

PARODONTIITTI JA ATEROOMAN MUODOSTUS SEPELVALTIMOTAUDISSA

Ruokanen, Pekka
Syventävien opintojen tutkielma
Hammaslääketieteen tutkinto-
ohjelma
Lääketieteellinen tiedekunta
Oulun yliopisto
Maaliskuu 2019
Dos. Anna-Maija Syrjälä

TIIVISTELMÄ

Ruokanen, Pekka: Parodontiitti ja aterooman muodostus sepelvaltimotaudissa

Syventävien opintojen tutkielma: 34 sivua

Syventävien opintojen tutkielmassani käsittelen kirjallisuuskatsauksena parodontiitin vaikutusta aterooman muodostumiseen ja sen seurauksena sepelvaltimotautiin. Lisäksi tarkastelen parodontiitin hoidon vaikutusta ateroomaan. Kirjallisuutena käytin systemaattisia katsauksia, meta-analyysyjä, tapaus-verrokki-, kohortti- ja poikkileikkaustutkimuksia.

Parodontiitti on melko huonosti tunnettu, mutta maailmanlaajuisesti yleinen infektio pohjainen hampaan kiinnityskudosta tuhoava sairaus. Myös sepelvaltimotauti on länsimaissa yleinen sairaus. Sepelvaltimotauti syntyy, kun sydämen sepelvaltimot ahtautuvat verisuonen seinämän rasvoittuessa. Aterooman muodostuminen on tärkeimmässä roolissa sepelvaltimotaudin patogeneesissa. Parodontiittia aiheuttavien patogeenien on huomattu migroituvan verisuoniteitse sisäelimiin kuten sydämeen. Verisuonissa parodontopatogeenit vahingoittavat endoteelia, lisäävät endoteelin tulehdusta, kasvattavat veren viskositeettia, lisäävät tromboosia ja suurentavat näin verisuonitautien kuten aterooman muodostumisen riskiä. Parodontiitin roolista aterooman muodostuksessa on tehty useita tutkimuksia, jotka puoltavat parodontiitin osuutta aterooman muodostumisessa ja näin sen roolia sepelvaltimotautia komplisoivana tekijänä.

Tutkielmassa kuvattujen tutkimusten mukaan parodontiitin hoidon vaikutus CRP-arvoihin vaihteli eri tutkimuksissa, IL-6 arvot sen sijaan laskivat merkittävästi. Parodontaali-infektion hoidon huomattiin parantavan endoteelifunktiota, laskevan verenpainetta sekä parantavan lipidiprofiilia. Onkin selvää, että parodontaali-infektion hoito, säännölliset tarkastukset ja hyvä kotihoito ovat sekä osa sepelvaltimotautipotilaan kokonaisuhoitoa että verisuonitauteja ennaltaehkäisevää hoitoa. Lisää tutkimuksia hoidon vaikutuksesta ateroomaan kuitenkin tarvitaan hoidon vaikutusmekanismien selvittämiseksi. Yhteenvedona voidaan todeta, että säännölliset parodontiumin tarkastukset, potilaan motivointi hyvään suuhygieniaan ja tupakoimattomuuteen, parodontiitin varhainen toteaminen, parodontiumin hygieniavaiheen hoito ja säännöllinen parodontiumin ylläpito hoito ovat keskeisiä potilaan suun terveyden ja kardiovaskulaariterveyden ylläpitämisessä.

Asiasanat: aterooma, sepelvaltimotauti, parodontiitti,

SISÄLLYSLUETTELO

TIIVISTELMÄ

1. JOHDANTO	5
2. PARODONTIITTI	5
2.1 Parodontiitin määritelmä	5
2.2 Parodontiitin prevalenssi	6
2.3 Parodontiitin etiologia ja patogeneesi	7
2.4 Parodontiitin hoito ja ennuste	9
3. SEPELVALTIMOTAUTI	11
3.1 Sepelvaltimotaudin määritelmä	11
3.2 Sepelvaltimotaudin prevalenssi	11
3.3 Sepelvaltimotaudin etiologiset tekijät	12
3.4 Sepelvaltimotaudin patogeneesi	13
3.5 Sepelvaltimotaudin hoito	15
3.6 Sepelvaltimotaudin ennuste	16
4. PARODONTIITIN ROOLI ATEROOMAN MUODOSTUKSESSA	17
4.1 Suun bakteerien patogeneettinen mekanismi ateroskleroosissa	17
4.2 Punaisen kompleksin patogeenien ateroskleroottinen vaikutus hiirikokeissa	18
4.2.1 Tannerella forsythia	18
4.2.2 Treponema denticola	19
4.2.3 Porphyromonas gingivalis	20
4.3 Keskivaiheen kolonisoija Fusobacterium nucleatum	21
4.4 Parodontopatogeenien polymikrobisen infektion vaikutus ateroskleroosiin hiirikokeissa	21
4.5 Porphyromonas gingivaliksen, Treponema denticolan ja Fusobacterium nucleatum vaikutusten eroavaisuudet infektiossa hiirikokeissa	23
4.6 Parodontiitti ateroskleroosin riskitekijänä ihmisellä	24
4.7 Parodontiitti sepelvaltimotaudin riskitekijänä ihmisellä	24

5. PARODONTIITIN HOIDON VAIKUTUS ATEROOMAAN	25
5.1 Hoidon vaikutus CRP- ja IL-6-arvoihin	25
5.2 Hoidon vaikutus endoteelifunktioon	26
5.3 Hoidon vaikutus verenpaineeseen	27
5.4 Hoidon vaikutus veren rasva-arvoihin	28
6. POHDINTA	29
LÄHTEET	31

1. JOHDANTO

Parodontiitti on prevalenssiltaan yleinen tulehdussairauksien aiheuttama kiinnityskudossairaus. Tulehdus tuhoaa hampaita alveolikuoppalisäkkeeseen kiinnittävän parodontaaliligamentin säikeitä sekä hajottaa hammasta ympäröivää alveoliluuta aiheuttaen hampaiden lisääntyntä liikkumista ja irtoamista. Sepelvaltimotauti on keskeinen kansanterveydellinen ongelma. Aterooman muodostuminen on olennainen osa sepelvaltimotaudin patogeneesia, jossa sepelvaltimot ahtautuvat verisuonen seinämän rasvoittumisen vuoksi. Parodontiitilla on havaittu olevan aterooman muodostusta lisäävä vaikutus ja sen myötä parodontiitin on havaittu olevan riskitekijä sepelvaltimotaudissa. Parodontiittipatogeenit kykenevät siirtymään tulehtuneesta parodontiumista verenkiertoon ja sen kautta kauas muihin elimiin. Patogeenit kykenevät tunkeutumaan verisuonten endoteelin sitä vahingoittaen. Makrofagit ja monosyytit siirtyvät vahingoittuneen endoteelin sisälle lisäten sytokiinin tuotantoa ja tulehdustilaa. Lisääntynyt tulehdustila kohottaa veren viskositeettia, kasvattaa tromboosialttiutta sekä lisää aterooman muodostusta. Parodontiitin osuutta sepelvaltimotaudissa ja aterooman muodostuksessa on tutkittu eläinkokein, meta-analyysin sekä verrokki-, kohortti- ja poikkileikkaustutkimusten avulla. Tämä kirjallisuuskatsaus tarkastelee parodontiitin, aterooman ja sepelvaltimotaudin välistä yhteyttä sekä parodontiitin hoidon merkitystä sydän- ja verisuonitapahtumien ennaltaehkäisevänä tekijänä.

2. PARODONTIITTI

2.1. Parodontiitin määritelmä

Parodontiitilla tarkoitetaan hampaan kiinnityskudossairautta, joka muodostuu ryhmästä tulehdussairauksia. Tulehdus tuhoaa parodontaaliligamentin säikeitä, joiden tehtävänä on kiinnittää hampaita alveolikuoppalisäkkeeseen. Tulehdus hajottaa myös hammasta ympäröivää alveoliluuta. Diagnoosiksi parodontiitti asetetaan, kun yhdessä tai useammassa kohtaa hampaistoa havaitaan vähintään 4 mm syvyinen ientasku ja kiinnityskatoa sekä näiden lisäksi verenvuotoa ientaskumittauksen yhteydessä ja radiologisesti luukatoa (Parodontiitti: Käypä hoito-suositus 2016).

Parodontiitti voidaan jakaa krooniseen ja aggressiiviseen parodontiittiin. Kroonisen parodontiitin vaikeusaste voidaan taudin muiden määritelmien täytyessä jakaa taskusyvyyyksien pe-

rusteella lievään (ientaskun syvyys 4 mm), keskivaikeaan (ientaskun syvyys 5-6 mm) ja vaikeaan (ientaskun syvyys ≥ 7 mm) parodontiittiin. Tauti on paikallistunut, jos sitä esiintyy enintään 30 %:ssa jäljellä olevista hampaista, muussa tapauksessa tauti on yleistynyt. Krooninen parodontiitti voidaan jakaa komplisoituneeseen ja komplisoitumattomaan; komplisoivia tekijöitä ovat esimerkiksi tupakointi ja diabetes. Aggressiiviselle parodontiitille on tyypillistä nopeasti etenevä kudostuho. Paikallistuneessa muodossaan aggressiivisessa parodontiitissa todetaan kiinnityskatoa vähintään kahdessa pysyvässä hampaassa, joista toisen on oltava molaari. Aggressiivisen parodontiitin yleistyneessä muodossa kiinnityskatoa havaitaan vähintään kolmessa muussa hampaassa kuin inkisiiveissä tai kuutosissa. (Parodontiitti: Käypä hoitosuositus 2016)

2.2. Parodontiitin prevalenssi

Kansanterveyslaitoksen laatimassa Terveys 2011-tutkimuksessa iensairaudeksi määriteltiin tilanne, jossa hampaallisella yksilöllä oli vähintään yksi 4 mm:n ientasku yhdessä hampaassa. Miehistä kolmekymmentä vuotta täyttäneillä ja sitä vanhemmilla 70,0 %:lla todettiin määritelmän mukainen iensairaus, naisilla vastaava luku oli 55,6 %. Alle 45-vuotiailla iensairaudet olivat harvinaisempia kuin 45-74-vuotiailla ja 75-vuotiailla ja sitä vanhemmilla puolestaan yleisempiä kuin muilla ikäryhmillä. Naisilla syventyneitä ientaskuja oli keskimäärin 3,4 hampaassa ja miehillä 5,4 hampaassa (Koskinen ym. 2012).

Yhdysvalloissa tehdyssä tutkimuksessa kerättiin vuosina 2009 – 2012 parodontiittiin liittyvää aineistoa yli 7000 henkilön tutkimusjoukolta (Eke ym. 2015). Tutkittavat olivat vähintään kolmekymmentä vuotta täyttäneitä aikuisia. Tutkittavilta mitattiin ientaskut kuudesta kohtaa jokaisesta hampaasta, pois lukien kolmannet molaarit. Lievässä parodontiitissa kiinnityskudoksen menetyksen tuli olla vähintään kolme millimetriä ja mitattavalta löytyä vähintään kaksi yli neljän millimetrin ientaskua tai yksi yli viiden millimetrin ientasku. Vakavassa parodontiitissa tuli olla yli kuusi millimetriä kiinnityskuduskatoa vähintään kahdessa hampaassa ja vähintään yksi yli viisi millimetriä syvä ientasku. Tutkimuksen tulokseksi saatiin, että 64,7 miljoonasta yhdysvaltalaisesta aikuisesta 46 %:lla on parodontiitti ja 8,9 %:lla vakava parodontiitti. Parodontiitin prevalenssi kasvoi tutkittavien iän kasvaessa ja sairaus oli miehillä yleisempää (Eke ym 2015). Maailmanlaajuisessa epidemiologisessa kartoituksessa todettiin vähintään 15 vuotta täyttäneillä henkilöillä vaikeaa parodontiittia 11,2 %:lla. Prevalenssi on säilynyt muuttumattomana vuodesta 1990 vuoteen 2010. Parodontiitin yleisyys kasvoi iän

myötä, suurinta kasvua prevalenssissa tapahtui 30 - 40 ikävuoden välillä kasvuhuipun ollessa 38 ikävuoden kohdalla (Kassebaum ym. 2014).

2.3. Parodontiitin etiologia ja patogeneesi

Ientaskunesteelle on luonteenomaista jatkuva matala-asteinen tulehdus, joka aiheutuu subgingivaalisen biofilmin jatkuvasta läsnäolosta. Plakin kertyessä kehittyy initiaalileesio 2-4 päivän kuluessa. Neutrofiilien ja monosyyttien läpäisevyys verisuonten ulkopuolelle kasvaa. ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) ja E-selectiinin ekspressio lisääntyy, joka taas helpottaa neutrofiilien siirtymistä kapillaareista tukikudokseen. Tämä lisää ientaskunesteen virtausta, ja sen myötä biofilmin ulkopuolisia bakteereja sulkukseen. Kliinisesti tarkasteltuna tila vastaa tervettä ienkudosta (Newman ym. 2014).

Varhainen leesio alkaa kehittyä noin viikon plakin kertymisen jälkeen. Varhainen leesio vastaa kliinisesti alkavaa gingiviittiä. Varhaiselle leesiolle tunnusomaista on lisääntynyt verisuonten permeabiliteetti, vasodilataatio ja ientaskunesteen lisääntyvä virtaus. Neutrofiilit ja lymfosyytit migroituvat sulkukseen ja aloittavat bakteerien fagosytoinnin. Fibroblastit alkavat hajota, mikä antaa lisää tilaa leukosyyttien infiltraatiolle. Kollageeni alkaa tuhoutua ja tuhoutuneella alueella alkaa tapahtua junktionaalisen ja sulkulaarisen epiteelin proliferaatiota. Ienkudoksessa voidaan havaita pientä turvotusta, jonka johdosta sulkus syventyy hieman (Newman ym. 2014).

Vakiintunut, ”established” leesio luokitellaan kliinisesti krooniseksi gingiviitiksi. Varhaisen leesion kehittyminen krooniseksi gingiviitiksi on riippuvaista plakin koostumuksesta ja määrästä. Lisäksi kehittymiseen vaikuttavat isännän vaste ja paikalliset systeemiset riskitekijät. Krooniselle gingiviitille on luonteenomaista runsas tulehdussoluinfiltraatti sisältäen plasmasoluja, lymfosyytteja ja neutrofiileja. Neutrofiilit keräytyvät sidekudokseen ja vapauttavat lysosomaalisia aineita sekä MMP-8:aa (matrixmetalloproteinase-8) ja MMP-9:ää (gelatinase B) kudokseen, mikä lisää kollageenin tuhoutumista ja kudostuhoa. Junktionaalinen ja sulkulaarinen epiteeli proliferoituvat samalla muodostaen taskuepiteelin. Taskuepiteeli sisältää paljon neutrofiileja, leukosyyttejä ja sen permeabiliteetti on suuri, joten neutrofiilit pääsevät helposti alla olevaan sidekudokseen. Taskuepiteeli voi olla haavaista eikä se ole tiukasti kiinni hampaan pinnassa, joten ientaskumittari voi upota taskuepiteelin pohjaa syvemmälle ja verenvuotoa esiintyy runsaammin. Nämä tulehdusmuutokset ovat vielä palautuvia asianmukaisella terapialla hoidettuna. Gingiviitin ulkoiset tunnusmerkit ovat ikenen punoitus, turvotus ja ve-

renvuoto. Turvotus aiheuttaa ientaskun syventymistä, mutta ei radiologisesti luukatoa (Newman ym. 2014).

Pitkälle edennyt leesio merkitsee gingiviitin muuttumista parodontiitiksi. Muutos riippuu bakteeriflooran laadusta ja määrästä, isännän immuunivasteesta sekä ympäristö- että geneettisistä riskitekijöistä. Muuttujien suhteellista tärkeyttä gingiviitin muuttumisessa parodontiitiksi ei vielä tiedetä. Histologisissa tutkimuksissa on havaittu kollageenin tuhon jatkuvan ja sen ulottuvan myös parodontaaliligamenttiin ja alveoliluuhun. Tyypillistä on neutrofiilien valta-asema taskuepiteelissä sekä parodontaalitaskussa ja plasmajien valta-asema sidekudoksessa. Junktionaalinen epiteeli siirtyy apikaalisesti kollageenituhon vuoksi, osteoklastit aloittavat alveoliluun resorption ja samalla ientasku syventyy. Taskun syventyminen edistää plakin siirtymistä apikaalisesti kohti syntynyttä rakoja. Tämä tarjoaa parodontaalipatogeeneille suojaisat olosuhteet, ravinteita ja vähähappisen ympäristön, edesauttaen kroonisen tulehduksen jatkumista ja sen myötä tukikudoksen tuhoutumista. Tukikudos tuhoutuu pääasiassa tulehdusvasteena. Kun kollageenisäikeet parodontaaliligamentissa jatkavat tuhoutumistaan ja luun resorptio jatkuu, junktionaalinen epiteeli siirtyy apikaalisesti yrittäen säilyttää intaktin epiteelikerroksen hajoavan sidekudoksen päällä. Tämä ketjureaktio kuitenkin saa vähitellen aikaan ientaskun syventymistä, mikä taas vaikeuttaa bakteerien ja biofilmin poistoa kotihoitolla ja sykli pääsee etenemään (Newman ym.2014).

Suurin osa kudostuhosta tapahtuu isännän immuunivasteen seurauksena. Etenevän tulehduksen saavuttaessa alveoliluun, osteoklastit aloittavat resorption. Kyseessä on suojausmekanismi, joka estää bakteerien invaasiota luuhun, mutta joka johtaa väijäämättä hampaiden liikkuvuuteen ja luun menetykseen. Luun tuhoutumiseen vaikuttaa kaksi päätekijää: tulehdusvälittäjäaineiden riittävä konsentraatio ienkudoksessa sekä niiden penetroituminen kudokseen riittävän lähellä alveoliluuta. Bakteereiden roolina on aloittaa ja ylläpitää tulehdusta, mutta bakteerit itsessään aiheuttavat vain vähäistä kudostuhoa. Bakteerien tärkeitä ominaisuuksia tulehdusreaktiossa ovat lipopolysakkaridirakenteet, jotka ovat isoja molekyyliä gram-negatiivisten bakteerien ulkomembraanilla. Ne koostuvat lipidiosasta ja polysakkaridiosasta ja toimivat endotoksiineina. Banaanikarpäsilä toll-like reseptorien on havaittu tunnistavan lipopolysakkarideja. Toll-like reseptori- lipopolysakkaridi-kompleksi aiheuttaa tulehdusvälittäjäaineiden lisääntymistä ja immuunisolujen erilaistumista, mikä tehostaa immuunivastetta patogeeneja kohtaan. Tämän seurauksena vasodilataatio ja verisuonten permeabiliteetti kasvavat sekä tulehdussolut kerääntyvät kemotaksian seurauksena paikalle. Leukosyytit alkavat vapauttaa

proinflammatorisia välittäjäaineita. Tärkeimpiä näistä parodontiitin patogeenien kannalta ovat IL-1 β (interleukiini 1 β) ja TNF- α (tuumorinekroositekijä α), jotka vastaavat välittömän immunitetin käynnistymisestä ja jatkumisesta parodontiumissa sekä saavat aikaan neutrofiilien migraatiota. Sytokiinit ohjaavat tukikudoksen ja alveoliluun tuhoa indusoimalla fibroblasteja ja osteoklasteja tuottamaan proteolyttisiä MMP:a (Matrix Metalloproteaaseja). Sytokiinien ohella prostaglandiinit indusoivat MMP:ien tuotantoa sekä erityisesti prostaglandiini E2:n tuotantoa. MMP:t ovat entsyymejä, jotka hajottavat ekstrasellulaarisen matriksin molekyylejä, kuten kollageenia, gelatiinia ja elastiinia (Newman ym 2014).

Plakin bakteerit tuottavat proteaaseja, jotka vaurioittavat parodontiumin proteiineja. Lisäksi plakin bakteerien metaboliatuotteina syntyy myrkkyjä, kuten ammoniakkia ja vetysulfidia sekä lyhytketjuisia karboksyylihappoja. Nämä metaboliitit ovat yhteydessä kudostuhoon. Ientaskunesteessä havaitaan suurentunut lyhytketjuisten karboksyylihappojen konsentraatio, kun parodontiitin vaikeusaste kasvaa. Lyhytketjuiset hapot edistävät T-solujen ja fibroblastien apoptoosia, lisäksi ne edesauttavat *Porphyromonas gingivalis*in leviämistä kudoksiin. *P. gingivalis* tuottaa immuunisysteemiä muokkaavia ja inflammaatioprosessia häiritseviä gingipains-proteaaseja, mikä edesauttaa laajempaa kudostuhoa. Lisäksi sen fimbriat stimuloivat ja muokkaavat immuunivastetta parodontiumissa. Plakin bakteereista parodontiitin kannalta tärkeimpiä ovat *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A. actinomycetemcomitans*) ja parodontiitissa usein esiintyvät punaisen kompleksin patogeenit *P. gingivalis*, *Tannerella forsythia* ja *Treponema denticola*. Nämä patogeenit pääsevät tunkeutumaan ikenen sidekudokseen suoraa kudostuhoa aiheuttaen ja lisäksi aktivoivat immuunipuolustusta. Kudoksiin invasoivat bakteerit auttavat myös noninvasiivisten bakteerien siirtymistä kudoksen sisälle. Invaasiokykyiset bakteerit voivat aiheuttaa jäännösinfektion ei-kirurgisen hoidon jälkeen. Punaisen kompleksin bakteereilla on kyky estää antimikrobiaalisten peptidien sekä IL-8:n eritystä. Tämä estää synnynnäisen immuunivasteen vaikutusta, mikä edistää näiden mikrobien dominanssia. On myös havaittu, että *P. gingivalis*esta, *A. actinomycetemcomitans*ista ja *Peptostreptococcus microsesta* eristetty DNA stimuloi gingivan fibroblasteja ja makrofageja tuottamaan TNF- α :aa ja IL-6:sta ja näin aktivoi immuunivastetta (Newman ym. 2014).

2.4 Parodontiitin hoito ja ennuste

Hoidon ensimmäiseen vaiheeseen kuuluu potilaan hampaiden puhdistustekniikan ohjaus ja tarkistus. Hyvä suuhygienia ehkäisee gingiviittiä ja parodontiittia. Hyvään kotihoitoon kuuluu hampaiden, hammasvälien ja proteettisten rakenteiden puhdistus. Parodontiitti alkaa usein

taka-alueen hammasväleistä, joten niiden puhdistus hammaslangalla tai hammasväliharjalla päivittäin on tärkeä osa kotihoitoa. Sähköharja on tehokkaampi kuin manuaaliharja ientulehduksen hoidossa ja plakin poistossa, lisäksi tutkimukset puoltavat tinafluoridia ja sinkkisitraattia sisältävien hammastahnojen käyttöä gingiviitin ehkäisyyn. Tärkeä osa hoitoa on sitouttaa potilas säännölliseen omahoitoon ja mahdollistaa hyvät olosuhteet hampaiden puhdistamista varten. Jos omahoidon laatu ei ole riittävä ja ienverenvuotoa on paljon, voidaan omahoidon tukena käyttää klooriheksidiini-purskuttelua (Parodontiitti: Käypä hoito-suositus 2016).

Kroonisen parodontiitin hoidossa ensisijainen tavoite on infektion poistaminen ja kudostuhon etenemisen estäminen. Hyvä ja usein pysyvä tulos ilman suurempia kudosvaurioita saadaan, kun tautia aletaan hoitaa jo ensimmäisten merkkien näkyessä. Taudin hoidon kulmakivenä on infektion hallinta poistamalla hampaiden pinnoilta bakteeripeitteet ja niitä retentoivat tekijät kuten paikkaylimäärät. Käsi-instrumenteilla tai värähtelevillä laitteilla on tarkoitus rikkoa biofilmirakenne, poistaa hammaskivi ja puhdistaa juuren pinta. Anti-infektiivinen hoito toteutetaan koko hampaistoon enintään kuukauden sisällä ja parodontologinen hoito suoritetaan potilaalle ennen hampaiston korjaavaa hoitoa pois lukien ensiapuluonteiset toimenpiteet. Hoitoa tehtäessä on otettava yleiset parodontiitin riskitekijät, kuten tupakointi ja huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes, huomioon. Savuttomuuteen motivoiminen ja tupakkatuotteista vieroittaminen kuuluvat parodontiitin ennaltaehkäisevään hoitoon kaikissa ikäluokissa. Neljä - kuusi viikkoa aktiivisen hoidon päättymisestä tehdään uusi parodontologinen tutkimus. Tässä hoitotuloksen arvioinnissa rekisteröidään omahoidon toimivuus, tupakointitottumusten muutokset, ienrajan kulku, ientaskujen syvyydet, bleeding on probing (BOP, ikenen verenvuoto ientaskuja mitattaessa) sekä muut tulehdusmerkit ja furkaatiovauriot sekä hampaiden liikkuvuus (Parodontiitti: Käypä hoito-suositus 2016).

Jotta anti-infektiivisen hoidon tulokset saadaan säilytettyä, on ylläpitohoito olennaista. Pysyviä hoitotuloksia saadaan 3 - 12 kuukauden välein tehtävällä ylläpitoahoidolla, jossa käyntien määrä on sidonnainen potilaan yksilölliseen riskiprofiiliin (Parodontiitti: Käypä hoito-suositus 2016). Tarvittaessa otetaan mikrobiinäyte syvistä jäännöstaskuista parodontiitin patogeneenien selvittämiseksi ja hoitoon voidaan liittää mikrobilääkitys. Riskitekijät voidaan jakaa ympäristöllisiin, biologisiin ja potilaan käyttäytymiseen liittyviin. Riskitekijät olisi hyvä olla tiedossa jo ennen mahdollista taudin puhkeamista (Newman ym. 2014). Säännöllisestä ylläpitoahoidosta huolimatta parodontiitti etenee tai uusiutuu 10 – 20 %:lla potilaista ja nämä potilaat tarvit-

sevat erikoishammaslääkäritasoista hoitoa, sisältäen esimerkiksi parodontaalikirurgiaa (Parodontiitti: Käypä hoito-suositus 2016).

3. SEPELVALTIMOTAUTI

3.1 Sepelvaltimotaudin määritelmä

Sepelvaltimotauti aiheutuu sydämen sepelvaltimoiden ahtautumisesta verisuonen seinämän rasvoittumisen seurauksena (ateroskleroosi). Pahimmillaan sen ensioire voi olla äkkikuolema sydäninfarktin seurauksena. Stabiililla sepelvaltimotaudilla tarkoitetaan vakaaoireista tautimuotoa, jossa oireena voi olla rintakipu, hengenahdistus tai muu epätyypillinen oire sekä osoitus iskemiasta tai merkittävästä sepelvaltimoahtaumasta. Vakaaoireisessa sepelvaltimotaudissa oireet pysyvät samankaltaisina samoissa tilanteissa. Oirekuvan ja rasituksen siedon heikentyessä tai vaihdellessa huomattavasti puhutaan sepelvaltimotautikohtausta lähentyvästä tilanteesta (Stabiili sepelvaltimotauti: Käypä hoito-suositus 2015). Sepelvaltimotautikohtauksen oireet johtuvat sepelvaltimon äkillisestä ahtautumisesta. Kohtaukset voidaan jakaa epästabiliin angina pectorikseen, sydäninfarktiin ilman ST-nousuja sekä ST-nousuinfarktiin. Hoitolinjauksissa on eroja sepelvaltimotautikohtausten välillä: epästabiili angina pectoris ja sydäninfarkti ilman ST-nousuja hoidetaan yhtäläisten hoitoperiaatteiden mukaisesti, ST-nousuinfarktin hoito on erilainen erityisesti akuuttivaiheessa (Sepelvaltimokohtaus: epästabiili angina pectoris ja sydäninfarkti ilman ST-nousuja: Käypä hoito-suositus 2014). Sydäninfarkti on kyseessä, kun potilaan oireiden yhteydessä havaitaan troponiinipäästö ja oireisiin korreloiva EKG-löydös. ST-nousuinfarkti (STEMI) on kyseessä, kun EKG:ssa havaitaan sille tyypillinen ST-alueen nousupiikki, tällöin valtimo on täysin tukkeutunut. Sydäninfarktissa ilman ST-nousuja (non-STEMI) ei tätä nousua EKG:ssa havaita, mutta havaitaan troponiinipäästö ja/tai ST-välin lasku tai T-aaltojen invertaatio iskemian merkinä. Non-STEMI:ssa valtimo ei siis ole täysin tukossa, vaan huomattavasti kaventunut (Sydäninfarktin diagnostiikka: Käypä hoito-suositus 2014).

3.2 Sepelvaltimotaudin prevalenssi

Sepelvaltimotaudin prevalenssi kasvaa molemmilla sukupuolilla iän mukana. Yli 75-vuotiailla miehillä sepelvaltimotautia sairastavien osuus on 26.6%, vastaavan ikäryhmän naisilla osuus on 20.5%. Ikävakioitu osuus 30 vuotta täyttäneillä miehillä on 9.1%, naisilla vastaava lukema on 4.1%. Tulokset pohjautuvat Suomessa itseilmoitetun lääkärin toteaman sai-

rauden esiintyvyyteen vuonna 2011. Vuoteen 2000 verrattuna ikävakioitu osuus sydäninfarktin tai sepelvaltimotaudin ilmoittaneista pieneni miehillä 12%:sta 9%:iin ja naisilla 7%:sta 4%:iin. Sepelvaltimotoimenpiteiden ikävakioitu esiintyvyys sen sijaan kasvoi samalla aikavälillä miehillä yli 60% ja naisilla 190%. Ohitusleikkauksen tai pallolaajennuksen osuus sepelvaltimotautia sairastavilla miehillä oli vuonna 2000 kolme kertaa yleisempää kuin naisilla. Vuonna 2011 sukupuolten välinen ero oli näissä toimenpiteissä enää 60% (Koskinen ym. 2012). Vuoden 2013 lopussa oikeus sepelvaltimotaudin ja siihen liittyvän rasva-aineenvaihdunnan häiriön erityiskorvattaviin lääkkeisiin oli Suomessa 180 932 henkilöllä. Heistä miehiä oli 60% (Stabiili sepelvaltimotauti: Käypä hoito-suositus 2014).

3.3 Sepelvaltimotaudin etiologiset tekijät

Sukurasitus on suuri riskitekijä sekä sepelvaltimotaudissa että sepelvaltimo- ja verisuonitautikuolleisuudessa. Sukurasitteella tarkoitetaan ensimmäisen asteen sukulaisia, alle 55-vuotiaita miehiä tai alle 65-vuotiaita naisia, joilla on ollut sepelvaltimokohtaus tai rintakipu, tai joille on tehty ohitusleikkaus tai pallolaajennus. Tärkeitä riskitekijöitä, joihin yksilö voi vaikuttaa, ovat dyslipidemiat, kohonnut verenpaine, diabetes, vähäinen liikunta, keskivartalolihavuus ja tupakointi. Lisäksi tunnettuja vaaratekijöitä ovat esimerkiksi rasvamaksa, munuaisten vajaatoiminta ja inflammaatiot kuten hampaiden kiinnityskudossairaudet (Stabiili sepelvaltimotauti: Käypä hoito-suositus 2015). Dyslipidemioiden osalta plasman kokonaiskolesterolipitoisuuden ollessa alle 5.0 mmol/l ja Low-Density Lipoproteinin (LDL) ollessa alle 3.0mmol/l saadaan väestötasolla suurimmat terveyttä edistävät lipidiarvot (Dyslipidemiat: Käypä hoito-suositus 2017). Kohonneen verenpaineen vaikutus sepelvaltimotautikuolleisuuteen on merkittävä. Sepelvaltimotautikuolleisuus kaksin- tai jopa kolminkertaistuu systolisen verenpaineen kohotessa 20mmHg sekä diastolisen kohotessa 10mmHg. Lääkkeillä saavutettu systolisen verenpaineen 10mmHg ja diastolisen 5mmHg laskeminen vähensi viidessä vuodessa vakavia sepelvaltimotapahtumia 16%. Isoloituneen kohonneen systolisen verenpaineen lääkehoito vähentää niitä neljässä vuodessa keskimäärin 23% (Kohonnut verenpaine: Käypä hoito-suositus 2014).

Eurooppalaisilla diabeetikoilla sepelvaltimotauti on kolme-viisi kertaa yleisempi ja myös ennusteeltaan huonompi kuin ei-diabeetikoilla. Kuolleisuus sepelvaltimotautiin oli vuosina 2004-2007 insuliinipuutosdiabetesta sairastavilla miehillä yli neljä kertaa ja naisilla melkein kahdeksan kertaa yleisempää kuin koko väestöllä. Tyypin 2 diabetekseen liittyy kiihtynyt ateroskleroosi ja diabeetikoiden kuolinsyistä 85% liittyy sydän- ja verisuonitauteihin (Tyypin

2 diabetes: Käypä hoito-suositus 2018). Viikoittain tapahtuva vähintään 275 kcal kuluttava kestävyysliikunta pienentää sepelvaltimotaudin ilmaantuvuutta. Liikunnan sepelvaltimotaudin vaaraa pienentävä vaikutus saadaan suurelta osin kohtuukuormitteisella liikunnalla kuten reippaalla kävelyllä, mutta sen ehkäisyssä suositellaan sekä kestävyys- että lihasvoimaharjoittelua yleisten liikuntasuositusten mukaisesti (Liikunta: Käypä hoito-suositus 2016). Lihavuus on tärkeä sepelvaltimotaudin riskitekijä ja potilasasiakirjoihin merkitään painoindeksi potilailta, joilla se on yli 30 kg/m². Yli 5% pysyvä painonpudotus on useimmilla riittävä lihavuuteen liittyvien sairauksien hoitoon ja ehkäisemiseen (Lihavuus (aikuiset): Käypä hoito-suositus 2013). Tupakoinnilla on sepelvaltimoiden ateroskleroosia lisäävä vaikutus ja lopettamiseen kannustetaan. Viiden vuoden kuluttua tupakoinnin lopettamisesta siihen liittyvä verisuonisairauksien riski poistuu (Stabiili sepelvaltimotauti: Käypä hoito-suositus 2014).

3.4 Sepelvaltimotaudin patogeneesi

Sepelvaltimotauti on yksi ateroskleroosin muoto, jolloin tauti sijaitsee sydämen sepelvaltimossa eikä esimerkiksi perifeerisissä alaraajavaltimoissa. Ateroskleroosin patogeneesin kannalta olennaista on aterooman muodostuminen. Aterooman syntyminen alkaa, kun kolesterolipartikkeleita diffundoituu verisuonen endoteelin läpi. Kolesterolissa olevat LDL-partikkelit siirtyvät heikosti takaisin verenkiertoon, koska solunulkoiset sähköisesti varautuneet sidekudospoteiinit hidastavat niiden liikkumista. Hidastunut liikkuminen tarjoaa mahdollisuuden LDL:n hapettumiseen. Endoteelin lävitse siirtyy myös monosyyttejä, jotka muuttuvat makrofageiksi. Makrofageissa olevat scavenger-reseptorit tunnistavat hapettuneet LDL-partikkelit, minkä seurauksena makrofagit fagosytoivat ne. LDL-partikkeleita fagosytoineet makrofagit muuttuvat vaahtosyttoplasmisiksi ja prosessin edetessä valtimon lihaskerroksessa olevat sileälihassolut migroituvat intimaan. Intimassa sileälihassolut alkavat proliferoitua tuottaen soluväliainetta, josta muodostuu neointima. Ateroskleroosin kehityksen jatkuessa makrofagit eivät enää kykene käsittelemään tarpeeksi fagosytoimaansa rasvaa ja ne kuolevat. Tällöin niistä syntyy solujäte ja vapautuneet rasvat muodostavat aterooman. Aterooma voi kalsifioitua, ulseroitua, trombosoitua pinnalta tai vuotaa verta sisäisesti, jolloin syntyy komplisoitunutta plakkia. Tämä voi johtaa sepelvaltimon täydelliseen tukkeutumiseen (Mäkinen ym. 2012).

Synnynnäisellä immunitetilla ja adaptiivisella immunitetilla on osoitettu olevan monimutkainen rooli ateroskleroosin kehittymisessä. Hyperkolesterolemia indusoi endoteelisoluissa adheesiomolekyylien ekspressiota, joka mahdollistaa immuunisolujen kiinnittymisen endotee-

lisoluihin ja siirtymisen valtimon intimaan. Neutrofiilit lisäävät kiinnittymistään endoteeliin, mikä lisää reaktiivisten hapettajien vapautumista (reactive oxygen species). Niiden vapautuessa monosyytit ja makrofagit pääsevät infiltroitumaan valtimon seinämän sisälle, mikä edelleen kiihdyttää reaktiivisten hapettajien tuotantoa makrofageissa. Tämä prosessi edistää vaahtosolujen muodostumista. Neutrofiilit erittävät myös pro-inflammatorisia sytokiineja sekä MMP-8:aa ja MMP-9:ää, mikä vahvistaa plakin tulehtumista ja repeämiskäyttä (Miteva ym. 2018). Pro-inflammatoriset sytokiinit laukaisevat C-reaktiivisen proteiinin (CRP) tuotannon nousun maksassa. Sepelvaltimotaudin osalta on näyttöä, että CRP-arvolla saadaan paremmin taudinkulkua ennustavaa tietoa kuin kolesteroliarvoilla. Fibrinogeeni osallistuu leesio muodostukseen ja tromboosiin. Fibrinogeenin määrä on suurentunut ateroskleroosia sairastavilla potilailla ja sen nousu voikin olla sekundaarinen ilmiö. Fibrinogeenin ja CRP:n arvojen kasvu voi heijastaa verenkierron ulkopuolista tulehdusta, joka taas voi voimistaa ateroskleroosia ja sen komplikaatioita (Rafieian-Kopaei ym. 2014).

High-density lipoproteiini -partikkelit estävät LDL:n entsyymattista ja ei-entsyymattista modifikaatiota tulehdusta aiheuttaviksi partikkeleiksi. Normaaliolosuhteissa HDL edistää kolesterolin virtausta kudoksesta estäen sen kerääntymistä intimaan. Ateroskleroosin alkuvaiheessa HDL-partikkelien metabolia, koostumus ja rakenne ovat muuttuneet niin, että ne eivät kykene estämään LDL:n akkumuloitumista. Tämä muutos HDL:ssa lisää epäsuorasti LDL:n ateroogeenisyyttä (Feng ym. 2018).

Sepelvaltimotautikohtaukset voidaan jakaa primaarisiin ja sekundaarisiin. Primaarisen kohtauksen aiheuttaa sepelvaltimon seinämässä tapahtuva ateroomaplakin repeämä tai haavauma, johon liittyy trombin muodostuminen (Sepelvaltimotautikohtaus: epästabiili angina pectoris ja sydäninfarkti ilman ST-nousuja: Käypä hoito-suositus 2014). Sepelvaltimon seinämän ateroomaplakki koostuu rasvaytimeistä ja sidekudoskatosta. Repeämisherkässä plakissa tyypillisiä ominaisuuksia ovat runsas rasvaydin, pieni määrä sileälihassoluja sekä makrofagiensa runsaus ja heikosta kollageenirakenteesta koostuva sidekudoskatto. Plakin repeäminen sepelvaltimon seinämästä on dynaaminen tapahtuma, johon vaikuttaa valtimon paikallinen supistumisherkkyys. Plakin sisällä tapahtuva aktiivinen tulehdusprosessi edesauttaa plakin repeämistä verisuonen seinämästä (Mäkinen ym. 2012).

Sekundaarisella sepelvaltimotautikohtauksella tarkoitetaan tilannetta, jossa kohtauksen on aiheuttanut ulkoinen syy, joka johtaa happivajeeseen sydämessä. Syitä happivajeeseen ovat esimerkiksi nopea rytmihäiriö, hypertensiivinen kriisi tai traumasta johtuva vahva sympatiko-

toninen reaktio. Poiketen primaarista sepelvaltimokohtauksesta, sekundaariseen kohtaukseen ei usein liity plakin repeämää eikä trombin muodostusta. Sekundaarinen kohtaus voi kuitenkin aiheuttaa vaurion sydänlihaksessa (Sepelvaltimotautikohtaus: epästabiili angina pectoris ja sydäninfarkti ilman ST-nousuja: Käypä hoito-suositus 2014).

3.5 Sepelvaltimotaudin hoito

Stabiilin sepelvaltimotaudin lääkkeellinen hoito tähtää potilaan oireiden lievittämiseen, elämänlaadun parantamiseen ja sydänperäisten kuolemien sekä sydäninfarktien ehkäisyyn. Lääkehoito sisältää kaikilla potilailla asetyylisalisyylihapon (ASA) tai ASA:lle allergisilla klopidogreelin, ja statiinin sekä potilaskohtaisesti angiotensiinikonvertaasin estäjän (ACE-estäjä). ASA pienentää sepelvaltimotautipotilaan sydäninfarktin ja kuoleman riskiä. Statiinihoidon on havaittu pienentävän kokonaiskuolleisuutta ja merkittäviä valtimosairautapahtumia. ACE-estäjä tulisi aloittaa potilaille, joilla on hypertensio tai diabetes. Se parantaa stabiilin sepelvaltimotaudin ennustetta potilailla, joilla on vasemman kammion systolinen toimintahäiriö (Stabiili sepelvaltimotauti: Käypä hoito-suositus 2015). Oireiden lievitykseen annetaan kaikille sepelvaltimotautipotilaille tarvittaessa lyhytvaikutteisia nitraatteja lievittämään rintakipua tai ehkäisevästi ennen räsitusta. Pitkävaikutteisia nitraatteja käytetään räsitusrintakivun lievittämiseen ja niiden annostelun tulee olla jaksoittaista toleranssin ehkäisemiseksi. Iskeemisten oireiden pienentämiseen voidaan käyttää beetasalpaajia. Potilaille, joille beetasalpaajat eivät sovi, käytetään sykettä hidastavia kalsiumsalpaajia. Beetasalpaajaan voidaan yhdistää dihydroropyridiini anti-iskeemisenä lääkkeenä tai sitä voidaan käyttää yksinään sepelvaltimotautipotilaan verenpaineen hoidossa (Stabiili sepelvaltimotauti: Käypä hoito-suositus 2015).

Sepelvaltimotaudissa riskitekijöiden hoito parantaa ennustetta ja vähentää lääkityksen tarvetta (Sepelvaltimotautikohtaus: epästabiili angina pectoris ja sydäninfarkti ilman ST-nousuja: Käypä hoito-suositus 2014). Valtimoita kuvataan usein kuvausmetodein, joilla saadaan tietoa verisuonen seinämän rakenteesta ja voidaan tunnistaa mahdolliset plakin kerääntymiskohdat. Kuvantamisesta saatavalla datalla ei voida kuitenkaan eritellä yksittäistä tekijää, jonka avulla voitaisiin ennustaa tulevia tapahtumia (Spacek ym. 2018).

Sydäninfarktissa ilman ST-nousuja sekä epästabiilissa angina pectoriksen hoidon alkuvaiheessa potilas tulee asettaa makuuasentoon ja hänelle annetaan ASA:a yhdistettynä pienimolekyyliseen hepariiniin sekä tarvittaessa nitroja. Kipulääkityksenä käytetään opiaatteja ja kaikille potilaille riippumatta kolesteroliarvoista aloitetaan statiinilääkitys. Kohtauksen potilaalle aiheuttama vaara on tärkeää arvioida alkuvaiheessa. Vaaran arviointi ja sen perusteella päätös

jatkohoidosta tehdään potilaan oireiden ja esitietojen, kliinisen tutkimuksen, EKG-muutosten sekä troponiinimerkkiainetutkimuksen perusteella. Suuren vaaran merkkeinä pidetään pitkitynyttä rintakipua, suurentunutta troponiinipitoisuutta, ST-laskua tai ohimenevää nousua sydänfilmissä, merkittävää rytmihäiriötä ja diabetesta. Suuren vaaran potilaille aloitetaan ADP-estäjälääkitys (adenosiinifosfaattireseptorin salpaaja) ja heidät tulee ohjata varjoainekuvaukseen, jonka perusteella voidaan tarvittaessa suorittaa pallolaajennus tai ohitusleikkaus. Pienen vaaran potilailla rintakipu ei uusiudu seurannassa, troponiinipitoisuus on normaali ja iskemiään viittavia EKG-muutoksia ei havaita. Heidän hoidossaan keskitytään taudin vaaratekijöihin eli kolesteroliarvoihin, verenpaineeseen, diabetekseen ja tupakointiin. Lääkehoidon osalta ASAn ja statiinien käyttöä jatketaan pysyvästi sairaalasta kotiutetuilla potilailla (Sepelvaltimotautikohtaus: epästabili angina pectoris ja sydäninfarkti ilman ST-nousuja: Käypä hoito-suositus 2014).

ST-nousuinfarktia epäiltäessä potilaalta otetaan EKG, joka arvioidaan välittömästi. Potilas asetetaan vuodelepoon monitoriseurantaan ja annetaan ensihoitona ASA:a, nitroja, tarvittaessa lisähappia, kipulääkityksenä opiaatteja sekä avataan perifeerinen suoniyhteys. Ensisijaisena hoitomuotona on pallolaajennus saatavuuden mukaan, johon liitetään ASA, ADP-reseptorin salpaaja ja antikoagulantti. Mikäli välitöntä pallolaajennusta ei ole mahdollista tehdä, potilaalle tehdään liuotushoito joko reteplaaasilla tai tenekteplaaasilla. Liuotushoidon teho määritetään EKG:n ja rintakivun perusteella ja siihen liitetään 3-24 tunnin sisällä liuotushoidon alkamisesta tehty varjoainekuvaukseen. Jatkohoito sairaalasta kotiuttamisen yhteydessä on vastaavanlainen kuin non-STEMI:ssä (ST-nousuinfarkti: Käypä hoito-suositus 2011).

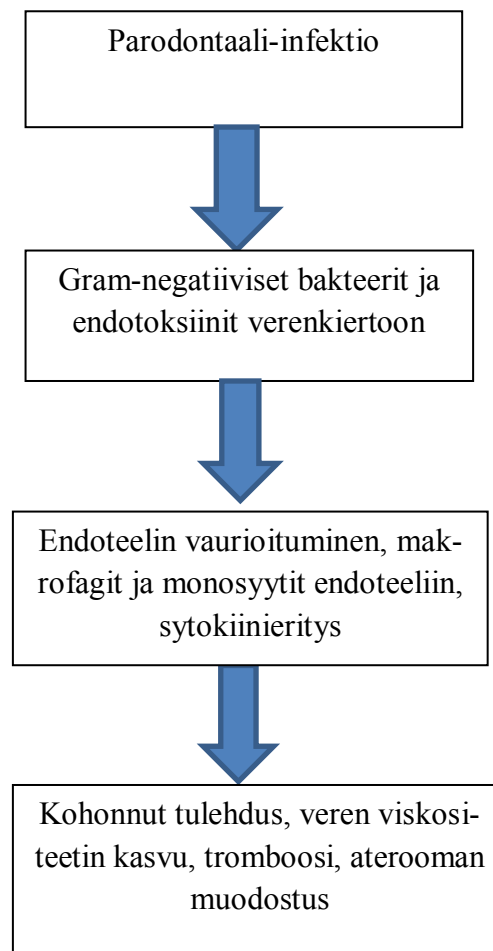
3.6 Sepelvaltimotaudin ennuste

Kuoleman- tai merkittävän sydänkomplikaation vaara on isoimmillaan ensimmäisinä päivinä kohtauksen jälkeen. Kohonnut troponiinipitoisuus suurentaa kuoleman vaaran 3-8-kertaiseksi verrattuna normaaliin troponiiniarvoon. Ennustetta arvioitaessa on syytä muistaa, että potilaat ovat epäyhtenäinen joukkio, joten ennuste vaihtelee paljon. Ruotsalaisessa SWEDEHEART-rekisterissä alle 80-vuotiaiden kuolleisuus oli vuoden kuluttua sydäninfarktista selkeästi suurempi (8.6%) kuin 30 vuorokauden kuluttua sydäninfarktista (3.6%). Ruotsalainen rekisteriselvitys osoittaa, että sydäninfarktiin sairastuneiden kuolleisuus vuoden aikana oli vuosien 2003-2009 välillä yli kaksi kertaa suurempi verrattuna epästabiliin angina pectorikseen sairastuneisiin (Sepelvaltimotautikohtaus: epästabili angina pectoris ja sydäninfarkti ilman ST-nousuja: Käypä hoito-suositus 2015). Tutkimuksessa, joka käsitti 4184 stabiilia sepelvaltimo-

tautia sairastavaa potilasta, havaittiin, että stabiili sepelvaltimotauti itsessään ei lisää kuolemanriskiä tavalliseen väestöön verrattuna, vaan kasvanut kuolemanriski liittyi komplisoiviin tekijöihin, kuten ikään, diabetekseen, alentuneeseen ejektiofraktioon ja revaskularisaatiotoinenpiteisiin (Bauters ym. 2014).

4. PARODONTIITIN ROOLI ATEROOMAN MUODOSTUKSESSA

4.1 Suun bakteerien patogeeninen mekanismi ateroskleroosissa



Kaavio 1. Parodontaali-infektion vaikutus aterooman muodostukseen.

Zengin ryhmään (2016) kokoamassa 17330 osallistujaa käsittäneessä meta-analyysissä havaittiin vahva yhteys parodontiitin ja sepelvaltimotaudin välillä (OR 1.27, 95%CI: 1.14-1.41) (Zeng ym. 2016). Suun bakteerit siirtyvät verenkiertoon tulehtuneen parodontiumin ja hajonneiden verisuonten kautta. Verenkiertoon päästyään bakteerit voivat kulkeutua suun alueelta kauas eri elimiin ja tunkeutua verisuonten endoteeliin, jossa ne aloittavat tulehduksen (Chukkapalli ym. 2017). Parodontiittipotilaalla parodontium toimii invaasiokykyisten gram-

negatiivisten bakteerien endotoksiinien varastona ja sieltä vapautuessaan endotoksiinit vahingoittavat verisuonen endoteeliä. Monosyytit ja makrofagit siirtyvät verisuonen seinämän sisälle tuottaen sytokiineja, mikä lisää tulehdusta ja aterooman muodostumista. Parodontiittipotilaalla havaitaan usein kohonneet firbrinogeeni- ja valkosolupitoisuudet ja huono suuhygienia nostaa myös koagulaatioon vaikuttavan von Willebrandtin tekijän konsentraatiota. Parodontaali-infektio kohottaa veren viskositeettia ja lisää tromboosia, mikä suurentaa verisuontautien riskiä. Jo matala-asteinen bakteremia kykenee aiheuttamaan immunivasteen, joka vaikuttaa koagulaatioon, endoteelin ja verisuonen seinän eheyteen sekä verihiihtaleiden toimintaan altistaen tromboembolisille ja aterogeneettisille tapahtumille. Aggressiivista parodontiittia sairastavilla potilailla on usein herkästi tulehdusvasteen synnyttävä fenotyyppi monosyyteissa ja makrofageissa. Tällaisen fenotyypin omaavat erittävät merkittävästi enemmän tulehdusvälittäjäaineita, altistaen verisuonten endoteelia sekä valtimoiden seinämää tulehdukselle lisäten ateroskleroosin muodostumista (Newman ym. 2014).

4.2. Punaisen kompleksin patogeenien ateroskleroottinen vaikutus hiirikokeissa

4.2.1. *Tannerella forsythia*

Kiihtyneen ateroskleroosin tutkimisessa käytetyimpiä hiirimalleja ovat LDLR^{null} ja ApoE^{null} hiiret. LDLR^{null} hiirissä on inaktivoitu low density lipoproteiini -reseptori, joka on tärkeässä roolissa veren kolesterolin säätelyssä. Ihmisillä LDLR-geenin mutaatio aiheuttaa familiaalisen hyperkolesterolemian. ApoE^{null} hiirillä on apolipoproteiini E inaktivoitu, jonka seurauksena ne muodostavat tehokkaammin ateroksleroottisia plakkia ja leesioita (Chukkapalli ym 2017). Hyperlipidemiasta kärsiville ApoE^{null}-hiirille toteutetussa kokeessa Chukkapalli ryhmiseen tutki *T. forsythia* aiheuttaman kroonisen suuinfektion vaikutuksia tulehdusmerkkiaineen, parodontaali-infektion ja ateroskleroosin riskitekijöiden indusoinnissa. Hiiriä infektoitiin neljä päivää peräkkäin kolmen viikon välein *T. forsythia* sisältävällä liuoksella, 12 viikon päästä puolet infektoiduista hiiristä lopetettiin ja toinen puolisko lopetettiin 24 viikon kuluttua (Chukkapalli ym. 2015).

T. forsythia nosti seerumin IgG ja IgM vasta-ainetasoja verrattuna parodontopatogeenia sisältämättömään verrokkiryhmään. *T. forsythia* sai siis aikaan spesifin immuunivasteen. *T. forsythia* havaittiin kulkeutuvan veren mukana sisäelimiin, kuten sydämeen, aorttaan ja maksaan. Jokaisella 24 viikon jälkeen lopetetulla infektoidulla hiirellä havaittiin *T. forsythia* aortassa. *T. forsythia* lisäsi kolesterolin, triglyseridien, VLDL:n (very low density lipoprotein) sekä LDL:n määrää infektoitujen hiirien veressä. Toisaalta infektoitujen hiirien HDL-tasot kasvoi-

vat samalla, mikä voi selittää infektoidujen yksilöiden vähäisen ateroskleroottisen plakin määrän kasvun. Sen sijaan ateroskleroosin riskitekijänä tunnettujen hapettuneiden LDL-partikkelien konsentraatio veressä oli merkittävästi koholla. *T. forsythia* infektiio lisäsi tulehdusmerkkiaineiden määrää seerumissa ja aiheutti lipidiprofilin muutosta ja näin lisäsi ateroskleroosin riskitekijöitä. Kuitenkaan *T. forsythia* ei yksinään kyennyt lisäämään plakin määrän kasvua aortassa. Onkin syytä muistaa, että parodontopatoogeneille on ominaista polymikrobinen biofilmi, joten *T. forsythia* yhdessä muiden biofilmin bakteerilajien kanssa voi olla patogeenisempi ja altistaa ateroskleroottisen plakin kasvuille (Chukkapalli ym. 2015).

4.2.2. *Trepodema denticola*

T. denticolan aiheuttaman parodontaali-infektion kausaalista yhteyttä ateroskleroosiin tutkittiin hyperlipidemiasta kärsivillä ApoE^{null}-hiirillä (Chukkapalli ym. 2014). *T. denticolan* on osoitettu jo aikaisemmissa tutkimuksissa kykenevän läpäisemään ikenen tukikudokset ja leviämään verisuonten välityksellä sydämeen, sepelvaltimoihin, aorttaan ja kaulavaltimoihin. Se on kykenevä stimuloimaan tulehdusvälittäjäaineiden syntyä suorasti invasoitumalla endoteeliin sekä epäsuorasti lisääntyneen endoteelitulon ja siitä syntyneen tulehdusvasteen avulla (Mattila ym. 1998, review). Kausaalista yhteyttä selvittääkseen Chukkapalli ryhmineen infektoidi 24 hiirtä *T. denticola* liuoksella ja lisäksi käytti verrokkiryhmää, johon ei infektoidu parodontopatoogeenia. Infektointi tapahtui neljänä peräkkäisenä päivänä kolmen viikon välein, ensimmäinen puolisko koehiiristä lopetettiin 12 viikon päästä infektoinnin aloituksesta ja toinen puolisko 24 viikon kuluttua (Chukkapalli ym. 2014).

Tutkimuksen tuloksena havaittiin, että *T. denticolan* aiheuttama infektiio kiihdyttää ateroskleroosia lisäämällä plakin määrää, nostamalla VLDL:n, hapettuneen LDL:n ja kokonaiskolesterolin pitoisuutta veressä. Infektoidujen hiirien seerumin typpioksiditasojen havaittiin laskeeneen verrokkiryhmään verrattuna (Chukkapalli ym. 2014). Parodontiittipotilailla alentuneet seerumin typpioksiditasot voivat johtaa heikentyneeseen endoteelin toimintaan ja sen kautta sepelvaltimotautiin (Higashi ym. 2009). Seerumin sytokiini-analyysi osoitti, että *T. denticola*-infektion seurauksena immuunipuolustus oli 12 viikon kohdalla pääasiassa soluvälitteisestä. Immuunivaste muuttui infektoitumisen kestäessä niin, että 24 viikon kohdalla havaittiin pääosin adaptiivista immuunivastetta. Tämä immuunitasapainon muutos voi aiheuttaa ateroskleroottisen plakin kehittymistä, mikä havaittiinkin 24 viikon kohdalla lopetetuista hiiristä. Artikkelissa pohdittiin, voiko *T. denticolan* aiheuttama tulehdus johtaa proinflammatoristen sytokiinien tuotantoon, mistä seuraisi endoteelisolujen aktivaatio, joka indusoi adheesiomole-

kyylien, sytokiinien, kasvutekijöiden ja vasokonstriktoreiden ylimäärän syntyä. Infektoituneessa aortassa havaittiin ateroskleroosin kehittymiseen altistavaa geeniekspressiota, mikä ilmeni endoteelin dysfunktiona, makrofagien apoptoosin hidastumisena sekä verisuonen sisällihassolujen mitoosin kasvuna. Edellä mainitut aortan alueen muutokset kuuluvat *T. denticola*-infektion aiheuttamaan kasvaneeseen endoteelin leesion muodostumiseen (Chukkapalli ym. 2014).

4.2.3. *Porphyromonas gingivalis*

*P. gingivalis*in genomin DNA on tutkituin parodontopatoogeneista. (Velsko ym. 2014) Elävää *P. gingivalis*-bakteeria on havaittu ihmisen ateroskleroottisessa plakissa eri tutkimusmenetelmillä (Cavrini ym. 2005 Kozarov ym. 2005 Rafferty ym. 2011), joilla on osoitettu sen kykenevän tunkeutumaan, selviytymään ja replikoimaan aterooman plakissa. Velsko ryhmineen tutki *P. gingivalis*in aiheuttaman parodontaali-infektion osuutta ateroskleroottisen plakin kehittämisessä hiirikokeilla. Kaksikymmentäneljä hyperlipidemiasta kärsivää ApoE^{null}-hiirtä infektoitiin *P. gingivalis*-liuoksella, puolet hiiristä lopetettiin 12 viikon kohdalla ja toinen puolisko 24 viikon kuluttua. Infektio suoritettiin neljänä peräkkäisenä päivänä kolmen viikon välein, verokkiryhmää ei infektoitu parodontaalipatogeenilla (Velsko ym. 2014).

Velskon ym. (2014) tutkimus oli ensimmäinen, jossa pystyttiin osoittamaan näkyvää *P. gingivalis*in verisuonten endoteelissä, valtimoiden seinissä ja adventitiassa oraalisesti infektoituilla hiirillä. *P. gingivalis*in havaittiin kykenevän leviämään sisäelimiin aiheuttaen aktiivista infektiota erityisesti aortassa edistäen ateroskleroottisen plakin kehittymistä. Velsko ryhmineen (2014) osoitti ensimmäisenä oraalisen *P. gingivalis*-infektion hiirillä vähentävän typpioksidin määrää verenkierrossa ja lisäävän ateroskleroottisen plakin määrää. *P. gingivalis* inhiboi apoptoosia infektoimissaan soluissa, mikä osaltaan pahentaa endoteelin dysfunktiota. Infektion aiheuttamien muuttuneiden immunologisten prosessien seurauksena typpioksidin vapautuminen vähentyy, mikä aiheuttaa oksidatiivista stressiä edesauttaen ateroskleroosin kehittymistä. T-solujen värväykseen osallistuvien sytokiinien aktivaatio sekä kiihtyi että hidastui infektion aikana. Tämä voisi viitata siihen, että eri T-solujoukkoja saapuu paikalle koko infektion ajan riippuen spesifin T-solujoukon rekrytointiin osallistuvan sytokiinin aktiivisuudesta. Kaksikymmentäneljä viikkoa infektoinnista hiirillä havaittiin alentunutta geeniekspressiota rasvan kuljettamiseen ja metaboliaan vaikuttavissa geneissa aortan alueella. *P. gingivalis*-infektion myötä aterooman muodostukseen osallistuvissa geneissa tapahtuu sisäistä muutosta, mutta yksittäisen lipidimolekyylin osuutta aterooman muodostuksessa ei ole vielä selvitet-

ty. *P. gingivalis*ksen havaittiin hidastavan veren hyytymistä, mikä voi helpottaa sen leviämistä aortan plakissa, jossa fibriinin kerrostuminen on tavallista (Velsko ym. 2014).

4.3. Keskivaiheen kolonisoija *Fusobacterium nucleatum*

Fusobacterium nucleatum on keskivaiheen kolonisoija ikenenalaisessa biofilmissä kooten yhteen muita suun mikrobeja muodostamaan biofilmiä. *F. nucleatum* on avainasemassa myöhäisten kolonisoijien *P. gingivalis*ksen, *T. denticolan* ja *T. forsythian* liittämässä biofilmiin. *P. gingivalis*ta ja *T. denticolaa* esiintyy ientaskussa vain harvoin ilman *F. nucleatumia*. Velsko ryhmineen (2015) teki punaisen kompleksin patogeeneille kuvatun kaltaisen hiirikokeen ApoE^{null}-hiirille. Tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia *F. nucleatum*in aiheuttaman ieninfektion roolia ateroskleroosin syntyyn ja kehittymiseen (Velsko ym. 2015).

Tutkimuksessa havaittiin, että *F. nucleatum* levisi monoinfektiona verenkierrossa, mutta ei yksinään edistänyt ateroskleroosia. Artikkelissa pohdittiin, että synergisesti muiden patogeeneiden kanssa se saattaa kyetä hajottamaan solu-solu-liitoksia vahingoittaen endoteeliä ja mahdollistaen patogeeneiden invaasion endoteeliin siten indusoiden endoteelin dysfunktioita. Seerumin typpimonoksidiarvot, joiden muuttumista pidetään verisuonten endoteelin dysfunktion merkinä, eivät kuitenkaan muuttuneet monoinfektoiduilla hiirillä. *F. nucleatum* lisäsi huomattavasti IgG:n ja IgM:n määrää infektoiduissa hiirissä, ateroskleroottisen plakin määrä ei sen sijaan kasvanut. Pikemminkin voidaan sanoa, että *F. nucleatum*in aiheuttama monoinfektio esti plakin muodostumista verrattuna kontrolliryhmään. Infektoitujen hiirten lipidiprofiilissa kokonaiskolesteroli- ja triglyseridiarvot nousivat, mutta hiirissä ei siitä huolimatta havaittu ateroskleroottisten leesioiden kehittymistä (Velsko ym. 2015).

4.4. Parodontopatogeeneiden polymikrobisen infektion vaikutus ateroskleroosiin hiirikoissa

LDLR^{null}-hiirille tehdyssä tutkimuksessa Chukkapalli ryhmineen pyrki ymmärtämään vaiheittain kolonisoituvan polymikrobisen parodontaali-infektion roolia verisuonen inflammaatiassa, ateroskleroosissa ja ienkudoksen infektoitumisessa. LDLR^{null}-hiiriin infektoitiin anaerobisessa ympäristössä kasvatettuja *F. nucleatumia*, *T. forsythiaa*, *P. gingivalis*ta ja *T. denticolaa*. Verrokkiryhmää ei infektoitu parodontopatogeeneilla kun taas koeryhmälle toteutettiin kahdeksan sykliä kestänyt bakteeri-infektio. Ensimmäiset 12 viikkoa koeryhmässä oleville hiirille annettiin *F. nucleatumia* kolmen viikon välein neljän päivän kuormitus. Seuraavat 12 viikkoa koeryhmän hiiriin istutettiin yhdistelmäluoksena *T. forsythiaa*, *P. gingivalis*ta ja *T. denticolaa* kolmen viikon välein neljä päivää kerrallaan. Pidemmällä infektointiajalla saatiin

luotua kroonisen infektion malli, joka vastaa parhaiten luonnollista parodontaali-infektiota ja sen vaikutusta aterooman muodostukseen osallistuviin elimiin (Chukkapalli ym. 2017).

Hiirikokeen tuloksena huomattiin, että infektoidut parodontopatogeenit kolonisoituvat ientas-kuihin saaden aikaan bakteerispesifit IgG- ja IgM -immuunivasteet kaikille neljälle infektoidulle bakteerille. Infektoidut patogeenit kykenivät leviämään veren mukana sydämeen, maksaan, keuhkoihin ja aorttaan. Näissä elimissä tavattujen parodontopatogeenien esiintyvyys suuruusjärjestyksessä oli *P. gingivalis*, *T. denticola*, *F. nucleatum* ja *T. forsythia*. Huolimatta kolonisoitumisesta valtimosuoniin ja sydämeen, infektio ei lisännyt plakin muodostusta aortassa. Toisaalta LDLR^{null}-hiirten infektointi ei vaikuttanut seerumin kokonaiskolesterolitaseihin, joista varsinkin korkea LDL-tasoa pidetään riskitekijänä ateroskleroottisen plakin muodostumisessa. Infektoitujen LDLR^{null}-hiirten stabiili lipidiprofiili eroaa ApoE^{null}-hiirille tehdystä polymikrobiaalisesta infektoinnista, jossa lipidiprofiili oli selkeästi muuttunut lisäten näin aterooman muodostusta (Chukkapalli ym 2017).

Chukkapalli tutkimusryhmänsä kanssa teki ApoE^{null}-hiirille vastaavanlaisen kokeen, jossa parodontopatogeenit *T. forsythia*, *P. gingivalis*, *T. denticola* ja *F. nucleatum* infektoitiin yhdistelmäluoksena 24 hiireen. Osa hiiristä lopetettiin 12 viikon päästä ja loput 24 viikon päästä, lopetetuilta hiiriltä otettiin talteen niiden seerumi, leuat ja sisäelimet. Ateroomaplakkialueet ja intiman paksuus tutkittiin hiiriltä 12 viikon ja 24 viikon infektoajan jälkeen. Verrattuna infektoimattomaan verrokkiryhmään, 12 viikkoa infektoituneina olleilla hiirillä oli suurempia plakin peittämiä alueita, ero ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevä. Kaksikymmentäneljä viikkoa infektoituneena olleilla hiirillä sen sijaan oli selkeästi enemmän plakin peittämiä alueita verrokkiryhmään ja 12 viikkoa infektoituneena olleisiin hiiriin verrattuna. Pidempään infektoituneena olleella hiiriryhmällä havaittiin lisäksi kasvanut CD3+ T-solujen määrä inti-massa. Seerumin lipidiprofiili muuttui infektoituneilla hiirillä kokonaiskolesterolin ja triglyseridien konsentraation kasvaessa, mikä lisää taipumusta ateroskleroosin muodostumiseen. Kylomikroni- ja LDL-partikkelien määrän huomattava nousu osoitti infektion muuttavan lipidiprofiilia aterogeenisempaan suuntaan. Tähän viittaa myös hapettuneiden LDL-partikkeleiden konsentraation nousu infektoituneilla hiirillä. Huomatut muutokset seerumin lipidiprofiilissa infektoituneilla hiirillä voivat osoittaa, että parodontaali-infektio johtaa dyslipidemiaan ja endoteelin toiminnan häiriintymiseen, mikä taasen altistaa plakin muodostukselle aortassa (Chukkapalli ym. 2015).

4.5. *Porphyromonas gingivalis*ksen, *Treponema denticolan* ja *Fusobacterium nucleatum*in vaikutusten eroavaisuudet infektiossa hiirikokeissa

Chukkapallin (2014, 2015) ja Velskon (2014) tutkimukset osoittavat selkeästi kohonnutta ateroskleroosia ApoE^{null}-hiirillä, kun niitä infektoidaan *P. gingivalis*ksella ja *T. denticolalla* sekä polybakteeristen infektioiden seurauksena. Monoinfektiona *P. gingivalis* ja *T. denticola* laskivat seerumin typpimonoksidipitoisuuksia, minkä on ajateltu liittyvän ateroskleroottisen leesio alkuvaiheeseen. Näiden patogeenien monoinfektiot myös lisäsivät ateroskleroottisen plakin kertymistä. *F. nucleatum*-infektiossa typpimonoksidipitoisuudet eivät muuttuneet, eikä plakkia muodostunut. Geeniekspression säätelyssä *P. gingivalis*ksen ja *T. denticola*an verrattuna *F. nucleatum*illa oli ekstrasellulaarimatriksin- ja soluadheesion molekyylejä enemmän alas säädeltyinä, mikä inhiboi tulehdussolujen infiltraatiota aorttaan. Tämä voisi osaltaan selittää, miksi *F. nucleatum*in aiheuttama infektio ei lisää ateroskleroottisen plakin muodostumista. *P. gingivalis*ksessa ja *T. denticolassa* havaittiin 24 viikon kohdalla kohonneet seerumin IL-17 pitoisuudet, jotka viittaavat T-soluvälitteiseen immuunivasteeseen. *F. nucleatum*issa ei havaittu tätä tulehdusvälittäjäainetta, jonka oletetaan liittyvän ateroskleroottisen leesio kehittymiseen (Velsko ym 2015).

SerpinB2 (plasminogen activator inhibitor-2) on kudostuholta suojeleva proteiini, jota tavaataan tulehtuneen parodontiumin ientaskunesteessä. SerpinE1 (endothelial plasminogen activator inhibitor) on tulehdusta vähentävä proteiini, joka edistää makrofagien kulkeutumista pois tulehdusalueilta. *F. nucleatum*illa ja *T. denticolalla* infektoidujen ApoE^{null}-hiirten aortoissa havaittiin kasvaneet serpinB2- ja serpin E1-ekspressiot. *P. gingivalis*ksella ei sen sijaan havaittu nousua näiden proteiinien esiintymisessä. Kun makrofagien määrää tutkittiin infektoiduilla hiirillä, huomattiin *P. gingivalis*ksen infektiioon liittyen huomattavasti kasvanut makrofagien määrä aortassa 24 viikon mittauksessa verrattuna 12 viikon kohdalla tehtyyn mittaukseen. Sen sijaan *F. nucleatum*illa havaittiin vähemmän makrofageja aortan kudoksissa 24 viikon mittauksessa kuin 12 viikon tarkastelussa. *T. denticolalla* serpinE1 ei vaikuttanut makrofagien määrään aortan kudoksissa, mutta *T. denticolan* fibrinogeenin ekspresio *F. nucleatum*iin verrattuna oli huomattavasti vähemmän alas säädeltyä. Tämä lisää fibriinin kertymistä, joka voi lisätä makrofagien kertymistä paikalle (Velsko ym. 2015).

4.6. Parodontiitti ateroskleroosin riskitekijänä ihmisellä

Epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet ateroskleroosin ja parodontiitin välillä olevan yhteyttä. Mahalakshmi ryhmineen (2017) pyrki määrittämään kahdeksan anaerobisen parodontaalipatogeenin läsnäolon ja virulenssigeenit sepelvaltimotautia sairastavien potilaiden ateroomaplakissa ja subgingivaalisessa plakissa. Tutkimus toteutettiin keräämällä 65 sepelvaltimotautipotilaalta subgingivaalista- ja ateroomaplakkia. Näytteet tutkittiin polymeraasiketjureaktiolla ja ne, joissa esiintyi *P. gingivalis*, *T. denticolaa* ja *T. forsythiaa* seulottiin virulenssigeenien osalta. Verrokkiryhmäksi valittiin kroonista parodontiittia ilman systeemistä sairautta sairastavia sekä terveitä yksilöitä sisältävä ryhmä. Tutkimuksen tuloksena ateroskleroottisilla potilailla havaittiin yhtäaikaaisesti yhdeksän eri parodontopatogeenia subgingivaalisessa ja ateroomaplakissa. Kroonisen parodontiitin potilailla ilman systeemistä sairautta havaittiin näistä parodontopatogeenista neljää yhtäaikaisesti subgingivaalisessa plakissa. Terveellä ryhmällä parodontaalibakteereja ei tavattu lainkaan subgingivaalisessa plakissa eikä ateroomaplakissa. Selkeä esiintyvyysero ryhmien välillä parodontopatogeenien määrässä korreloi voimakkaasti bakteerien osuuteen ateroskleroosissa (Mahalakshmi ym. 2017).

4.7. Parodontiitti sepelvaltimotaudin riskitekijänä ihmisellä

Janket työtovereineen (2003, 2004) havaitsi, että sydäninfarktin saaneilla tai sepelvaltimotautia sairastavilla oli merkittävästi huonompi suunterveys kuin verrokkiryhmällä. Yhteys huonon suunterveyden ja sydäninfarktin välillä oli riippumaton muista tunnetuista riskitekijöistä. Sepelvaltimoiden aterooman muodostumisella ja hampaiston sairauksien vakavuusasteella havaittiin merkittävä korrelaatio (Janket ym. 2003,2004). Kansallisessa aikuisille tehdyssä seurantatutkimuksessa (DeStefano ym 1993) parodontiittia sairastavilla potilailla oli 25% suurempi riski sepelvaltimotaudille verrattuna terveisiin. Nuoremmilla 25-49-vuotiailla miehillä parodontiitti kasvatti sepelvaltimotaudin riskiä 70% (DeStefano ym 1993). Kahdeksantoista vuotta kestäneessä 1147 miestä käsittäneessä seurantatutkimuksessa yli 20% alveoliluuta menettäneillä oli 50% kasvanut riski sepelvaltimotautiin verrattuna 20% tai vähemmän alveoliluuta menettäneisiin (Beck ym. 1996). Kirurgisessa ateroomaplakin poistossa (endarterektomia) on havaittu yli puolessa potilaiden leesioista parodontiumin patogeenieja, useissa ateroomissa jopa useita patogeenilajeja (Chiu B ym. 1999).

Meta-analyysissa, jossa tutkittiin parodontiitin osuutta riskitekijänä tuleviin sydän- ja verisuonitapahtumiin, parodontiitti lisäsi riskiä 19% (Janket ym. 2003). Xu ryhmineen (2017) teki 129 630 henkilöä käsittäneen meta-analyysin parodontiitin yhteydestä sydäninfarktiin.

Meta-analyysin tuloksena havaittiin parodontiittipotilailla olevan noin kaksinkertainen riski sydäninfarktiin terveisiin verrattuna. Yhteys parodontiitin ja kohonneen sydäninfarktirisikin välillä oli tilastollisesti merkitsevä, mutta lisätutkimuksia tarvitaan johtuen potilasjoukon heterogeenisyydestä. (Xu ym. 2017).

5. PARODONTIITIN HOIDON VAIKUTUS ATEROOMAAN

5.1. Hoidon vaikutus CRP ja IL-6 arvoihin

Ei-kirurgisen parodontaali-infektion hoidon lyhytaikaista vaikutusta tutkittiin parodontologian ja implantologian osastolla Intiassa hammaslääketieteellisessä tiedekunnassa. Tutkimukseen osallistui 25 vakavasta kroonisesta parodontiitista kärsivää 30-60-vuotiasta potilasta, joilla ei ollut muita yleissairauksia. Verrokkiryhmään valittiin 20 parodontiumiltaan tervettä potilasta, joiden taustat tutkittiin mahdollisten tutkimustuloksia sekoittavien tekijöiden, kuten tupakoinnin ja lääkitysten osalta. Testiryhmälle tehtiin supra- ja subgingivaalisen hammaskiven puhdistus sekä juurenpintojen kuntoutus. Lisäksi ientaskuihin laitettiin klooriheksidiinigeeliä ja potilaita ohjeistettiin huuhtelemaan suu klooriheksidiiniliuoksella kahdesti päivässä kahden viikon ajan. Ensimmäinen kontrolli tehtiin kahden viikon päästä hoidosta ja toinen kontrolli kahden kuukauden kuluttua, jolloin potilailta otettiin verinäytteet CRP- ja IL-6-tasojen analysointia varten. Kontrolliryhmän IL-6 arvot olivat keskimäärin 6.12pg/ml, testiryhmällä hoidon alussa IL-6:n määrä oli keskiarvoltaan 13.85mg/ml. Kaksi kuukautta hoidosta testiryhmän arvot olivat laskeneet keskimäärin arvoon 5.99mg/ml. Hoidon jälkeiset alentuneet IL-6-arvot ovat yhtenevät aikaisempien tutkimusten kanssa, joissa parodontiittipotilailla on havaittu kohonneet IL-6-konsentraatiot, jotka ovat laskeneet hoidon jälkeen. Hoidon jälkeiset nopeasti alentuneet arvot voivat selittyä IL-6:n lyhyellä puoliintumisajalla plasmassa (George ym. 2013).

George ym. (2013) tutkimuksessa HsCRP (high-sensitive CRP) oli kontrolliryhmällä keskimäärin 0.240mg/dl ja testiryhmällä ennen hoidon aloitusta 0.575mg/dl. Kaksi kuukautta hoidosta HsCRP arvot laskivat testiryhmällä 0.10mg/ml ollen hoidon loputtua 0.47mg/ml. HsCRP:n vähentyminen hoidon vaikutuksesta ei ollut tilastollisesti merkitsevä (George ym. 2013). Yamazaki ryhmineen (Yamazaki ym. 2005) sai vastaavanlaisia tuloksia Japanissa tehdyssä tutkimuksessa: HsCRP-tasot ennen ja jälkeen terapian eivät saavuttaneet tilastollisesti merkitsevää eroa (Yamazaki ym. 2005). Toisaalta D'Aiuton ryhmineen (D'Aiuto ym. 2004)

teki 94 henkilölle ei-kirurgista parodontaalihoitoa, jonka seurauksena havaittiin merkittävää CRP-tasojen laskua kahden ja kuuden kuukauden kuluttua hoidon aloituksesta (D'Aiuto ym. 2004). Samansuuntaisia tuloksia sai Tonetti ryhmineen (2007); 6kk intensiivisen parodontaalihoiton tai tavallisen ei- kirurgisen hoidon jälkeen CRP-tasot laskivat molemmissa hoitoryhmissä (Tonetti ym. 2007). Moura ryhmineen (2010) totesi review-artikkelissaan parodontaali-infektion hoidon alentavan CRP-arvoja 0.50mg/ml pohjautuen yhdeksään eri tutkimukseen (Moura ym. 2010). Demmer ryhmineen (2013) toteaa 20 tutkimusta käsittäneessä review-artikkelissaan anti-infektiivisen parodontiitin hoidon aiheuttavan keskimäärin 0.37mg/ml CRP-arvon laskun hoitamattomaan kontrolliryhmään verrattuna. Anti-infektiivinen hoito yhdistettynä antibioottilääkitykseen laski CRP-arvoa 0.75mg/ml kontrolliryhmään verrattuna (Demmer ym. 2013).

5.2 Hoidon vaikutus endoteelifunktioon

Endoteelin dysfunktio ilmenee aikaisessa vaiheessa valtimotautien patogeneesissa. Ateroskleroosin kliinisessä vaiheessa endoteelin dysfunktio liitetään haitalliseen prognoosiin. Tonetti ryhmineen (2007) teki 120 vakavasta parodontiitista kärsivälle potilaalle kuusi kuukautta kestäneen kokeen, jossa tutkittiin hoidon vaikutusta endoteelifunktioon. Ryhmä jaettiin kahteen osaan, 61 potilasta sisältävään intensiivihoidon ryhmään ja 59 potilasta sisältävään perushoidon saavaan kontrolliryhmään. Kontrolliryhmän perushoitoon kuului supragingivaalinen mekaaninen hammaskiven puhdistus, intensiiviryhmä sai tämän lisäksi subgingivaalisen plakin ja hammaskiven puhdistuksen ja juuren pintojen kuntoutuksen. Systemistä sairautta sairastavat tai muuten tuloksia sekoittavia tekijöitä omaavat jätettiin tutkimusten ulkopuolelle. Lisäksi hampaat, joita ei voitu enää pelastaa hoidolla, otettiin pois. Potilaille tehtiin FMD-testi (flow-mediated dilatation) eli mitattiin olkavarren valtimoiden verenvirtausta ja niiden laajenemiskykyä ultraäänellä, mikä kuvastaa endoteelin toimintaa. Näytteet otettiin 1, 7, 30, 60 ja 180 päivää hoidon jälkeen (Tonetti ym. 2007).

Tutkimustuloksena huomattiin, että paikallinen intensiivinen mekaaninen parodontiitin hoito ilman systeemisiä lääkkeitä aiheutti lyhytaikaisen akuutin systeemisen tulehdusvasteen ja hetkellisen häiriön endoteelifunktiossa. Kaksikymmentäneljä tuntia hoidosta intensiivihoidoa saaneella ryhmällä oli kontrolliryhmään verrattuna pienempi FMD, kahden kuukauden kohdalla intensiivishoitoryhmän FMD oli kontrolliryhmää suurempi. Kuitenkin puoli vuotta hoidosta intensiivistä hoitoa saaneella ryhmällä oli kontrolliryhmään verrattuna parodontaali-infektion vakavuus alentunut ja merkittävästi korkeampi FMD ja parempi endoteelifunktio.

Lisäksi havaittiin, että endoteelifunktion parantuminen oli yhteydessä vähentyneeseen parodontaalileesioiden määrään, joka taasen oli yhteydessä vähentyneeseen ienverenvuotoon suussa (Tonetti ym. 2007). Samanlaisia tuloksia parodontaali-infektion hoidon vaikutuksesta endoteelifunktioon raportoi D`Aiuto ryhmineen (2013) review-artikkelissaan. He havaitsivat parodontaali-infektion hoidon aiheuttavan lyhytaikaisen tulehdusvasteen, jota seuraa systeemisen inflammaation lasku ja endoteelifunktion parantuminen (D`Aiuto ym.2013).

Rubio ryhmineen (2016) tutki ACE-estäjän vaikutusta korkeasta verenpaineesta kärsivälle parodontiittia sairastavalle potilasryhmälle. Tutkimus suoritettiin jakamalla saman vakavuusasteen parodontiittia sairastavat kahteen ryhmään, joista toisessa ryhmässä oli kohonnutta verenpainetta sairastavia. Molemmille ryhmille suoritettiin intensiivinen parodontaalihoito kyrettien ja ultraäänien avulla antibioottiprofylaksiassa. Kohonneesta verenpaineesta kärsiville annettiin lisäksi kokeen ajan kaksi kertaa päivässä ACE-estäjää. ACE-estäjää käyttävillä oli 24 tuntia hoidon jälkeen merkittävästi parempi endoteelifunktio verrattuna kontrolliryhmään. Endoteelifunktio parani sekä ACE-estäjää käyttävällä että kontrolliryhmällä jo 15 päivän kulluttua intensiivisestä parodontaalihoitosta (Rubio ym. 2016). Onnistunut hammaskivenpoisto ja juurenpinnan kuntoutus vähentävät parodontaalitulehdusta, joka taasen edistää verisuonten terveyttä. Endoteelifunktio palautuukin ajan myötä parodontaali-infektion hoidon jälkeen normaaliksi. Voidaan siis olettaa, että onnistunut parodontaalitulehduksen hoito edistää endoteelin terveyttä (Carranza ym. 2014).

5.3. Hoidon vaikutus verenpaineeseen

Parodontiitin vakavuuden ja jäljellä olevien hampaiden määrän on osoitettu olevan yhteydessä sydäninfarktiin ja kohonneeseen verenpaineeseen tutkimuksessa, joka käsitti 4254 henkilöä (Holmlund A ym. 2006). Vidal ym. (2013) tutki ei-kirurgisen parodontaalihoiton vaikutusta verenpaineeseen 26:lla vaikeahoitoista verenpainetautia ja kroonista parodontiittia sairastavalla potilaalla. Systolinen ja diastolinen verenpaine mitattiin ennen hoidon aloitusta, kolmen kuukauden kohdalla hoidon alkamisesta sekä kuuden kuukauden kuluttua hoidosta. Hoidon havaittiin merkittävästi vähentävän sydän- ja verisuonitaudin riskitekijöitä. Systolinen verenpaine laski keskimäärin 12.5mmHg ja diastolinen paine 10mmHg (Vidal ym. 2013).

Zhou ryhmineen (2017) tutki parodontiitin hoidon vaikutusta potilailla, joilla oli alttius korkeaan verenpaineeseen. Potilaat jaettiin parodontiitin hoidon suhteen intensiivistä hoitoa saaviin sekä kontrolliryhmään. Intensiivistä hoitoa saava ryhmä koostui 48 potilaasta, jotka saivat hoitoa neljän peräkkäisen viikon ajan. Heidän verenpaineensa määritettiin hoidon alussa,

kuukauden, kolmen kuukauden ja puolen vuoden jälkeen hoidosta. Kuusi kuukautta hoidosta intensiivihoidosta saaneen ryhmän systolinen verenpaine oli laskenut keskimäärin 12.57mmHg ja diastolinen paine 9.65mmHg kontrolliryhmän vastaaviin arvoihin verrattuna. Laskenut verenpaine oli yhteydessä myös ientaskujen syvyyden pienentymiseen. Tutkimuksen perusteella intensiivinen parodontiitin hoito ilman verenpainetta laskevaa lääkitystä on tehokas hoitokeino verenpaineen alentamiseen henkilöillä, joilla on alttiutta kohonneeseen verenpaineeseen sekä todettu parodontiitti (Zhou ym. 2017).

Parodontiitin hoidolla ei ole kaikissa tutkimuksissa todettu selkeää hyötyä verenpaineeseen. Esimerkiksi D`Aiuto ryhmineen (2013) tutki laajassa review-artikkelissa parodontiitin hoidon vaikutusta verenpaineeseen ja totesi, että todisteita hoidon vaikutuksesta verenpaineeseen on vain rajoitetusti (D`Aiuto ym. 2013).

5.4. Hoidon vaikutus rasva-arvoihin

Intialaisessa tutkimuksessa tutkittiin ei-kirurgisen parodontaaliterapian vaikutusta kroonista parodontiittia sairastavien rasva-arvoihin. Tutkimukseen osallistui 50 potilasta, joista 27 oli miehiä ja 23 naisia. Potilasaineistossa oli huomioitu mahdollisesti rasva-arvoja muokkaavat elämäntavat ja sairaudet jättämällä tällainen potilasaineisto pois. Potilaiden seerumista mitattiin kokonaiskolesteroli-, LDL-, HDL-, VLDL- ja triglyseridiarvot ennen hammaskivenpoistoa ja juurenpintojen kuntoutusta sekä kolme kuukautta toimenpiteen jälkeen. Seerumin rasva-arvojen keskiarvot olivat ennen hoitoa: kokonaiskolesteroli 163.39mg/dL, LDL 111.79mg/dL, VLDL 24.76mg/dL, HDL 37.79mg/dL ja triglyseridit 141.86mg/dL. Kolme kuukautta hoidosta vastaavat arvot olivat: kokonaiskolesteroli 138.07mg/dL, LDL 93.83mg/dL, VLDL 23.61mg/dL, HDL 39.92mg/dL ja triglyseridit 139.62mg/dL. Tutkimus osoitti ei-kirurgisen parodontaaliterapian aiheuttavan merkittäviä positiivisia muutoksia edellä mainituissa rasva-arvoissa. Kuitenkin lisää pitkäaikaistutkimuksia tarvitaan, jotta nähdään, kuinka parodontaalitaskujen parantuminen vaikuttaa kroonista parodontiittia sairastavien lipidiprofiiliin ja sen kautta estää systeemisiä kohonneiden rasva-arvojen aiheuttamia komplikaatioita (Thombre ym. 2011).

Vastaavanlaisiin tuloksiin pääsivät Fu tutkimusryhmineen (2016) tutkimuksessa, jossa 109 kroonista parodontiittia ja hyperlipidemiaa sairastavaa jaettiin 55 ja 54 henkilön ryhmiin. Suuremmalle ryhmälle tehtiin supragingivaalinen hammaskiven poisto ja hammaspinnan puhdistus. Toiselle ryhmälle tehtiin koko suun käsittävä biofilmin ja plakin poisto, juurenpintojen kuntoutus sekä subgingivaalisen plakin ja hammaskiven poisto. Seerumin rasva-arvoista mi-

tattiin kokonaiskolesteroli, triglyseridiarvot, LDL-arvot sekä HDL-arvot kahden ja kuuden kuukauden kuluttua hoidosta. Ryhmässä, joka sai kokonaisvaltaisemman parodontaali-infektion hoidon, havaittiin triglyseridiarvojen olevan merkittävästi alemmat sekä kahden että kuuden kuukauden kuluttua hoidosta verrattuna suppeamman hoidon ryhmään. Vastaavasti intensiivisemmän hoidon ryhmässä HDL-arvot olivat huomattavasti korkeammat sekä kahden että kuuden kuukauden kohdalla suppean hoidon ryhmään verrattuna. Tutkimuksessa havaittiin intensiivisen parodontaaliterapian parantavan seerumin lipidiprofilia kroonista parodontiittiä ja hyperlipidemiaa sairastavilla potilailla (Fu ym. 2016). D’Aiuto ryhmineen (2013) tutki laajassa review-artikkelissa hoidon vaikutusta rasva-arvoihin ja huomasi tutkimusten tulosten välillä suurta vaihtuvuutta. Tuloksia tulkitessa tulisikin ottaa huomioon sekoittavien tekijöiden kuten iän, sukupuolen, tupakoinnin, yleisterveyden, lääkitysten ja parodontiitin vakavuuden vaikutus tutkimustuloksiin. (D’Aiuto ym. 2013).

6. POHDINTA

Parodontiitin on osoitettu selkeästi olevan yksi aterooman muodostamista vauhdittavista tekijöistä. Sekä parodontiitti että sepelvaltimotauti ovat länsimaisessa väestössä esiintyvyydeltään yleisiä ja niiden prevalenssi kasvaa iän myötä. Parodontiitin hoidosta on julkaistu runsaasti tutkimustietoa samoin kuin aterooman kehityksestä ja sepelvaltimotaudista. Molempia sairauksia voidaan pitää erityisesti Suomessa kansansairauksina ja niiden hoito on kehittyntä ja tuloksellista.

Potilaan kannalta näkisin tärkeäksi yksinkertaistetun tiedon tarjoamisen parodontiitin ja ateroskleroosin välisestä yhteydestä. Potilaan valistamista parodontiitin ja sydänsairauksien yhteydestä voidaan käyttää yhtenä hyvänä työkaluna potilaan kotihoidon motivointiin. Hyvä kotihoitoon sitoutuminen on parodontiitin paranemisen kannalta olennaista. Hyvä suuhygienia toimii ennaltaehkäisevänä hoitona parodontiittiin ja sen kautta myös yleissairauksiin.

Terveydenhuollon ammattilaisten parissa olisi tärkeää saavuttaa hyvä asenneilmapiiri ja tietoisuus suun terveyden merkityksestä potilaan yleisterveyteen. Parodontiitin prevalenssin voidaan tulevaisuudessa ajatella kasvavan, kun elinikä kasvaa ja ikääntyneet säilyttävät omat luonnolliset hampaansa yhä useammin. Länsimaiset ruokatottumukset ja elämäntavat yhdistettynä erityisesti suomalaisten alttiuteen sairastua sydän- ja verisuonitauteihin ennustavat niiden olevan myös tulevaisuudessa merkittävä osa suomalaista tautikirjoa. Sen vuoksi mo-

niammatillinen yhteistyö terveydenhuollon eri osa-alueiden välillä tulisi olla tulevaisuudessa nykyistä tiiviimpää ja erityisesti yleissairauksia hoitavilla terveydenhuollon ammattihenkilöillä tulisi olla laaja tieto hampaiston kiinnityskudosten sairauksien vaikutuksista potilaan elimistöön.

Sekä parodontiitin että sepelvaltimotaudin etiologiasta tunnetaan jo useita riski- ja komplisoivia tekijöitä. Lisää tutkimuksia tarvitaan erityisesti mekanismeista, joilla parodontiitti edesauttaa ateroskleroosin muodostumista ja siitä, miten parodontiitin hoito vaikuttaa verisuonien terveyteen. Tutkimustieto edesauttaisi parodontiitin ja sepelvaltimotaudin hoitoa, mutta näkisin sillä olevan merkittävän roolin myös potilaan omahoidon motivoinnissa, terveydenhuollon ammattihenkilöiden tietoisuuden ja asenteiden parantamisessa sekä erityisesti suun sairauksien ja kardiovaskulaarisairauksien preventiossa. Ennaltaehkäisevä hoito on sekä potilaan että myös ammattihenkilöstön kannalta halvinta ja parasta hoitoa. Ihanteellista olisivat säännölliset hammaslääkäritarkastukset, joissa tarkastetaan potilaan parodontiumin tila ja selvitetään kotihoitotottumukset sekä lisätään potilaan tietoisuutta suun terveyden edistämisen tärkeydestä. Jokainen hammaslääkäri voi arkityössään osallistua tämän tavoitteen saavuttamiseen.

Yhteenvetona voidaan todeta, että säännölliset parodontiumin tarkastukset, potilaan motivointi hyvään suuhygieniaan ja tupakoimattomuuteen, parodontiitin varhainen toteaminen, parodontiumin hygieniavaiheen hoito ja säännöllinen parodontiumin ylläpitohoito ovat keskeisiä potilaan suun terveyden ja kardiovaskulaariterveyden ylläpitämisessä.

LÄHDELUETTELO

- Bauters C, Deneve M, Tricot O, Meurice T & Lamblin N. (2014). Prognosis of Patients With Stable Coronary Artery Disease (from the CORONOR Study). *The American Journal of Cardiology*. 113(7): 1142-1145.
- Chiu B. (1999). Multiple infections in carotid atherosclerotic plaques. *American heart journal*. 138: 534-6.
- Chukkapalli SS, Easwaran M, Rivera-Kweh MF, Velsko IM, Ambadapadi S, Dai J ym. (2017). Sequential colonization of periodontal pathogens in induction of periodontal disease and atherosclerosis in LDLRnull mice. *Pathogens and disease*. 75(1).
- Bauters C, Deneve M, Tricot O, Meurice T & Lamblin N. (2014). Prognosis of Patients With Stable Coronary Artery Disease (from the CORONOR Study). *The American Journal of Cardiology*. 113(7): 1142-1145.
- Beck J, Garcia R, Heiss G, Vokonas PS & Offenbacher S. (1996). Periodontal disease and cardiovascular disease. *Journal of Periodontology*. 67: 1223-1137.
- Cavrini F, Sambri V, Moter A, Servidio D, Marangoni A, Montebugnoli ym. (2005). Molecular detection of *Treponema denticola* and *Porphyromonas gingivalis* in carotid and aortic atheromatous plaques by FISH: report of two cases. *Journal of Medical Microbiology*. 54: 93-96.
- Chukkapalli SS, Rivera MF, Velsko IM, Lee JY, Chen, H, Zheng D ym. (2014). Invasion of Oral and Aortic Tissues by Oral Spirochete *Treponema denticola* in ApoE^{-/-} Mice Causally Links Periodontal Disease and Atherosclerosis. *Infection and Immunity*. 82(5): 1959-1967.
- Chukkapalli SS, Rivera-Kweh MF, Velsko IM, Chen H, Zheng D, Bhattacharyya I ym. (2015). Chronic oral infection with major periodontal bacteria *Tannerella forsythia* modulates systemic atherosclerosis risk factors and inflammatory markers. *Pathogens and Disease*. 73(3).
- Chukkapalli SS, Velsko IM, Rivera-Kweh MF, Zheng D, Lucas AR & Kesavalu L (2015). Polymicrobial Oral Infection with Four Periodontal Bacteria Orchestrates a Distinct Inflammatory Response and Atherosclerosis in ApoE^{null} Mice. *PLoS ONE*. 10(11).
- D'Aiuto F, Orlandi M & Gunsolley JC (2013). Evidence that periodontal treatment improves biomarkers and CVD outcomes. *Journal of clinical periodontology*. 40(14):85-105.
- D'Aiuto F, Ready D & Tonetti MS (2004). Periodontal disease and C-reactive protein-associated cardiovascular risk. *Journal of periodontal research*. 39(4): 236-41.
- Demmer RT, Trinquart L, Zuk A, Fu BC, Blomkvist J, Michalowicz BS ym. (2013). The influence of anti-infective periodontal treatment on C-reactive protein: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PloS One*. 14:8(10)
- DeStefano F, Andra RF, Kahn HS, Williamson DF & Russel CM. (1993). Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *British Medical Journal*. 306(6879): 688-691.
- Dyslipidemia: Käypä hoito-suositus (2017). Käypä hoito. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim ja Suomen Sisätautilääkärin Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2017 (julkaistu 18.12.2017). Saatavilla internetissä: <http://www.kaypahoito.fi>. Luettu 12.6.2018

- Eke P, Dye B, Wei L, Slade G, Thornton-Evans G, Borgnakke W ym. (2015). Update on Prevalence of Periodontitis in Adults in the United States: NHANES 2009 – 2012. *Journal of periodontology*. 86(5): 611-622.
- Feng M, Rached F, Kontush A & Chapman MJ. (2018). Impact of Lipoproteins on Atherobiology: Emerging Insights. *Cardiology Clinics*. 36(2): 193-201.
- Fu YW, Li XX, Gong YQ & Yang Y. (2016). Effects of periodontal therapy on serum lipid profile and proinflammatory cytokines in patients with hyperlipidemia: a randomized controlled trial. *Clinical oral investigations*. 20(6): 1263-9.
- George AK & Janam P. (2013). The short-term effects of non-surgical periodontal therapy on the circulating levels of interleukin-6 and C-reactive protein in patients with chronic periodontitis. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 17(1):36-41.
- Higashi Y, Noma K, Yoshizumi M. & Kihara Y (2009). Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Circulation journal*. 73(3): 411-418.
- Holmlund A, Holm G & Lind L (2006). Severity of periodontal disease and number of remaining teeth are related to the prevalence of myocardial infarction and hypertension in a study based on 4,254 subjects. *Journal of periodontology*. 77(7): 1173-8.
- Janket S, Baird AE, Chuang SK & Jones JA. (2003). Meta-analysis of periodontal disease and risk of coronary heart disease and stroke. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, and endodontics*. 95(5): 559-69.
- Janket SJ, Qvanstrom M, Meurman JH, Baird AE, Nuutinen P & Jones JA (2004). Asymptomatic dental score and prevalent coronary heart disease. *Circulation*. 109: 1095-1100
- Kassebaum NJ, Bernabé E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJL & Marcenes W. (2014). Global Burden of Severe Periodontitis in 1990-2010: A Systematic Review and Meta-regression. *Journal of Dental Research*. 93(11): 1045-1053.
- Kohonnut verenpaine: Käypä hoito–suositus (2014). Käypä hoito. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Verenpaineyhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2014 (julkaistu 22.09.2014). Saatavilla internetissä: <http://www.kaypahoito.fi>. Luettu 12.6.2018
- Koskinen S, Lundqvist A & Ristiluoma N (toim.) (2012). Terveys, toimintakyky ja hyvinvointi Suomessa 2011. Terveysten ja hyvinvoinnin laitos, Raportti 68/2012. Helsinki 2012.
- Kozarov EV, Dorn B, Shelburne CE, Dunn W Jr & Progulske-Fox A (2005). Human Atherosclerotic Plaque Contains Viable Invasive Actinobacillus actinomycetemcomitans and Porphyromonas gingivalis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 25: e17–e18.
- Lihavuus (aikuiset): Käypä hoito –suositus (2013). Käypä hoito. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Lihavuustutkijat ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2013 (julkaistu 13.09.2013). Saatavilla internetissä: <http://www.kaypahoito.fi>. Luettu 13.6.2018
- Liikunta: Käypä hoito –suositus (2016). Käypä hoito. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Käypä hoito -johtoryhmän asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2016 (julkaistu 13.1.2016). Saatavilla internetissä: <http://www.kaypahoito.fi>. Luettu 13.6.2018
- Mahalakshmi K, Krishnan P & Arumugam SB. (2017). "Association of periodontopathic anaerobic bacterial co-occurrence to atherosclerosis"- A cross-sectional study. *Anaerobe*. 44: 66-72.
- Mattila KJ, Valtonen VV, Nieminen MS & Asikainen S. (1998) Role of infection as a risk factor for atherosclerosis, myocardial infarction, and stroke. *Clinical infectious*

- diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 26(3): 719-34.
- Miteva K, Madonna R, De Caterina R & Van Linthout S. (2018). Innate and adaptive immunity in atherosclerosis. *Vascular Pharmacology*. 107: 67-77.
- Moura A, Alexandre G, Manoel C, Luciancencov P, Patel K, Suvan J ym. (2010). Periodontal therapy and biomarkers related to cardiovascular risk. *Minerva stomologica*. 59(5): 271-83.
- Mäkinen M, Carpén O, Kosma V, Lehto V, Paavonen T & Stenbäck F (toim.) (2012). *Patologia*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim
- Newman M, Carranza F, Takei H & Klokkevold, P. (2014). *Carranza's clinical periodontology* (12. ed.). St. Louis (Miss.): Elsevier Saunders.
- Parodontiitti: Käypä hoito-suositus (2016). Käypä hoito. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Hammaslääkäriseura Apollonia ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2016 (julkaistu 11.10.2016). Saatavilla internetissä: <http://www.kaypahoito.fi>. Luettu 10.5.2018
- Rafferty B, Jönsson D, Kalachikov S, Demmer RT, Nowygrod R, Elkind MS ym. (2011). Impact of monocytic cells on recovery of uncultivable bacteria from atherosclerotic lesions. *Journal of Internal Medicine* 270: 273–280.
- Rafieian-Kopaei M, Setorki M, Doudi M, Baradaran A & Nasri H. (2014). Atherosclerosis: Process, Indicators, Risk Factors and New Hopes. *International Journal of Preventive Medicine*. 5(8): 927–946.
- Rubio M, Lewin P, De la Cruz G, Sarudiansky A, Nieto M, Costa O ym. (2016) Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on vascular endothelial function in hypertensive patients after intensive periodontal treatment. *Acta Odontologica Latinoamericana*. 29(1).
- Sepelvaltimokohtaus: epästabiili angina pectoris ja sydäninfarkti ilman ST-nousuja: Käypä hoito-suositus (2014). Käypä hoito. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kardiologisen Seuran asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2014 (julkaistu 23.06.2014). Saatavilla internetissä: <http://www.kaypahoito.fi>. Luettu 6.6.2018
- Spacek M, Zemanek D, Hutyra M, Sluka M & Taborsky M. (2018). Vulnerable atherosclerotic plaque – a review of current concepts and advanced imaging. *Biomedical Papers*. 162(1): 10-7.
- Stabiili sepelvaltimotauti: Käypä hoito-suositus (2015). Käypä hoito. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kardiologisen Seuran asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2015 (julkaistu 13.04.2015). Saatavilla internetissä: <http://www.kaypahoito.fi>. Luettu 5.6.2018
- ST-nousuinfarkti: Käypä hoito –suositus (2011). Käypä hoito. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kardiologisen Seuran asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2011 (julkaistu 26.09.2011). Saatavilla internetissä: <http://www.kaypahoito.fi>. Luettu 21.7.2018
- Sydäninfarktin diagnostiikka: Käypä hoito-suositus (2014). Käypä hoito. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kardiologisen Seuran asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2014 (julkaistu 03.01.2014). Saatavilla internetissä: <http://www.kaypahoito.fi>. Luettu 20.7.2018
- Thombre V, Thombre A, Bhongade M, Zade RM, Sundarkar P & Gondivkar S. (2011). Evaluation of alteration in serum lipid levels in patients with chronic periodontitis postperiodontal therapy. *Journal of Indian Academy of Oral Medicine and Radiology*. 23(5): 312-315.

- Tonetti M, D'Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M ym. (2007). Treatment of periodontitis and endothelial function. *New England Journal of Medicine*. 356: 911-20.
- Tyyppin 2 diabetes: Käypä hoito –suositus (2018). Käypä hoito. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Sisätautilääkäreiden yhdistyksen ja Diabetesliiton Lääkäri-neuvoston asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2018 (julkaistu 07.02.2018). Saatavilla internetissä: <http://www.kaypahoito.fi>. Luettu 13.6.2018
- Velsko IM, Chukkapalli SS, Rivera MF, Lee JY, Chen H, Zheng D ym. (2014). Active Invasion of Oral and Aortic Tissues by *Porphyromonas gingivalis* in Mice Causally Links Periodontitis and Atherosclerosis. *PLoS ONE*. 9(5).
- Velsko IM, Chukkapalli SS, Rivera-Kweh MF, Chen H, Zheng D, Bhattacharyya I ym. (2015). *Fusobacterium nucleatum* Alters Atherosclerosis Risk Factors and Enhances Inflammatory Markers with an Atheroprotective Immune Response in ApoE^{null} Mice. *PLoS ONE*. 10(6).
- Vidal F, Cordovil I, Figueredo CM & Fischer RG. (2013). Non-surgical periodontal treatment reduces cardiovascular risk in refractory hypertensive patients: a pilot study. *Journal of clinical periodontology*. 40(7): 681-7.
- Xu S, Mingbao S, Yu X, Xi L, Yongming H & Zhexue Q. (2017). The association between periodontal disease and the risk of myocardial infarction: a pooled analysis of observational studies. *BMC Cardiovascular Disorders*. 17:50.
- Yamazaki K, Honda T, Oda T, Ueki-Maruyama K, Nakajima T, Yoshie H ym. (2005). Effect of periodontal treatment on the C-reactive protein and proinflammatory cytokine levels in Japanese periodontitis patients. *Journal of periodontal research*. 40(1): 53-8.
- Zeng XT, Leng WD, Lam YY, Yan BP, Wei XM, Weng H ym. (2016). Periodontal disease and carotid atherosclerosis: A meta-analysis of 17,330 participants. *International journal of cardiology*. 203: 1044-1051.
- Zhou QB, Xia WH, Yu BB, Chen YB, Chen S, Feng L ym. (2017). Effect of intensive periodontal therapy on blood pressure and endothelial microparticles in patients with prehypertension and periodontitis: A random controlled trial. *Journal of periodontology*. 88(8): 711-722.