



Aktiivisen MMP-8:n vieritestaus (POCT) parodontiitin, peri-implantiitin ja niihin yhteydessä olevien systeemisten riskisairauksien pikadiagnostiikassa



VERTAISARVIOITU
KOLLEGIALT GRANSKAD
PEER-REVIEWED
www.tsv.fi/tunnus

Hyväksytty julkaistavaksi 5.4.2022.



Hoitamaton parodontiitti (hampaan kiinnityskudossairaus) ylläpitää ja voimistaa elimistön matalasteista systeemistä tulehdustilaa ja on yhteydessä useisiin systeemiin sairauksiin, kuten diabetekseen sekä sydän- ja verisuonisairauksiin. Parodontiitin aktivoitumisen ja etenemisriskiä voidaan arvioida hyödyntämällä aktiivisen matriksin metalloproteiinaasi -8:n (aMMP-8) biomerkkiainediagnostiikkaa. Käytämällä aMMP-8-tuolinvierustestistä voidaan mitata ja arvioida viidessä minuutissa aktiivinen kiinnityskudokato ja sen etenemisen riski suoraan hoitotuolissa ei-invasiivisesti eli kajoamatta tutkimuksellisesti kudoksiin. Testi täydentää parodontiitin ja peri-implantiitin diagnostiikkaa, hoitotuloksen seurantaan sekä ylläpitohoitoa.

Parodontaali- ja peri-implanttisairauksien aktiivisuutta mittaavat aMMP-8-testit erottelevat sairastetut ja terveet kudokset toisistaan hyvällä tarkkuudella. Potilaan hoidossa tavoitellaan negatiivista aMMP-8-testitulosta, koska se ilmaisee kudoksen olevan terve ja riskin kiinnityskudokseen ja sen etenemiseen olevan pieni. Hammaslääkärivastaanoton ohella aMMP-8-testiä voidaan käyttää myös lääkärin ja hoitajan vastaanotoilla parodontiitin seulonnassa: se auttaa löytämään potilaat, jotka on syytä ohjata hammaslääkärin parodontiumin kliinistä tarkastusta ja hoitoa varten.

Aktiivisen MMP-8:n vieritestaus ja pikadiagnostiikka

Timo Sorsa, Hanna Lähteenmäki, Pirjo Pärnänen, Taina Tervahartiala, Antti Mäkitie, Tommi Pätilä, Ismo T. Räisänen

Hampaan kiinnityskudossairaus eli parodontiitti on maailmanlaajuisesti yksi yleisimmistä infektiosairauksista ja merkittävä haaste julkiselle terveydenhuollolle (1). Lähes 800 miljoonaa ihmistä kärsii sen aiheuttamista ongelmista ja oireista suussa. Parodontiitissa hampaan kiinnityskudoksiin muodostuneen tulehdusalueen pinta-ala on merkittävä (8–20 cm²), ja se voi vastata jopa aikuisen kämmenen pinta-alaa (80 cm²) (2). Tulehtunut kiinnityskudos toimii reittinä, jonka kautta paikalliset tulehdusvälittäjäaineet ja patogeenit pääsevät verenkiertoon, mikä kasvattaa koko kehon tulehduskuormaa ja ylläpitää matalasteista systeemistä tulehdustilaa (3). Tämä voi aktivoida esimerkiksi akuutin faasin vasteen maksassa, jolloin systeeminen tulehdustila voimistuu edelleen (3). Lisäksi tulehdusalueen kautta verenkiertoon pääsevät parodontiittipatogeenit saattavat kulkeutua eri puolille kehoa aiheuttaen haitallisia tulehdusmuutok-

sia ja neuroinflammaatiota muun muassa verisuonikudoksissa ja aivoissa (4).

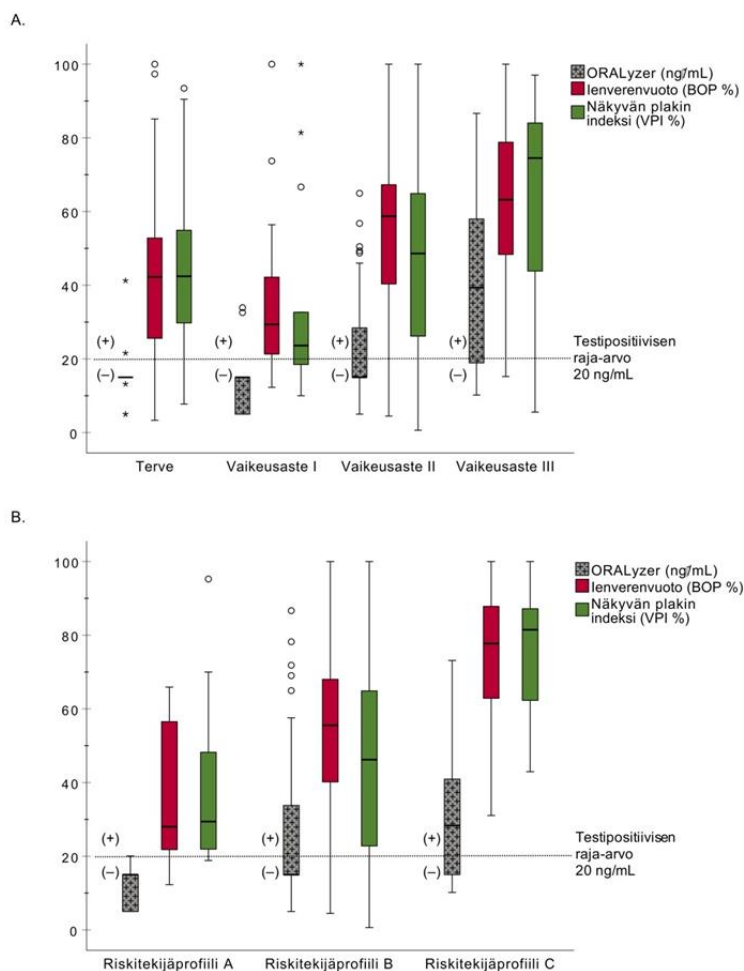
Parodontiitilla onkin haitallinen vaikutus useisiin systeemiin sairauksiin, kuten diabetekseen, Alzheimerin tautiin sekä sydän- ja verisuonisairauksiin; parodontiitti vaikuttaa kielteisesti sekä näiden sairauksien hoitotasapainoon että ennusteeseen (3, 4). Lisäksi parodontiitti voi eräiden syöpäsairauksien yhteydessä kasvattaa kuolemanriskiä merkittävästi (5). Toisaalta diabetes saattaa puolestaan vaikeuttaa parodontiittia pahentamalla subgingivaalisen biofilmin dysbioosia ja indusoimalla inflammaatiota (4). Hammasimplanttien kiinnityskudossairaus eli periimplantiitti, johon liittyy parodontiitin tapaan kiinnityskudokato, vastaa todennäköisesti parodontiittia myös yleisterveysvaikutuksiltaan. Tästä syystä on tärkeää, että niin hammaslääkärit kuin lääkäritkin seulovat näitä molempia suusairauksia ja tunnistavat ne ja niiden riskin potilaillaan mahdollisim-

man varhaisessa vaiheessa. Tällä tavoin ennaltaehkäistään näiden sairauksien kielteisiä suunterveys- ja yleisterveysvaikutuksia ja pystytään järjestämään tarvittava hoito ajoissa.

aMMP-8-vieritestaus (POCT) parodontiitin ja peri-implanttiin diagnostiikan tukena

Vuonna 2018 esiteltiin parodontiitin ja peri-implanttiin uudistuneet diagnostiset luokittelujärjestelmät (6, 7). Luokituksissa kyseiset sairaudet määritellään niiden vaikeusasteen ja etenemisnopeuden mukaan käyttäen perinteisiä kliinisiä parodontaalimittareita, joita ovat kliininen kiinnityskuduskato (clinical attachment loss, CAL), ientasusvyvyys (probing pocket depth, PPD), ienverenvuoto taskumittauksen yhteydessä (bleeding on probing, BoP) sekä röntgenologisesti arvioitu horisontaalinen ja vertikaalinen alveoliluun menetys. Näihin mittareihin liittyy kuitenkin puutteita, sillä niiden avulla ei pystytä mittaamaan parodontaalikudoksen tai kiinnittävän luukudoksen hajoamista reaaliajassa. Perinteiset kliiniset menetelmät kertovat lähinnä aiemmin tapahtuneesta kiinnitys- ja luukudoksen menetyksestä ja sen nykyisestä laajuudesta ja vakavuudesta. Ne eivät ole kovin tarkkoja arvioimaan käynnissä olevaa parodontaali- ja peri-implanttikudoksen tuhoa tai ennustamaan niiden tulevaa etenemistä, varsinkaan alkavien parodontaali- ja peri-implantisairauksien kohdalla (6–8). Sen vuoksi tutkimuksissa on viimeisimpien 30 vuoden ajan aktiivisesti pyritty löytämään hyödyllisiä biomerkkiaineita, jotka tukisivat perinteistä kliinistä diagnostiikkaa (8–10).

Suunestee – ientaskuneste, peri-implanttitasakuneste, suuhuhde ja sylki – sisältävät merkittävän määrän erilaisia ainesosia, jotka ovat mahdollisesti hyödyllisiä parodontaali- ja peri-implantisairauksien diagnostisina biomerkkiaineina. Tutkimusten kohteena ovat olleet muun muassa matriksin metalloproteiinaasi-8 (MMP-8), interleukiinit (IL)-6 ja IL-1 β , myeloperoksidaasi

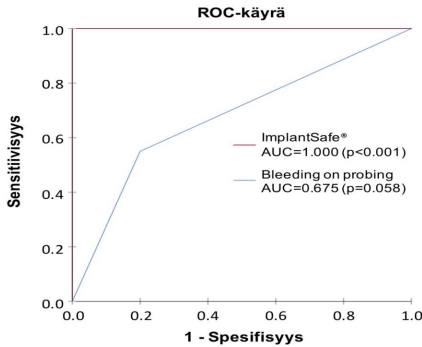


Kuvio 1. ORALyzer® (ng/ml), ienverenvuoto (bleeding on probing [BoP], %) ja näkyvän plakin määrä (visual plaque index [VPI], %) vs. A. parodontiitin vaikeusaste vaiheluokituksessa (stage) ja B. parodontiitin etenemisnopeus/etenemisriski ja riskitekijäprofiili (grade) (N = 150) (määritelmä ks. Tonetti ym. [4]).

Kruskal-Wallisin testi oli tilastollisesti merkitsevä ($p < 0,01$) kaikilla muuttujilla molemmissa tapauksissa (A ja B). Tapauksessa A post hoc -parivertailut (Dunn-Bonferroni-testi) olivat tilastollisesti merkitseviä ($p < 0,05$) ORALyzer®:n osalta kaikilla pareilla lukuun ottamatta paria "Terve – Vaikeusaste I", BoP:n osalta kaikilla pareilla lukuun ottamatta pareja "Terve – Vaikeusaste I" ja "Vaikeusaste II – Vaikeusaste III" ja VPI:n osalta ainoastaan parilla "Vaikeusaste I – Vaikeusaste III". Tapauksessa B post hoc -parivertailut (Dunn-Bonferroni-testi) olivat tilastollisesti merkitseviä ($p < 0,05$) ORALyzer®:n osalta riskitekijäprofiilien "A ja B" sekä "A ja C" välillä, BoP:n osalta kaikilla pareilla ja VPI:n osalta riskitekijäprofiilien "A ja C" sekä "B ja C" välillä. Ruutu- ja janakaavio kuvassa havainnollistaa aineiston jakauman ja sen mediaanin, ylä- ja alaneljänneksen sekä poikkeavat arvot. Muokattu Sorsa ym. (20). Creative Commons CC BY 4.0.

(MPO) ja neutrofiililastaasi (8–10). Erityisesti aktiivisen matriksin metalloproteiinaasi -8:n (aMMP-8) hyödyistä parodontaali- ja peri-implantisairauksien biomerkkiaineena on saatu paljon tutkimusnäyttöä (8–10). Useissa erilaisissa tutkimuksissa on osoitettu riip-

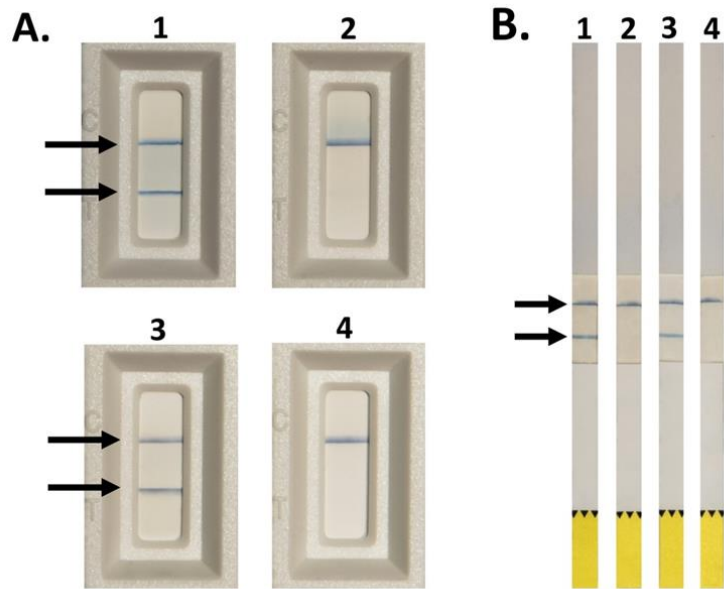
pumattomasti, että kohonnut aMMP-8-pitoisuus – toisin kuin MMP-8:n kokonaispitoisuus (totaali-MMP-8) tai latentti MMP-8-pitoisuus – erottelee parodontiitin ientulehduksesta eli gingiviitistä ja peri-implanttiin perimukosiitista sekä ennustaa tulevaa paro-



Kuvio 2. ROC-käyrä ja pinta-ala ROC-käyrän alla (AUC) aMMP-8-vieritestille (ImplantSafe®) ja ienverenvuodolle (bleeding on probing) (vähintään yksi ienverenvuotokohta hammasimplantin ympärillä) näyttävät molempien kyvyn erottaa periimplantiitti ja terve periimplanttikudos toisistaan. Peri-implantiittipotilaat (n = 20) ja terveet kontrollipotilaat (n = 20). Muokattu viitteestä Sorsa ym. (21). Creative Commons CC BY 4.0.

dontaali- tai peri-implanttikudostuho (11–23). Näin ollen aktiivinen parodontaali- tai peri-implanttisairaus eli etenevä parodontaali- tai peri-implanttikudokato voidaan tunnistaa patologiselle tasolle kohonneesta aMMP-8-konsentraatiosta suunesteissä ei-invasiivisesti, eli kajoamatta tutkimustoimenpiteessä kudoksiin (8, 11–23). Tämän havainnon perusteella on kehitetty suunesteiden aMMP-8-pitoisuutta mittaavia ja toimintatavaltaan klassista raskaustestiä muistuttavia tuolinvierustestejä (8, 24). Eri puolilla maailmaa tehdyissä tutkimuksissa on havaittu, että nämä testit tunnistavat onnistuneesti aktiivisen parodontaali- tai peri-implanttikudokadon ja parodontaalisairauden (parodontiitti, peri-implantiitti ja alkava parodontiitti) sekä aikuisilla että nuorilla (19–33).

Viimeaikaiset tutkimuksemme osoittavat, että aMMP-8 ja sen vieritesta (POCT, Point-of-Care Testing) ovat hyödyllinen apuväline käytettäväksi osana parodontiitin ja peri-implantiitin uudistettua diagnostista luokitte-lujärjestelmää (19–22, 26, 28, 30–35). Kuviossa 1 esitetään kvantitatiivisel-la aMMP-8-tuolinvierustestillä (Peri-



Kuvio 3. PerioSafe® (A) ja ImplantSafe® (B) (suuhiuhde ja implanttitaskuneste) -aMMP-8-vieritestin tulokset ennen (A1, A3, B1 ja B3) parodontiitin ja peri-implantiitin hoitoa (= anti-infektiivinen hoito yhdistettynä Lingora®-puolukkasuuhteluun) ja hoidon jälkeen (A2, A4, B2 ja B4) kahdella parodontiitti- ja peri-implantiittipotilaalla. Kaksi viivaa (ks. nuolet) ilmaisevat kohonneen (> 20 ng/ml) aMMP-8-pitoisuuden testatussa suuhiuhhteessa (A1 ja A3) ja implanttitaskunesteessä (B1 ja B3). Yksi viiva (ks. nuolet) ilmaisee alhaisen (< 20 ng/ml) aMMP-8-pitoisuuden testatuissa näytteissä (A2, A4, B2 ja B4). Lisäksi pelkästään yksi viiva testititikussa ilmaisee, että testi on oikein suoritettu. Mikäli testititikussa on kaksi viivaa eli aMMP-8-konsentraatio on yli 20 ng/ml, kertoo se potilaan kohonneesta riskistä aktiiviseen kiinnityskuduskatoon ja etenevään parodontaalisairautteen, mutta mahdollisesti myös prediabetekseen (26).

oSafe® ja ORALyzer®) mitatut aMMP-8-pitoisuudet suuhiuhhteessa sekä ienverenvuodon (BoP, %) ja näkyvän plakin (VPI, %) tasot 150 kreikkalaisen aikuispotilaan aineistossa luokiteltuna parodontiitin vaikeusasteen (kuvio 1A) ja etenemisnopeuden (kuvio 1B) perusteella (20). Potilaiden kliininen tutkimus ja parodontiitin luokittelu toteutettiin kuten aiemmin on määritelty (6, 26). Tutkimuspotilaat valikoitiin 731 potilaan perusjoukosta sen perusteella, kuinka he vastasivat CDC:n (Centers for Disease Control and Prevention, Yhdysvallat) diabetesriskiä kartoittavaan kyselylomakkeeseen. Kyselyssä diabetesriski muodostui suurimmaksi osaksi korkeasta iästä ja mahdollisesta ylipainosta; muita pienemmän painoarvon saavia riskitekijöitä olivat sisarusten tai vanhempien diabetes ja synnyttäneen äidin lapsen suuri syntymäpaino (34).

Tämä seulontatapa johti siihen, että tutkimukseen valikoitui runsaasti eri vaikeusasteen parodontiittia sairastavia potilaita (119:llä 150 tutkimuspotilaasta oli parodontiitti), sillä parodontiitin esiintyvyys on iäkkäillä suurempi kuin nuorilla (1).

Tutkimuksessa havaittiin, että suuhiuhteen aMMP-8-pitoisuudet olivat tilastollisesti merkitsevästi matalammat ei-parodontiittipotilailla ja lievä-asteisempaa parodontiittia sairastavilla verrattuna vakavampia parodontiitin vaikeusasteita ja etenemisnopeuksia sairastaviin (kuvio 1). Myös BoP- ja VPI-prosentit olivat yhteydessä parodontiitin vaikeusasteeseen ja etenemisnopeuteen, mutta sekä BoP:n että VPI:n vaihteluväli oli suuri sekä terveiden että sairaiden potilaiden joukossa, ja näiden mittarien perusteella muodostetut mitta-arvot ja kuviot olivat parodonta-

lisesti terveillä ja sairaila osittain päällekkäiset (kuvio 1). Potilaiden BoP- ja VPI-indeksien välillä oli myös selkeä korrelaatio. Siksi näiden tekijöiden perusteella on vaikeaa erotella toisistaan parodontaalisesti terveitä ja sairaita potilaita luotettavasti. BoP vaikuttaisi olevan parempi hampaiston plakin määrän ja yleisen bakteerikuormituksen aiheuttaman ientulehduksen mittarina kuin parodontologisen terveyden ja sairauden erottelijana (29). Tämä onkin BoP:n rooli uudistetussa parodontitiitin luokittelujärjestelmässä (6). Toisaalta aiemmat tutkimukset ovat osoittaneet, että BoP:iin liittyy sekoittavia tekijöitä, kuten tupakointi ja tiettyjen lääkeaineiden käyttö, jotka voivat lisätä tai vähentää ienverenvuodon määrää (35). aMMP-8-pitoisuuden ja aktiivisen kollageenin hajoamisen riskin mittaaminen antavat tehokkaammin objektiivisen kuvan parodontitiitin ja peri-implantitiitin aktiivisuudesta kuin BoP-mittaus (11–23, 27, 29).

Viimeaikaisissa tutkimuksissamme olemme arvioineet aMMP-8-vieritestaukselta paitsi parodontitiitin, myös peri-implantitiitin diagnostiikan tukena (19, 21, 22, 28, 30). Kuviossa 2 esitetään ROC-käyrät, jotka ilmaisevat, kuinka hyvin aMMP-8-tuolinvierustesti (ImplantSafe®) ja verenvuoto taskumittauksen yhteydessä onnistuivat erottelamaan 40 hammasimplanttipotilaan peri-implanttialueen terveyden ja sairauden toisistaan. Tutkimuksessa peri-implantitiittia sairastavat potilaat ($n = 20$) ja terveet kontrollipotilaat ($n = 20$) tutkittiin ja luokiteltiin kliinisesti ja radiologisesti vallitsevan protokollan mukaan (21). Kultakin potilaalta tutkittiin vain yksi hammasimplantti. aMMP-8-tuolinvierustesti erotteli terveet ja sairaat 100-prosenttisesti oikein, kun taas perinteisesti käytetty verenvuoto taskumittauksen yhteydessä oli selkeästi heikompi peri-implantitiitin mittari. Vastaavia tuloksia esitti myös Lähteenmäki tutkimusryhmineen (22): heidän tutkimuksessaan aMMP-8 oli peri-implantitiitin diagnostiikassa tarkempi biomerkkiaine verrattuna muun muassa

kokonais-MMP-8:aan, neutrofiilielastaasiin, kalprotektiiniin, myeloperoksiidaasiin ja MMP-9:ään. Huomionarvoista on, että esimerkiksi parodontopatogeenisille dysbioottisille mikrobeille ja niiden virulenssifaktoreille, joita esiintyy sekä parodontitiitin että peri-implantitiitin yhteydessä, ei ole kyetty kehittämään toimivia diagnostisia vieritestejä.

Aikaisempien tutkimusten perusteella ientaskunesteestä tehdyn aMMP-8-testin mediaaniherkkyydeksi (sensitiivisyydeksi) voidaan arvioida 76,7 % ja mediaanitarkkuudeksi (spesifisyydeksi) 92,0 % (9). Vertailun vuoksi esimerkiksi neutrofiilielastaasilla vastaavat luvut samassa meta-analyysissä olivat 74,6 % ja 81,1 %; tämän merkkiaineen mittaukseen ei kuitenkaan ole kehitetty tuolinvierustestiä toisin kuin aMMP-8:lle (9). Suuhuuhteesta tehtävistä biomerkkinetesteistä ei ole vastaavanlaista meta-analyysia, mutta tutkimustulokset viittaavat siihen, että aMMP-8-testauksessa sylki on suuhuuhtetta epätarkempi suuneste (20, 36). Testin herkkyys (sensitiivisyys) kuvaa testin kykyä tunnistaa sairaat oikein (testipositivisten osuus sairasta) ja tarkkuus (spesifisyys) testin kykyä tunnistaa terveet oikein (testinegatiivisten osuus terveistä).

On olennaista huomata, että aMMP-8-testit mittaavat taudin aktiivisuutta. Eräässä tutkimuksessa aMMP-8-testin sensitiivisyydeksi saatiin vain 33 % ja spesifisyydeksi 93 % (31), mutta kyseiseen tutkimukseen osallistuneiden potilaiden parodontitiitin tautiaktiivisuus ja aMMP-8-tasot olivat selkeästi alhaisempia verrattuna oman tutkimusryhmiimme (20, 33) ja Öztürkin tutkimusryhmineen (32) tekemiin tutkimuksiin. Etenkin potilailla, joilla parodontitiitin tautiaktiivisuus on matala (31) tai jotka ovat ylläpito-hoidossa (37), saadaan tavallisesti suunestetestissä tulokseksi matalat aMMP-8-tasot. Tästä syystä Deng työtovereineen (31) käytti tutkimuksessaan aMMP-8-testin raja-arvona (cut-off) 10 ng/ml, kun taas me (20) ja Öztürk työryhmineen (32) olemme käyttäneet raja-arvoa 20 ng/ml. aMMP-8-testitikkujen teollisen valmistajan

mukaan testitikkuja ei koskaan ole valmistettu käyttäen raja-arvoa 10 ng/ml (33). Tämä selittää – ainakin osittain –, miksi Dengin ja hänen työryhmänsä (31) tutkimuksessa testin sensitiivisyys oli hyvin matala (33 %) verrattuna meidän ryhmämme (20, 33) ja Öztürkin ryhmän (32) tutkimuksissa saatuihin 75–85 %:n sensitiivisyyksiin. Toisaalta Deng työryhmineen raportoi edenneen tautiaktiivisen parodontitiitin osalta sensitiivisyydeksi jopa 90 % ja spesifisyydeksi 73,6 %, kun aMMP-8-mittaustulokset suhteutettiin potilaiden hampaiden lukumäärään (31).

Edellä esitetyt tulokset alleviivaavat aMMP-8:n hyödyllisyyttä käynnissä olevan ja aktiivisesti etenevän parodontaal- ja peri-implanttikuduskadon biomerkkiaineena – myös verrattuna BoP:n määrittämiseen. Parodontaal- ja peri-implanttisairauksien aktiivisuutta mittaavat aMMP-8-testit erottelevat sairaat ja terveet kudokset toisistaan hyvällä tarkkuudella. Testejä voidaan hyödyntää myös parodontitiitin ja peri-implantitiitin hoidon vasteen seuraamisessa (16, 19, 22, 37). Hoidossa tavoitellaan negatiivista aMMP-8-testitulosta, koska se ilmaisee, että kiinnityskudos on testaushetkellä terve ja riski kuduskatoon ja sen etenemiseen on pieni. Lisäksi tulee ottaa huomioon, että suunesteitä analysoivat vieritestit, kuten aMMP-8-tuolinvierustesti, ovat steriilejä toimenpiteitä eivätkä koskaan aiheuta bakteerien pääsyä verenkiertoon eli bakteremiaa. Tässäkin mielessä ne poikkeavat edukseen perinteisestä BoP-mittauksesta, joka saa aina aikaan bakteremian (19). aMMP-8-tuolinvierustestauksella (kuvio 3) voidaan mitata viidessä minuutissa aktiivisen kiinnityskuduskadon ja sen etenemisen riski tehokkaasti suoraan hoitotuolissa ei-invasiivisesti eli kajoamatta tutkimuksellisesti kudoksiin (19–28, 31–34).

Tonetti tutkimusryhmineen (6) toteaa uudistettua luokittelujärjestelmää käsittelevässä konsensusraportissaan, että erityisesti alkavien parodontaal- ja peri-implanttisairauksien tunnistaminen on hankalaa ja vaatii hyvää kliinis-



tä taitoa ja kokemusta. Siksi biomerkiainemittauksille ja pikaseulonalle on selkeä tarve perinteisten kliinisten mittausten tukena. Tästä syystä tutkimusryhmämme (20) esitti, että aMMP-8-vieritestausta hyödynnettäisiin osana parodontitiin ja peri-implantiitin uudistettua luokittelujärjestelmää (ks. taulukko 1). Ehdotettujen aMMP-8-pitoisuutta kuvaavien viitearvojen suhteen on hyvä huomata, että aMMP-8-vieritesteistä PerioSafe®-suuhuuhteesta (ei siis sylkitesti) on potilaskohtainen (patient specific), kun taas ImplantSafe®-ientaskuneste-/implanttitaskunestetestit ovat ientasku-/implanttitaskukohtaisia (site specific). Aiemmat tutkimukset, joissa on selvitetty aMMP-8-testien yhteensopivuutta uusien tautiluokitusten kanssa, ovat tarjonneet hyödyllistä tietoa testien käyttämisestä osana tämänhetkistä tautidiagnostiikkaa, ja tämä tieto tukee osaltaan lisätutkimusten jatkamista erityyppisissä populaatioissa.

aMMP-8-vieritestauksen mahdollinen hyödyntäminen hammaslääkärin vastaanoton ulkopuolella

Kuten edellä jo mainittiin, parodontiitti ei aiheuta pelkästään hampaiden kiinnityskudosten katoa, vaan sillä on myös haitallisia systeemisiä vaikutuksia (3, 4). Parodontitiin ja sen aiheuttaman kroonisen matala-asteisen tulehdustilan on osoitettu olevan yhteydessä useisiin kroonisiin systeemisiin sairauksiin. Näihin kuuluvat muun muassa diabetes, sydän- ja verisuonisairaudet, hengitystiesairaudet, verenpainetauti ja syöpä (3–5). Erityisesti parodontitiin ja diabeteksen välillä on havaittu kaksisuuntainen yhteys: toisen sairauden huono hoitotasapaino heikentää toisen hoitotasapainoa (4). Lisäksi nämä samat systeemiset sairaudet, joihin parodontitiilla on yhteys, ovat myös vakavan COVID-19-taudin riskitekijöitä (38). Parodontitiin ja vakavan koronavirustaudin välinen yhteys on noussut tutkimuksissa esiin, ja ilmeisesti parodontiitti on merkitsevä liittäjänä- ja riskisairaus vakavissa COVID-19-infektioissa ja niiden komplikaatioissa (38–41). Vakavissa COVID-19-infek-

Taulukko 1. Parodontitiin etenemisnopeus/etenemisariski ja riskitekijäprofiili (grading) (muokattu viitteestä Tonetti ym. [6]) ja aktiivinen matriksin metalloproteiinaasi-8 (aMMP-8) aktiivisen/etenevän parodontaalisairauden biomerkkiaineena. Muokattu viitteestä Sorsa ym. (20). Creative Commons CC BY 4.0.

Parodontitiin ja peri-implantiitin riskitekijäprofiili ja aMMP-8				
Sairauden etenemisen ilmentymä	Mittauksessa käytetty neste	Riskitekijäprofiili A: Pieni etenemisariski = ei alveoliluukatoa tai hidas etenemisnopeus	Riskitekijäprofiili B: Kohtalainen etenemisariski = kohtalainen etenemisnopeus	Riskitekijäprofiili C: Suuri etenemisariski = nopea etenemisnopeus
Aktiivinen parodontaalikuduskato / luukato / kliininen kiinnityksen menetys (CAL)	Suuhuuhte, ientaskuneste, peri-implanttitaskuneste	aMMP-8 konsentraatio < 20 ng/ml	aMMP-8 konsentraatio ≥ 20 ng/ml	aMMP-8 konsentraatio > 30 ng/ml

tioissa on havaittu niin sanottu sytokiini-myrsky, joka aiheutuu elimistön ensilinjan puolustusvasteen proinflammatoristen sytokiinien (TNF- α sekä IL-2, -6, -10 ja -1 β) ylituotannosta ja altistaa verisuonten hyperpermeabiliteetille, monielinvaurioille ja komplikaatioille (39). Parodontitiissa on havaittu samankaltainen sytokiini-profiili, ja mitä vaikeampiasteisesta parodontitiista on kyse, sitä suurempi on tulehduspinta-ala, joka vapauttaa tulehdusvälittäjäaineita ikenistä verenkiertoon (2, 39). Lisäksi vakavaa COVID-19-tautia sairastavien potilaiden metagenomista on löydetty suuria määriä suuontelon mikrobiflooraan kuuluvia parodontiittipatoogeneja, kuten *P. intermediaa* ja *F. nucleatumia* (39). Kun otetaan huomioon parodontitiin ja vakavan koronavirustaudin mahdollinen yhteys sekä edelleen jatkuva COVID-19-pandemia, voisi olla aiheellista tutkia, olisiko aMMP-8-vieritestausta mahdollista hyödyntää myös muualla kuin hammaslääkärivastaanotoilla hoitamattoman, aktiivisen parodontitiin tunnistamiseksi erityisesti COVID-19-riskiryhmiin kuuluvilta potilailta sekä niin sanottua pitkäkestoista koronatautia (long COVID) sairastavilta potilailta (24, 38–41). Viimeaikaiset ja käynnissä olevat tutkimukset viittaavat siihen, että tämä on mahdollista (39–41).

Aiemmat tutkimukset ovat osoitta-

neet, että tyyppin I ja II diabeteksessa sekä raskausdiabeteksessä suunestien aMMP-8-pitoisuus on merkittävästi suurentunut (38). Diabeteksen yhteydessä aMMP-8:n pitoisuus myös tulehtuneessa parodontiumissa kohoaa entisestään (42). Hiljattain saatujen tulosten perustella taloudellinen, helpokäyttöinen ja nopea aMMP-8-suuhuuhteesta vaikuttaa käyttökelpoiselta välineeltä esidiabetesta sairastavien tai diabeteksen riskissä olevien potilaiden tunnistamiseen tai seulomiseen hammaslääkärin vastaanotolla (26, 34). Suuhuuhteen kohonnut aMMP-8-pitoisuus näyttäisi liittyvän parodontitiin ohella kohonneisiin HbA1c-arvoihin (26). Siten nämä kaksi biomerkkiainetta, aMMP-8 ja HbA1c, mahdollisesti toimivat diabeteksen ja parodontitiin kaksisuuntaista yhteyttä ja hoitotasapainoa kuvaavina mittareina. Hiljattain tehty pilottitutkimus antoi viitteitä siitä, että aMMP-8-tuolinvierustesta voisi olla hyödyllinen myös pään ja kaulan alueen syöpien sädehoidon aiheuttamien parodontaalisten sivuvaikutusten ennustajana ja biomarkerina (27). Pään ja kaulan alueelle annettu sädehoito kohottaa aMMP-8:n pitoisuutta parodontiumissa (27).

Jatkotutkimukset aMMP-8-vieritestien hyödyntämiseksi myös hammaslääkärin vastaanoton ulkopuolella, eri-

laisten kroonisten systeemisten sairauksien hoidon tukena, ovatkin tarpeen ja perusteltuja.

Lopuksi

Aktiivisen MMP-8:n vieritestaukseen (POCT) perustuva diagnostiikka tarjoaa mahdollisuuden tutkia ja mitata parodontiitin tautiaktiivisuutta myös sellaisissa paikoissa ja olosuhteissa, joissa ei ole käytettävissä hammaslääketieteellistä osaamista eikä ammatillista välineistöä (ns. teledentistry). aMMP-8-tuolinvierustestien tulos paljastaa käynnissä olevan kiinnityskudostuhoon noin viidessä minuutissa, eikä testin tekeminen vaadi hammaslääketieteellistä osaamista. aMMP-8-testi on hyvä lisä myös hammaslääkärin diagnostiseen arsenaaliin: sen avulla voidaan tunnistaa diagnosoimattomia parodontiittiriskipotilaita mutta myös sellaisia diagnosoituja parodontiittipotilaita, joiden parodontologinen hoitotasapaino ei ole hyvä. aMMP-8-vieritestit voisivat mahdollisesti soveltua hammaslääketieteen ammattilaisten lisäksi myös lääkärin, diabeteshoitajien, kättilöiden ja tiettyjen hoitolaitosten hoitajien käyttöön (24, 38). Lisätietoa kuitenkin tarvitaan vielä erityisesti siitä, voitaisiinko muualla kuin hammaslääkärivastaanotolla positiivisen aMMP-8-vieritestituloksen saaneet potilaat ohjata priorisoidusti hammaslääkärin vastaanotolle, jossa heidän suurentunut suusairauksien riskinsä vahvistettaisiin ja yksilöllisen hoidon ja ennaltaehkäisyyn tarpeensa arvioitaisiin (24, 38). Tämä voisi olla keino tehostaa suusairauksien tunnistamista mutta myös vähentää tarvittavien ihmiskontaktien määrää ja siten esimerkiksi infektioiden leviämiskäytännön. Joka tapauksessa nykyisten hoitoresurssien tehokkaampi hyödyntäminen edellyttää uusia tapoja tiivistää hammaslääketieteen ja lääketieteen ammattilaisten yhteistyötä potilaiden suusairauksien ja niiden mahdollisesti aiheuttamien yleisterveystieteellisten ongelmien tunnistamiseksi. Nykyaikaisia biomerkkiaineisiin perustuvia vieritestejä voitaisiin mahdollisesti käyttää yhtenä välineenä tässä työssä.

The active matrix metalloproteinase-8 (aMMP-8) point-of-care testing (POCT) in the identification of patients at potential risk of active periodontal tissue destruction and activation of periodontitis

Periodontitis is a globally significant infectious oral disease that is associated with many systemic diseases, such as diabetes, Alzheimer's disease, and cardiovascular diseases, and seems to play a role in the management of these conditions. Peri-implantitis is a disease that is similar to periodontitis, also in terms of its general health effects. An early identification of both of these oral diseases is important for both dentists and physicians in organizing the prevention and treatment of a patient's oral and general diseases. The active ma-

trix metalloproteinase-8 (aMMP-8) augments dentists' diagnostic arsenal and its point-of-care/chairside testing (POCT) aid in the identification of patients at potential risk of active periodontal tissue destruction and activation of periodontitis. The aMMP-8 POCT to assess elevated aMMP-8 in oral fluids can be used in addition to a dentist's office at doctor's and nurse's offices, where it could help to identify patients at risk and help to guide them towards a dental examination and assessment of their need for treatment.

aMMP-8-vieritestiteknologia edustaa hammaslääketieteellistä kliinistä kemialla ja yhdistää parodontologian suulääketieteeseen ja lääketieteeseen (24, 38). ■

Timo Sorsa, professori, ylihammaslääkäri^{1,2}

Hanna Lähteenmäki, SHG (YAMK), TtM (väit.), kliininen asiantuntija^{1,3}

Pirjo Pärnänen, FT, HLT, post doc -tutkija¹

Taina Tervahartia, HLT, dosentti, post doc -tutkija¹

Antti Mäkitie, professori, ylilääkäri⁴

Tommi Pätälä, LT, EL, dosentti⁵

Ismo T. Räisänen, DI, HLL, tohtorikoulutettava¹

¹ Suu- ja leukasairauksien yksikkö, Helsingin yliopisto / HUS

² Department of Dental Medicine, Karoliininen instituutti, Tukholma, Ruotsi

³ Hammasklinikka Kruunu, Tampere

⁴ Korva-, nenä- ja kurkkutautien linja, Helsingin yliopisto / HUS
⁵ Uusi lastensairaala, lasten sydänkirurgia, HUS

Tutkimuksen tekoon on saatu taloudellista tukea Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirin (HUS) tutkimusmäärärahoista: TYH2016251, TYH2017251, TYH2018229, TYH2019319, TYH202225, Y1014SL017, Y1014SL018, Y1014SULE1, Suomen Hammaslääkäriseura Apollonialta sekä Karoliiniselä instituutilta.

Kirjoittajien ilmoittamat sidonnaisuudet:

Prof. Timo Sorsalla keksijänä on US-patentit 5652223, 5736341, 5866432, 6143476, 20170023571A1 (myönnetty 6.6.2019), WO 2018/060553 A1 (myönnetty 31.5.2018), 10 488 415 B2, Japanin patentti 2016 - 554676 ja Etelä-Korean patentti 10-2016-7025378.

DI, HLL Ismo T. Räisänen on saanut apurahan seuraavilta säätiöiltä: 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 apurahan Suomen Hammaslääkäriseura Apollonialta, Emil Aaltosen säätiöltä ja Biomedicum Helsinki -säätiöltä.

Tutkimuksella on seuraavat eettiset luvat: dnro HUS/1271/2019 sekä Regionala etikprövnings-nämnden i Stockholm, (EPN) 2016/1:8



KIRJALLISUUS

1. GBD 2017 Oral Disorders Collaborators, Bernabe E, Marcenes W, Hernandez CR, Bailey J, Abreu LG. ym. Global, Regional, and National Levels and Trends in Burden of Oral Conditions from 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease 2017 Study. *J Dent Res* 2020; 99(4): 362–73.
2. Loos BG. Systemic markers of inflammation in periodontitis. *J Periodontol* 2005; 76(Suppl 11): 2106–15.
3. Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nat Rev Immunol* 2015; 15(1): 30–44.
4. Genco RJ, Sanz M. Clinical and public health implications of periodontal and systemic diseases: An overview. *Periodontol* 2000 2020; 83(1): 7–13.
5. Heikkilä P, But A, Sorsa T, Haukka J. Periodontitis and cancer mortality: Register-based cohort study of 68,273 adults in 10-year follow-up. *Int J Cancer* 2018; 142(11): 2244–53.
6. 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.
7. Berglundh T, Armitage G, Araujo MG, Avila-Ortiz G, Blanco J, Carmargo PM. ym. Peri-implant diseases and conditions: Consensus report of workgroup 4 of the 2017 World Workshop on the classification of periodontal and peri-implant diseases and conditions. *J Periodontol* 2018; 89 Suppl 1: S313–8.
8. 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.
9. Arias-Bujanda N, Regueira-Iglesias A, Balsa-Castro C, Nibali L, Donos N, Tomás I. Accuracy of single molecular biomarkers in gingival crevicular fluid for the diagnosis of periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2019; 46(12): 1166–82.
10. 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.
11. Gangbar S, Overall CM, McCulloch CA, Sodek J. Identification of polymorphonuclear leukocyte collagenase and gelatinase activities in mouthrinse samples: correlation with periodontal disease activity in adult and juvenile periodontitis. *J Periodontal Res* 1990; 25(5): 257–67.
12. Sorsa T, Suomalainen K, Uitto VJ. The role of gingival crevicular fluid and salivary interstitial collagenases in human periodontal diseases. *Arch Oral Biol* 1990; 35 Suppl: 193S–6S.
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 Periodontal Res* 1995; 30(1): 23–3.
14. Mancini S, Romanelli R, Laschinger CA, Overall CM, Sodek J, McCulloch CA. Assessment of a novel screening test for neutrophil collagenase activity in the diagnosis of periodontal diseases. *J Periodontol* 1999; 70(11): 1292–302.
15. 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.
16. Leppilähti JM, Sorsa T, Kallio MA, Tervahartiala T, Emingil G, Han B. ym. The utility of gingival crevicular fluid matrix response patterns in prediction of site-level clinical treatment outcome. *J Periodontol* 2015; 86(6): 777–87.
17. Kiili M, Cox SW, Chen HY, Wahlgren J, Maisi P, Eley BM. ym. Collagenase-2 (MMP-8) and collagenase-3 (MMP-13) in adult periodontitis: molecular forms and levels in gingival crevicular fluid and immunolocalisation in gingival tissue. *J Clin Periodontol* 2002; 29(3): 224–32.
18. Kivela-Rajamäki MJ, Teronen OP, Maisi P, Husu V, Tervahartiala T, Pirlä EM. ym. Laminin-5 gamma2-chain and collagenase-2 (MMP-8) in human peri-implant sulcular fluid. *Clin Oral Implants Res* 2003; 14(2): 158–65.
19. Alassiri S, Pärnänen P, Rathnayake N, Johansson 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; 1306396.
20. 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.
21. 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.
22. Lähteenmäki H, Umeizudike KA, Heikkinen AM, Räisänen IT, Rathnayake N, Johansson 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.
23. 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 Periodontal Res* 2017; 52(2): 277–84.
24. Sorsa T, Sahni V, Buduneli N, Gupta S, Räisänen IT, Golub LM. ym. Active matrix metalloproteinase-8 (aMMP-8) point-of-care test (POCT) in the COVID-19 pandemic. *Expert Rev Proteomics* 2021; 11(9): 1–11.
25. 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.
26. 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.
27. Keskin M, Lähteenmäki H, Rathnayake N, Räisänen IT, Tervahartiala T, Pärnänen P. ym. Active matrix metalloproteinase-8 and interleukin-6 detect periodontal degeneration caused by radiotherapy of head and neck cancer: a pilot study. *Expert Rev Proteomics* 2020; 17(10): 777–84.
28. 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.
29. Räisänen IT, Sorsa T, Tervahartiala T, Raivisto T, Heikkinen AM. Low association between bleeding on probing propensity and the salivary aMMP-8 levels in adolescents with gingivitis and stage I periodontitis. *J Periodontal Res* 2021; 56(2): 289–97.
30. Lähteenmäki H, Räisänen IT, Tervahartiala T, Sorsa T. Aktiivinen MMP-8 -entsyymistesti peri-implantiitin varhaisen diagnosoinnin työkaluna. *Suom Hammaslääkäril* 2021; 28(11): 32–9.
31. Deng K, Pelekos G, Jin L, Tonetti MS. Diagnostic accuracy of a point-of-care aMMP-8 test in the discrimination of periodontal health and disease. *J Clin Periodontol* 2021; 48(8): 1051–65.
32. Öztürk VÖ, Emingil G, Umeizudike K, Tervahartiala T, Gieselmann DR, Maier K. ym. Evaluation of active matrix metalloproteinase-8

(aMMP-8) chair-side test as a diagnostic biomarker in the staging of periodontal diseases. Arch Oral Biol 2021; 124: 104955.

33. Sorsa T, Grigoriadis A, Sakellari D, Gupta S, Sahni V, Tervahartala T. ym. On the accuracy, sensitivity and grading of mouthrinse aMMP-8 point of care testing (POCT). J Clin Periodontol 2021; 48(11): 1495–8.

34. Grigoriadis A, Räisänen IT, Pärnänen P, Tervahartala T, Sorsa T, Sakellari D. Prediabetes/diabetes screening strategy at the periodontal clinic. Clin Exp Dent Res 2021; 7(1): 85–92.

35. Murakami S, Mealey BL, Mariotti A, Chapple ILC. Dental plaque-induced gingival conditions. J Periodontol 2018; 89 Suppl 1: S17–27.

36. Räisänen IT, Heikkinen AM, Nwhator SO, Umezudike KA, Tervahartala T, Sorsa T. On the

diagnostic discrimination ability of mouthrinse and salivary aMMP-8 point-of-care testing regarding periodontal health and disease. Diagn Microbiol Infect Dis 2019; 95(4): 114871.

37. Ziebolz D, Schmalz G, Gollasch D, Eickholz P, Rinke S. Microbiological and aMMP-8 findings depending on peri-implant disease in patients undergoing supportive implant therapy. Diagn Microbiol Infect Dis 2017; 88(1): 47–52.

38. Räisänen IT, Umezudike KA, Pärnänen P, Heikkilä P, Tervahartala 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.

39. Sampson V, Kamona N, Sampson A. Could there be a link between oral hygiene and the

severity of SARS-CoV-2 infections? Br Dent J 2020; 228(12): 971–5.

40. Marouf N, Cai W, Said KN, Daas H, Diab H, Chinta VR. ym. Association between periodontitis and severity of COVID-19 infection: a case-control study. J Clin Periodontol 2021; 48(4): 483–91.

41. Gupta S, Mohindra R, Singla M, Khera S, Sahni V, Kanta P. ym. The clinical association between periodontitis and COVID-19. Clin Oral Investig 2021; 27(8): 1–14.

42. Ryan ME, Ramamurthy NS, Sorsa T, Golub LM. MMP-mediated events in diabetes. Ann N Y Acad Sci 1999; 878: 311–34.



ISTOCK

Kiitokset vertaisarvioijille

Suomen Hammaslääkäriseura Apollonia kiittää lämpimästi kaikkia asiantuntijoita, jotka ovat vuonna 2022 toimineet Hammaslääkärilehteen julkaistavaksi tarjottujen tiedeartikkelien vertaisarvioijina.