen katsauksen ja prospektiivisiä pitkittäisiä havainnointi- ja interventiotutkimuksia sisältävän meta-analyysin johtopäätöksenä oli kuitenkin, että tupakoinnin lopettaminen vähentää parodontiitin puhkeamisen ja etenemisen riskiä sekä parantaa konservatiivisen parodontologisen hoidon tuloksia (12). Tutkimusnäyttö tukee myös tupakoinnin lopettamiseen ja hyvään diabeteksen hoitotasapainoon tähtäävien interventioiden tehoa, mikä korostaa käyttäytymisen muutoksiin tähtäävän tuen tarpeellisuutta parodontologisessa hoidossa (60). European Federation of Periodontology -järjestön tuoreeseen kliiniseen hoito-ohjeistukseen sisältyykin vahva suositus tupakoinnin lopetukseen tähtääville interventioille (61). Epidemiologisissa tutkimuksissa on todettu tupakoinnin lopetuksen vaikutus kiinnityskatoon ja radiologisesti todettuun luukatoon (62, 63). Tupakoinnin lopettamisen myönteinen vaikutus on mahdollista todeta nuorilla henkilöillä jo kuusi vuotta tupakoinnin lopettamisen jälkeen. Toisessa tutkimuksessa saatiin viitteitä siitä, että voi kestää 11

Influence of tobacco products on periodontal health and outcome of periodontal therapy

Between 15-25% of the Nordic population are daily users of nicotine in the form of cigarettes, e-cigarettes, or snus. Despite surprisingly limited documentation on the effect of smoking cessation on periodontitis, extensive research has documented negative effects of cigarette smoking on periodontal health and the outcomes of periodontal therapy. Smokers have more periodontitis, more severe periodontal attachment loss and impaired outcomes of periodontal therapy than non-smokers. The key underlying mechanism in smokers is the host inflammatory response and its interaction with a dysbiotic biofilm in the periodontal pockets, leading to more se-

vere attachment loss. Snus and e-cigarettes also induce periodontal environmental alterations, however, a negative effect on periodontitis is not well documented. This review presents the current understanding on the influence of cigarette smoking, e-cigarette vaping and snus on periodontitis. The biological links between cigarette smoking and periodontitis, and the extent to which smoking affects periodontal therapy are presented. In addition, associative mechanisms from snus and e-cigarettes on periodontal tissues are also discussed.

vuotta, ennen kuin aiemmin tupakoineen henkilön parodontiittiriski on samalla tasolla kuin niillä, jotka eivät ole koskaan tupakoineet (14).

Retrospektiivisessä tutkimuksessa tarkasteltiin tupakoinnin annosriippuvasta vaikutuksesta sekä tupakoinnin lopettamisen vaikutuksia parodontiittiin liittyvään hampaiden menetykseen pitkäaikaiseen hoitoon sitoutuvilla, hoitomyönteisillä potilailla (59). Tupakointitottumusten vaikutuksia hampaiden menetykseen arvioitiin jakamalla 258 potilaan otos neljään ryhmään: 1. ei koskaan tupakoineet; 2. aiemmin tupakoineet; 3. tällä hetkellä jonkin verran tupakoivat (< 10 savuketta/vrk); 4. tällä hetkellä runsaasti tupakoivat (> 10 savuketta/vrk). Tupakoinnin lopettamisesta kuluneiden vuosien määrä kirjattiin aiemmin tupakoineilta potilailta (ryhmä 2) sekä niiltä ryhmien 3 ja 4 potilailta, jotka lopettivat tupakoinnin seuranta-aikana. Parodontiitin takia menetettiin kaikkiaan 264 hammasta

10–47 vuotta kestäneen seurannan aikana. Parodontiitin takia vuosittain menetettyjen hampaiden määrä vastaa ei koskaan tupakoineilla 0,03 hampaan, aiemmin tupakoineilla 0,05 hampaan, tällä hetkellä jonkin verran tupakoivilla 0,08 hampaan ja tällä hetkellä runsaasti tupakoivilla 0,11 hampaan vuotuista menetystä. Sekä runsaasti tupakoivien että jonkin verran aiemmin tupakoineiden ryhmissä tupakoinnin lopettamisen jälkeen kesti kyseisen tutkimuksen mukaan noin 15 vuotta, ennen kuin hampaiden menetyksen riski oli samalla tasolla kuin niillä, jotka eivät olleet koskaan tupakoineet (59).

Tupakkatuotteet poistuvat elimistöstä nopeasti tupakoinnin lopettamisen jälkeen. Tupakoinnin haitalliset systeemiset tulehdusvaikutukset voivat kuitenkin jatkaa kuukausia tai vuosia. Tupakoinnin haitalliset vaikutukset sydän- ja verisuoni- sekä syöpätauteihin voivat ilmetä jopa 20 vuotta tupakoinnin lopettamisesta (64). Tulehdusmerk-

kiaineiden ja tiettyjen vasta-aineiden määrän kasvu voi olla seurausta verisuoniin ja keuhkoihin hitaasti kehittyvistä vaurioista, jotka tuottavat tulehdusta lisääviä molekyylejä vielä vuosia tupakoinnin lopettamisen jälkeen (65). Lowe työryhmineen (2001) havaitsi tutkimuksessaan, että CRP oli koholla 10 vuotta ja neutrofiilitasot 20 vuotta tupakoinnin lopettamisesta. Kudoksen plasminogeeniaktivaattorin vasta-aine, joka on merkki endoteelin toimintahäiriöstä, pysyi tämän tutkimuksen mukaan koholla viiden vuoden ajan ja palasi täysin entiselleen 20 vuoden kuluessa (66).

Tupakoinnin lopetuksen vaikutus parodontologisen hoidon tuloksiin

Tupakoinnin lopettamisen lisävaikutuksia parodontologisen hoidon tuloksiin arvioitiin kahdessa tutkimuksessa, joissa kaikille potilaille annettiin konservatiivista parodontologista hoitoa ja tehtiin tupakoinnin lopetukseen tähtäävä interventio (67, 68). Aiemmin tupakoineilla potilailla todettiin 6 ja 24 kuukauden seurannassa parodontologista paranemista, esimerkiksi ientaskujen madaltumista (67, 68) ja vähäisempää kiinnityskatoa (68) tupakoi-viin ja ajoittain tupakoi-viin verrattuna. Voitaneen siis päätellä, että tupakoinnin lopetuksella on kohtalainen myönteinen lisävaikutus parodontologisen hoidon tuloksiin. Lisäksi hiljattain julkaistussa systemaattisessa katsauksessa todettiin, että tupakoinnin lopetus saattaa parantaa hoitotuloksia konservatiivisen parodontologisen hoidon jälkeen 12 ensimmäisen kuukauden kuluessa (12).

Johtopäätökset

Tupakointi edistää systeemistä tulehdusta, mikä puolestaan lisää tupakoinnin parodontiumiin kohdistuvia haitallisia vaikutuksia. Myös suun kudosten tulehdusmerkkiaineet ja bakteerien aineenvaihduntatuotteet heijastavat kudostuhoon ja parodontiittialttiuteen johtavia tulehdusprosesseja. Nikotiini supistaa verisuonia, mikä peittää

alleen parodontaalialueen tulehdusta ja parodontiitin etenemistä. Sähkötupakan ja nuuskan vaikutuksia on tutkittu vähemmän, mutta niillä näyttäisi olevan systeemisen tulehduksen kannalta kielteinen, vaikkakin tupakointia vähäisempi vaikutus. Sekä tupakoinnilla että nuuskan ja sähkötupakan käytöllä on suora vaikutus biofilmin muodostumiseen. Lisäksi niillä on epäsuoria systeemisiiä ja paikallisia vaikutuksia isännän immuunivasteen kautta.

Vaikka tupakoivilla on raportoitu huonompia hoitotuloksia, tupakoi-vien ja tupakoimattomien parodontiittipotilaiden hoidossa käytetään samoja toimenpiteitä. Tupakoinnin lopetukseen tähtäävien interventioiden tulee olla osa tupakoi-vien potilaiden parodontologista hoitosuunnitelmaa. Tupakoinnin lopettamisen yhteydessä nikotiinin korvaamiseen ei tulisi käyttää savuttomia tupakkatuotteita, kuten sähkötupakkaa ja nuuskaa, koska niistä saatava runsas nikotiiniannos voi lisätä jatkuvan nikotiiniriippuvuuden riskiä ja johtaa pitkäkestoiseen savuttomien tupakkatuotteiden käyttöön.

Parodontaalikudokset ja suun mikrobisto altistuvat ensimmäisinä tupakkatuotteiden käytön ja tupakoinnin yhteydessä vapautuville palamistuotteille ja aerosoleille. Nikotiiniriippuvuutta aiheuttavista tuotteista vapautuvat lukuisat myrkylliset yhdisteet aiheuttavat näin ollen erittäin voimakasta stressiä parodontaaliterveyttä ylläpitävälle suun ekologiselle ympäristölle. Tupakan ja sähkötupakan haitalliset vaikutukset parodontiitin etenemiseen riippuvat annoksesta ja pitoisuudesta, ientaskujen opportunistisista bakteereista sekä isännän immuuni- ja tulehdusvasteesta. Tässä artikkelissa on tarkasteltu ja esitelty uusinta tietoa yleisesti käytettyjen nikotiinituotteiden parodontiittiin liittyvistä patologisista mekanismeista sekä niiden vaikutuksista parodontologiseen hoitoon. ▀

Anna M. Heikkinen, DDS, PhD, Associated professor
Department of Public Health, Department of Oral and Maxillofacial Diseases, University of Helsinki and Helsinki University Hospital, Helsinki, Finland

Knut N. Leknes, Professor
Faculty of Medicine, Department of Clinical Dentistry - Periodontics, University of Bergen, Bergen, Norway

Anders Gustafsson, DDS, PhD, Professor
Department of Dental Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

Christian Damgaard, DDS, PhD, Associated professor
Faculty of Health and Medical Sciences, Department of Odontology, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

Dagmar Bunæs, DDS, PhD, Associated professor
Faculty of Medicine, Department of Clinical Dentistry - Periodontics, University of Bergen, Bergen, Norway
dagmar.bunes@uib.no

Käännös: Anna Vuolteenaho



KIRJALLISUUS

1. Clarke E, Thompson K, Weaver S, Thompson J, O'Connell G. Snus: a compelling harm reduction alternative to cigarettes. *Harm Reduct J* 2019; 16(1): 62.
2. https://www.who.int/tobacco/surveillance/policy/country_profile/. Viitattu 20.06.2021.
3. Solecki S, Adegate E, Turchi R. Clearing the air: adolescent smoking trends. *Curr Opin Pediatr* 2019; 31(5): 670–674.
4. Danielsson M, Lammi A, Siitonen S, Ollgren J, Pylkkänen L, Vasankari T. Alarming development of dual snus and cigarette usage among young Finnish males. *BMC Public Health* 2019; 19(1): 1249.
5. Ollila H, Ruokolainen O, Sandström P. Nuuska Suomessa ja muissa Pohjoismaissa. Tutkimuksesta tiiviisti 11/2021, THL. [].
6. [<https://www.folkhalsomyndigheten.se/folkhalsorapportering-statistik/tolkad-rapportering/folkhalsans-utveckling/resultat/levnadsvanor/tobaksroknig-daglig/>]. Viitattu 20.06.2021.
7. [<https://www.helsedirektoratet.no/tema/tobakk-royk-og-snus/statistikk-om-roykig-bruk-av-snus-og-e-sigaretter>]. Viitattu 20.06.2021.
8. [<https://www.sst.dk/-/media/Udgivelseser/2020/Danskernes-rygevaner-2019/Danskernes-rygevaner-del-1.ashx?la=da&hash=F4301A639FD3980FF56B1CA40E38701E26300064>]. Viitattu 20.06.2021.
9. Kinnunen JM, Pere L, Raisamo S, Katainen A, Myöhänen A, Lahti L. ym. Nuorten terveystapatkimus 2019: Nuorten tupakkatuotteiden ja päihteiden käyttö sekä rahapelaaminen STM; Sosiaali- ja terveysministeriön raportteja ja muistioita 2019: 56.
10. Offenbacher S, Weathers DR. Effects of smokeless tobacco on the periodontal, mucosal and caries status of adolescent males. *J Oral Pathol* 1985; 14(2): 169–81.
11. Kumar PS. Interventions to prevent periodontal disease in tobacco-, alcohol-, and drug-dependent individuals. *Periodontol* 2000 2020; 84(1): 84–101.
12. Leite FRM, Nascimento GG, Baake S, Pedersen LD, Scheutz F, López R. Impact of Smoking Cessation on Periodontitis: A Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Longitudinal Observational and Interventional Studies. *Nicotine Tob Res* 2019; 21(12): 1600–8.
13. Bergstrom J. Smoking rate and periodontal disease prevalence: 40-year trends in Sweden 1970–2010. *J Clin Periodontol* 2014; 41(10): 952–7.
14. Tomar SL, Asma S. Smoking-attributable periodontitis in the United States: findings from NHANES III. National Health and Nutrition Examination Survey. *J Periodontol* 2000; 71(5): 743–51.
15. Borgerding M, Klus H. Analysis of complex mixtures – cigarette smoke. *Exp Toxicol Pathol* 2005; 57 Suppl 1: 43–73.
16. Holliday R, Chaffee BW, Jakubovics NS, Kist R, Preshaw PM. Electronic Cigarettes and Oral Health. *J Dent Res* 2021; 100(9): 906–13.
17. Kumar PS, Clark P, Brinkman MC, Saxena D. Novel Nicotine Delivery Systems. *Adv Dent Res* 2019; 30(1): 11–5.
18. Lee PN. The effect on health of switching from cigarettes to snus – a review. *Regul Toxicol Pharmacol* 2013; 66(1): 1–5.
19. Shchipkova AY, Nagaraja HN, Kumar PS. Subgingival microbial profiles of smokers with periodontitis. *J Dent Res* 2010; 89: 1247–53.
20. van Winkelhoff AJ, Bosch-Tijhof CJ, Winkel EG, van der Reijden WA. Smoking affects the subgingival microflora in periodontitis. *J Periodontol* 2001;72(5): 666–71.
21. Delima SL, McBride RK, Preshaw PM, Heasman PA, Kumar PS. Response of subgingival bacteria to smoking cessation. *J Clin Microbiol* 2010; 48(7): 2344–9.
22. Moon JH, Lee JH, Lee JY. Subgingival microbiome in smokers and non-smokers in Korean chronic periodontitis patients. *Mol Oral Microbiol* 2015; 30(3): 227–41.
23. Bizzarro S, Loos BG, Laine ML, Crielaard W, Zaura E. Subgingival microbiome in smokers and non-smokers in periodontitis: an exploratory study using traditional targeted techniques and a next-generation sequencing. *J Clin Periodontol* 2013; 40(5): 483–92.
24. Joshi V, Matthews C, Aspiras M, de Jager M, Ward M, Kumar P. Smoking decreases structural and functional resilience in the subgingival ecosystem. *J Clin Periodontol* 2014; 41(11): 1037–47.
25. Bagaitkar J, Daep CA, Patel CK, Renaud DE, Demuth DR, Scott DA. Tobacco smoke augments *Porphyromonas gingivalis*–*Streptococcus gordonii* biofilm formation. *PLoS One* 2011; 6(11): e27386.
26. Jiang Y, Zhou X, Cheng L, Li M. The Impact of Smoking on Subgingival Microflora: From Periodontal Health to Disease. *Front Microbiol* 2020; 29(11): 66.
27. Matthews JB, Wright HJ, Roberts A, Ling-Mountford N, Cooper PR, Chapple IL. Neutrophil hyper-responsiveness in periodontitis. *J Dent Res* 2007; 86(8): 718–22.
28. Kawada T. Smoking-induced leukocytosis can persist after cessation of smoking. *Arch Med Res* 2004; 35(3): 246–50.
29. Ganesan SM, Dabdoub SM, Nagaraja HN, Scott ML, Pamulapati S, Berman ML. ym. Adverse effects of electronic cigarettes on the disease-naïve oral microbiome. *Sci Adv* 2020; 6(22): eaaz0108.
30. Pushalkar S, Paul B, Li Q, Yang J, Vasconcelos R, Makwana S. ym. Electronic Cigarette Aerosol Modulates the Oral Microbiome and Increases Risk of Infection. *iScience* 2020; 23(3): 100884.
31. Liu M, Jin J, Pan H, Feng J, Cerniglia CE, Yang M. ym. Effect of smokeless tobacco products on human oral bacteria growth and viability. *Anaerobe* 2016; 42: 152–61.
32. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 17038.
33. Sorsa T, Tervahartiala T, Leppilähti 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.
34. Ustün K, Alptekin NO. The effect of tobacco smoking on gingival crevicular fluid volume. *Eur J Dent* 2007; 1(4): 236–9.
35. Morozumi T, Kubota T, Sato T, Okuda K, Yoshie H. Smoking cessation increases gingival blood flow and gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol* 2004; 31(4): 267–72.
36. Hayman L, Steffen MJ, Stevens J, Badger E, Tempore P, Fuller B. ym. Smoking and periodontal disease: discrimination of antibody responses to pathogenic and commensal oral bacteria. *Clin Exp Immunol* 2011; 164(1): 118–26.
37. Güntsch A, Erler M, Preshaw PM, Sigusch BW, Klinger G, Glockmann E. Effect of smoking on crevicular polymorphonuclear neutrophil function in periodontally healthy subjects. *J Periodontol Res* 2006; 41(3): 184–8.
38. Tymkiw KD, Thunell DH, Johnson GK, Joly S, Burnell KK, Cavanaugh JE. ym. Influence of smoking on gingival crevicular fluid cytokines in severe chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2011; 38(3): 219–28.
39. Kashiwagi Y, Yanagita M, Kojima Y, Shimabukuro Y, Murakami S. Nicotine up-regulates IL-8 expression in human gingival epithelial cells following stimulation with IL-1 β or P. gingivalis lipopolysaccharide via nicotinic acetylcholine receptor signalling. *Arch Oral Biol* 2012; 57(5): 483–90.
40. Heikkinen AM, Mäntylä P, Leppilähti J, Rathnayake N, Meurman J, Sorsa T. Oral Fluid Biomarkers in Smoking Periodontitis Patients

and Systemic Inflammation. (2015), InTech, book chapter.

41. van der Vaart H, Postma DS, Timens W, ten Hacken NH. Acute effects of cigarette smoke on inflammation and oxidative stress: a review. *Thorax* 2004; 59(8): 713–21.

42. Fröhlich M, Sund M, Löwel H, Imhof A, Hoffmeister A, Koenig W. Independent association of various smoking characteristics with markers of systemic inflammation in men. Results from a representative sample of the general population (MONICA Augsburg Survey 1994/95). *Eur Heart J* 2003; 24(14): 1365–72.

43. Arnsen Y, Shoenfeld Y, Amital H. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. *J Autoimmun* 2010; 34: J258–65.

44. Zeilinger S, Kühnel B, Klopp N, Baurecht H, Kleinschmidt A, Gieger C. ym. Tobacco smoking leads to extensive genome-wide changes in DNA methylation. *PLoS One* 2013; 8(5): e63812.

45. Scott DA, Krauss J. Neutrophils in periodontal inflammation. *Front Oral Biol* 2012; 15: 56–83.

46. Sczepanik FSC, Grossi ML, Casati M, Goldberg M, Glogauer M, Fine N. ym. Periodontitis is an inflammatory disease of oxidative stress: We should treat it that way. *Periodontol* 2000 2020; 84(1): 45–68.

47. Batatinha HAP, Rosa Neto JC, Krüger K. Inflammatory features of obesity and smoke exposure and the immunologic effects of exercise. *Exerc Immunol Rev* 2019; 25: 96–111.

48. Merecz-Sadowska A, Sitarek P, Zielinska-Blizniewska H, Malinowska K, Zajdel K, Zakonnik L. ym. A Summary of In Vitro and In Vivo Studies Evaluating the Impact of E-Cigarette Exposure on Living Organisms and the Environment. *Int J Mol Sci* 2020; 21(2): 652.

49. Figueredo CA, Abdelhay N, Figueredo CM, Catunda R, Gibson MP. The impact of vaping on periodontitis: A systematic review. *Clin Exp Dent Res* 2021; 7(3): 376–84.

50. Sanner T, Grimsrud TK. Nicotine: Carcinogenicity and Effects on Response to Cancer Treatment – A Review. *Front Oncol* 2015; 31(5): 196.

51. Johnson GK, Hill M. Cigarette smoking and the periodontal patient. *J Periodontol* 2004; 75(2): 196–209.

52. Chang Y, Woo HG, Lee JS, Song TJ. Better oral hygiene is associated with lower risk of stroke. *J Periodontol* 2021; 92(1): 87–94.

53. Tomasi C, Leyland AH, Wennström JL. Factors influencing the outcome of non-surgical

periodontal treatment: a multilevel approach. *J Clin Periodontol* 2007; 34(8): 682–90.

54. Kotsakis GA, Javed F, Hinrichs JE, Karoussis IK, Romanos GE. Impact of cigarette smoking on clinical outcomes of periodontal flap surgical procedures: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol* 2015; 86(2): 254–63.

55. Bunæs DF, Lie SA, Enersen M, Aastrøm AN, Mustafa K, Leknes KN. Site-specific treatment outcome in smokers following non-surgical and surgical periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 2015; 42(10): 933–42.

56. Patel RA, Wilson RF, Palmer RM. The effect of smoking on periodontal bone regeneration: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol* 2012; 83(2): 143–55.

57. Matuliene G, Pjetursson BE, Salvi GE, Schmidlin K, Brägger U, Zwahlen M. ym. Influence of residual pockets on progression of periodontitis and tooth loss: results after 11 years of maintenance. *J Clin Periodontol* 2008; 35(8): 685–95.

58. Bunæs DF, Lie SA, Åstrøm AN, Mustafa K, Leknes KN. Site-specific treatment outcome in smokers following 12 months of supportive periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 2016; 43(12): 1086–93.

59. Ravidà A, Troiano G, Qazi M, Saleh MHA, Saleh I, Borgnakke WS. ym. Dose-dependent effect of smoking and smoking cessation on periodontitis-related tooth loss during 10–47 years periodontal maintenance – A retrospective study in compliant cohort. *J Clin Periodontol* 2020; 47(9): 1132–43.

60. Ramseier C, Woelber JP, Kitzmann J, Detzen L, Maria Carra MC, Bouchard P. Impact of risk factor control interventions for smoking cessation and promotion of healthy lifestyles in patients with periodontitis: A systematic review. *J Clin Periodontol* 2020; 47(Suppl 22): 90–106.

61. Sanz M, Herrera D, Kebschull M, Chapple I, Jepsen S, Beglundh T. ym. EFP Workshop Participants and Methodological Consultants. Treatment of stage I–III periodontitis – The EFP S3 level clinical practice guideline. *J Clin Periodontol* 2020; 47 Suppl 22(Suppl 22): 4–60.

62. Jansson L, Lavstedt S. Influence of smoking on marginal bone loss and tooth loss – a prospective study over 20 years. *J Clin Periodontol* 2002; 29(8): 750–6.

63. Thomson WM, Broadbent JM, Welch D, Beck JD, Poulton R. Cigarette smoking and periodontal disease among 32-year-olds: a prospective study of a representative birth cohort. *J Clin Periodontol* 2007; 34(10): 828–34.

64. Reid A, de Klerk NH, Ambrosini GL, Berry G, Musk AW. The risk of lung cancer with

increasing time since ceasing exposure to asbestos and quitting smoking. *Occup Environ Med* 2006; 63(8): 509–12.

65. Wannamethee SG, Lowe GD, Shaper AG, Rumley A, Lennon L, Whincup PH. Associations between cigarette smoking, pipe/cigar smoking, and smoking cessation, and haemostatic and inflammatory markers for cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2005; 26(17): 1765–73.

66. Lowe GD, Yarnell JW, Rumley A, Bainton D, Sweetnam PM. C-reactive protein, fibrin D-dimer, and incident ischemic heart disease in the Speedwell study: are inflammation and fibrin turnover linked in pathogenesis? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21(4): 603–10.

67. Preshaw PM, Heasman L, Stacey F, Steen N, McCracken GI, Heasman PA. The effect of quitting smoking on chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2005; 32(8): 869–79.

68. Rosa EF, Corraini P, Inoue G, Gomes EF, Guglielmetti MR, Sanda SR. ym. Effect of smoking cessation on non-surgical periodontal therapy: results after 24 months. *J Clin Periodontol* 2014; 41(12): 1145–53.