

PARODONTIITTI JA SEPELVALTIMOTAUTI

Saari Netta
Syventävien opintojen tut-
kielma
Parodontologia ja geriatrinen
hammaslääketiede
Oulun Yliopisto
Toukokuu 2019
Dos.Syrjälä Anna-Maija

OULUN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

Hammaslääketieteen tutkinto-ohjelma

TIIVISTELMÄ

Saari Netta: Parodontiitti ja sepelvaltimotauti

Syventävien opintojen tutkielma: 24 sivua

Tämä syventävä tutkielma on kirjallisuuskatsaus, joka perehtyy tieteellisiin julkaisuihin, jotka käsittelivät parodontiitin ja sepelvaltimotaudin välistä yhteyttä. Useat epidemiologiset tutkimukset osoittavat, että parodontiitin ja kardiovaskulaarisairauksien välillä on olemassa yhteys. Tulokset ovat osittain ristiriitaisia, sillä kaikissa tutkimuksissa yhteyttä ei ole todettu tai yhteys on hyvin pieni. Siksi tarvitaan vielä tarkempia tutkimuksia. Keskimäärin suurentunut riski sairastua oli melko matala (19–50%) tai sitä ei löytynyt, kun tutkimus käsitti myös iäkkäät henkilöt. Toisaalta silloin, kun tutkittiin erikseen alle 65-vuotiaita tai alle 50-vuotiaita, havaittiin suurempi (44–72%) riski sairastua sepelvaltimotautiin, jos sairasti parodontiittia. Tämä voi tarkoittaa sitä, että nuoremmalla ikäluokalla riski sairastua on kasvanut.

Se, miten parodontiitti vaikuttaa sepelvaltimotautiin, ei ole vielä täysin selvä. Suurimmaksi osaksi se perustuu parodontiittipatogeenien aiheuttamaan matala-asteiseen krooniseen tulehdukseen elimistössä. Näitä patogeneja voi päästä elimistöön päivittäisen hampaiden harjauksen, puremisen tai parodontiitin hoidon yhteydessä. Tulehdukseen liittyvät tekijät, kuten tulehdusvälittäjäaineet, sekä bakteerien erittämät endotoksiinit voivat suoraan aiheuttaa verisuonivaurion, mikä voi edistää sepelvaltimotaudin patogeneesia.

Avainsanat: parodontiitti, sepelvaltimotauti, sytokiini, ateroskleroosi, tulehdusvaste

SISÄLLYSLUETTELO

| | |
|--|----|
| 1. JOHDANTO..... | 4 |
| 2. PARODONTIITTI..... | 2 |
| 2.1. Esiintyvyys..... | 2 |
| 2.2. Etiologiset tekijät..... | 2 |
| 2.3. Patogeneesi..... | 3 |
| 2.3.1. Kehittyminen gingiviitistä parodontiitiksi | 4 |
| 2.3.2. Tulehduksellinen vaste parodontiumissa | 5 |
| 2.4. Hoito | 7 |
| 2.5. Ennuste | 8 |
| 3. SEPELVALTIMOTAUTI..... | 9 |
| 3.1. Esiintyvyys..... | 9 |
| 3.2. Etiologiset tekijät..... | 10 |
| 3.3. Patogeneesi..... | 10 |
| 3.4. Hoito | 12 |
| 3.5. Ennuste | 13 |
| 4. PARODONTIITIN JA SEPELVALTIMOTAUDIN VÄLINEN YHTEYS | 14 |
| 4.1. Systemaattiset katsaukset ja meta-analyysit..... | 14 |
| 4.2. Tapaus-verrokki tutkimukset | 15 |
| 4.3. Kohortti-tutkimukset | 16 |
| 4.4. Yhteyttä puoltamattomat tutkimukset | 17 |
| 4.5. Parodontiitin aiheuttaman tulehduksen vaikutus aterooman kehittymiseen..... | 17 |
| 5. POHDINTA..... | 20 |
| 6. LÄHDELUETTELO..... | 22 |

1. JOHDANTO

Yhä enemmän tutkimusnäyttöä on löydetty sille, että krooniset infektiot, kuten parodontiitti, ovat yhteydessä suurentuneeseen sepelvaltimotaudin riskiin. Mekanismia ei tiedetä varmasti. Herpes viruksen ja Chlamydia pneumonia -bakteerin ohella parodontopatogeenien on todettu aiheuttavan ateroskleroosia koe-eläimillä, ja niitä on löydetty myös ihmisen ateroskleroottisista plakeista. Ennen parodontaalista hoitoa parodontiittia sairastavilla yksilöillä on todettu olevan korkeammat LDL (low-density lipoprotein) -kolesteroli- ja triglyseridi pitoisuudet sekä matalammat HDL (high-density lipoprotein) -kolesteroli pitoisuudet. Parodontiitti aiheuttaa perifeerisen tulehdus- ja immuunivasteen, mikä johtaa kohonneeseen C-reaktiivisen proteiinin (CRP) pitoisuuteen ja IgA-luokan antigeneiden muodostumiseen parodontopatogeneja vastaan. Sepelvaltimotaudin esiintyvyys on korkeinta yksilöillä, joilla on kohonneet CRP-tasot. Tämä voi viitata siihen, että parodontiitti on sepelvaltimotaudin riskitekijä niillä, jotka reagoivat suun infektiin systeemisellä tulehduksella ja immuunivasteella. Tämä voi johtua geneettisistä syistä mutta voi koskea myös muita kroonisia matala-asteisia tulehduksia (Mattila ym. 2005).

Tässä kirjallisuuskatsauksessa käsitellään parodontiitin ja sepelvaltimotaudin esiintyvyyttä, etiologiaa, patogeneesia, hoitoa, ennustetta sekä sepelvaltimotaudin ja parodontiitin välistä yhteyttä tieteellisten julkaisujen pohjalta. Tutkielmassa jätetään käsittelemättä parodontiitin yhteys muihin sydän- ja verisuonitauteihin, kuten hypertensioon ja aivo- ja sydäninfarktiin. Tutkielma ei myöskään käsittele parodontiitin hoidon vaikutusta sepelvaltimotaudin esiintyvyyteen.

2. PARODONTIITTI

Parodontiitti on yleinen väestössä esiintyvä hampaan kiinnityskudosten sairaus. Se on merkittävä kansantauti, jonka yleisimmin esiintyvä muoto on krooninen parodontiitti. Tauti on tärkeää tunnistaa jo sen varhaisvaiheessa. Parodontiitin kliinisiä merkkejä ovat ikenen tulehdus (punoitus, turvotus ja ienverenvuoto) sekä kiinnityskato. Kiinnityskato ilmenee kliinisesti syventyneinä ientaskuina sekä röntgenkuvassa havaittavana alveoliluukatona. Pidemmälle edenneeseen parodontiittiin liittyy hampaiden lisääntyntä liikkuvuutta, migraatiota, diasteemoja sekä ikenen märkävuotoa. Tauti voi olla pitkään oireeton ja tulehduksen merkit voivat puuttua pitkällekin edenneessä parodontiitissa (Parodontiitti: Käypähoito -suositus 2016).

2.1. Esiintyvyys

Terveys 2000 -tutkimuksen mukaan ientulehdusta esiintyy noin 74 prosentilla suomalaisesta väestöstä, keskimäärin enemmän miehillä kuin naisilla. Kuudellakymmenelläneljällä prosentilla (miehistä 74 prosentilla, naisista 57 prosentilla) esiintyy vähintään yksi syventynyt ientasku (≥ 4 mm), ja 21 prosentilla esiintyy syviä ientaskuja (≥ 6 mm). Terveys 2011 -tutkimuksessa iensairauksien esiintyvyydessä ei ollut tapahtunut merkittäviä muutoksia verrattuna Terveys 2000-tutkimukseen. Iensairauksien runsas esiintyminen yli 30-vuotiailla on merkittävä hammashoidollinen kansanterveysongelma (Parodontiitti: Käypähoito -suositus 2016).

Eke ym. (2015) raportoi the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)-tutkimuksen tuloksia parodontiitin esiintyvyydestä yhdysvaltalaisilla. Tutkimukseen osallistui vuosina 2009–2012 64,7 miljoonaa yhdysvaltalaista. Tutkimuksessa todettiin, että yli 30-vuotiaista yhdysvaltalaisista 46 prosentilla oli parodontiitti, ja heistä 8,9 prosentilla parodontiitin vakava taudinmuoto. Tutkimuksessa parodontiitti määriteltiin kliinisesti kiinnityskudosten menetysellä ja syventyneinä ientaskuina (6 pinta hammasta kohden) kaikista hampaista lukuun ottamatta kolmansia molaareja. Parodontiitin todennäköisyys kasvoi iän myötä, ja se oli yleisempi miehillä. (Eke ym. 2015)

2.2. Etiologiset tekijät

Riski sairastua parodontiittiin riippuu yksilöstä. Eri altistavat tekijät voivat kuitenkin edesauttaa kroonisen parodontiitin kehittymistä ja lisätä sen uusiutumisriskiä. Väestö- ja yksilötasolla tällaisia tekijöitä ovat huono suuhygienia, tupakointi, huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes (Diabetes mellitus), metaboliset oireyhtymät, immuunipuolustuksen häiriöt, stressi, yleissairaudet, miessukupuoli ja huono sosioekonominen asema. Hampaisto- ja hammaskohtaisia altistavia tekijöitä ovat muun muassa parodontiittipatogeenien esiintyminen, ienverenvuoto, plakkia retentoivat tekijät, kuten hammaskivi, parentrauma ja hampaiden anatomiset poikkeavuudet. Lisäksi parodontiitin uusiutumiseen vaikuttavia tekijöitä ovat hoidon jälkeiset jäännöstaskut, sairastetusta parodontiitista johtuva kiinnityskato ja luukato, furkaatiovauriot sekä epäsäännöllinen ylläpitohoito (Parodontiitti: Käypähoito -suositus 2016).

2.3. Patogeneesi

Parodontiitti on seurausta isännän vasteesta muutokselle subgingivaalisessa mikrobifloorassa, mikä johtaa kudostuhoon parodontiumissa. Mikrobit ovatkin mahdollisesti tärkein tekijä parodontiitin synnyssä yhdessä isännän immuunipuolustuksen kanssa (Newman ym. 2014).

Kliinisesti terveessäkin ienkudoksessa on käynnissä matala-asteinen tulehdustila, joka estää bakteereja ja niiden tuotteita tunkeutumasta kudoksiin aiheuttamaan vaurioita. Symbioottinen biofilmi ylläpitää tätä lievää tulehdustilaa. Jos isännän immuunivaste on jostain syystä häiriintynyt, alttius bakteeri-invaasille lisääntyy. Sulkuksen synnyntäiseen ja rakenteelliseen immuunipuolustukseen kuuluvat ientaskunesteen virtaus, epiteelisolujen jatkuva uusiutuminen, bakteerien fagosytoosista huolehtivat neutrofiilit ja makrofagit, junktionaalisen ja sulkulaarisen epiteelin muodostama intakti epiteeliste sekä ientaskunesteen vasta-aineet (Newman ym. 2014).

Bakteeriplakkia muodostuu hampaan pinnalle ienrajan riittämättömän puhdistuksen seurauksena, jolloin immuunipuolustuksen ylikuormittuessa ientulehduksen kliiniset merkit alkavat näkyä. Bakteerimäärän lisääntyminen ienrajassa saa siis aikaan gingiviitin eli ientulehduksen. Gingiviitissä tulehdus rajoittuu gingivaan, mutta edetessään parodontaaliligamenttiin ja alveolaariluuhun se muuttuu parodontiitiksi. Näin ei kuitenkaan aina tapahdu, ja tähän vaikuttavat muun muassa isännän alttius, ientaskun olosuhteet ja mahdollinen plakkikontrolli. Kehittyäkseen parodontiitiksi biofilmissä tapahtuu muutoksia sairauteen assosioituvaan bakteeriflooraan päin. Ientaskun olosuhteet muuttuvat yhä suotuisammiksi anaerobisille ja gram-negatiivisille

patogeeneille (Newman ym. 2014). Ientaskussa plakki kerää mineraaleja muodostaen subgingivaalista hammaskiveä. Tämä tarjoaa hyvän kiinnitysalustan uusille bakteereille (Uitto 2017).

Parodontiitissa on useimmiten kyse endogeenisestä tai opportunistisesta infektiosta. Keskeisiä parodontiittiin assosioituvia patogeeneja ovat muun muassa *Actinobacillus actinomycetemcomitans* ja niin sanotut punaisen kompleksin bakteerit *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* ja *Treponema denticola*. Niiden on todettu esiintyvän kroonisessa parodontiitissa. Tiettyjen parodontopatogeenien läsnäolo ei kuitenkaan automaattisesti tarkoita sairautta (Newman ym. 2014).

2.3.1. Kehittyminen gingiviitistä parodontiitiksi

Gingiviitti jaetaan histopatologisesti alkavaan (initial), varhaiseen (early), pysyvään (established) ja pitkälle kehittyneeseen (advanced) leesioon. Alkava leesio vastaa yleensä kliinisesti terveen ikenen histologista kuvaa, ja se syntyy 2-4 päivän kuluttua plakin kertymisestä ienrajaan. Verisuonten vasodilataatio ja läpäisevyys lisääntyvät bakteeri-infektion seurauksena, ja puolustusoluja, pääasiassa neutrofiileja, migroituu sidekudoksen läpi sulkukseen (Newman ym. 2014).

Varhaisesta leesiosta puhutaan noin viikon kuluttua plakin kertymisen jälkeen, kun gingiviitin kliiniset merkit alkavat näkyä. Kapillaarien proliferoituminen ja vasodilataatio aiheuttavat punoitusta ja turvotusta. Neutrofilien määrä kasvaa merkittävästi kudoksissa ja sulkuksessa, samoin lymfosyyttejä alkaa esiintyä. Fibroblasteja degeneroituu tehden tietä puolustusoluille, ja samalla tuhoutuu kollageenia neutrofiileista ja aktivoituneista sidekudossoluista peräisin olevien proteolyyttisten entsyymien vaikutuksesta. Junktionaalisen ja sulkulaarisen epiteelin basaalikerros alkaa proliferoitua alueelle, jossa kollageenia on menetetty, säilyttääkseen intaktin epiteeliesteen bakteereja ja niiden tuotteita vastaan (Newman ym. 2014).

Pysyvän leesion eli kliinisesti kroonisen gingiviitin kehittymiseen vaikuttavat biofilmin koostumus ja määrä, paikalliset ja systeemiset riskitekijät sekä isännän alttius. Tulehdussolujen määrä parodontaalikudoksissa on kasvanut merkittäväksi, ja epiteelin proliferoituminen jatkuu edelleen (Newman ym. 2014). Vaikka uutta sidekudosta syntyy tuhoutuneen tilalle, se ei pysty täysin korvaamaan menetettyä kudosta tulehduksen vallitessa, vaan sen korvaa löyhä verisuonia

ja tulehdussoluja runsaasti sisältävä niin kutsuttu taskuepiteeli. Neutrofiilit, makrofagit, plasmasolut ja lymfosyytit tuottavat entsyymejä, jotka johtavat vähittäiseen parodontaalikudoksen tuhoutumiseen. Tulehduksen pitäminen paikallisena on tärkeää, sillä se estää tulehduksen leviämisen muualle elimistöön (Uitto 2017).

Pitkälle kehittyneessä leesiossa gingiviitti muuttuu parodontiitiksi. Bakteeriperäiset aineet, kuten lipopolysakkaridit (LPS) ja tulehdusvälittäjäaineet, kuten interleukiini-1 (IL-1), aktivoivat luuta hajottavia osteoklasteja. Tämä suojausmekanismi estää bakteerien leviämistä alveolaariluu-hun asti. Junktionaalinen epiteeli migroituu apikaalisesti hampaan juuren pintaa pitkin yrittäessään säilyttää epiteeliesteen kollageenia menettäneillä alueilla. Taskun syventyessä bakteerit pääsevät tunkeutumaan yhä syvemmälle alueille, joissa olosuhteet, kuten lämpö, kosteus, ravinteet ja hapettomuus suosivat eri parodontopatogeneja. Biofilmiä on vaikea poistaa enää omahoidon menetelmin, eikä immuunipuolustus yksin kykene merkittävästi eliminoimaan bakteereja. Biofilmi ylläpitää tulehdusvastetta, ja kudostuho etenee (Newman ym. 2014).

Parodontiitille on tyypillistä taudin etenemisnopeuden vaihtelu. Tauti ei etene aina samalla intensiteetillä, vaan siinä on aktiivisempia ja rauhallisempia vaihteita. Tähän liittyvät isännän vastustuskyvyn lisääntyminen, mikrobiflooran muutokset sekä spesifisten vasta-aineiden synty. Yksilölliset vaihtelut voivat olla hyvinkin suuria (Uitto 2017).

2.3.2. Tulehduksellinen vaste parodontiumissa

Subgingivaalinen biofilmi käynnistää inflammaation ja on sen ylläpitävä tekijä. Sen vaikutus kudostuhon syntyyn perustuu immuunipuolustuksen aktivoimiseen, mutta bakteerien itsessään aiheuttama kudostuho on suhteellisen vähäistä. Mikrobien virulenssitekijät aktivoivat isännän vasteen. Gram negatiivisten bakteerien ulkopinnalla on lipopolysakkarideja (LPS), jotka toimivat endotoksiineina. Elimistön solujen pintareseptorit toll-like reseptorit (TLR) tunnistavat LPS:n ja muita patogeenien molekyyliarakenteita. TLR-LPS-kompleksi saa aikaan intrasellulaarisen tapahtumaketjun, jonka seurauksena inflammatoristen välittäjäaineiden, kuten sytokiiniin, määrä kasvaa ja puolustussolujen erilaistuminen käynnistyy mikrobihyökkäystä vastaan (Newman ym. 2014).

Sytokiineilla on olennainen rooli inflammaatiossa ja parodontiitin patogeneesissä. Sitoutumalla kohdesoluunsa ne signaloivat, levittävät ja vahvistavat immuunivastetta ollen tärkeässä roolissa

taistelussa infektiota vastaan. Pitkittynyt ja liiallinen sytokiinien sekä muiden tulehdusvälittäjäaineiden tuotanto johtaa kuitenkin ennen pitkää kudosaaurion syntymiseen. Monet solut, kuten neutrofiilit, makrofagit, epiteelisolut, fibroblastit sekä lymfosyytit erittävät sytokiineja. Tärkeimmät proinflammatoriset sytokiinit parodontiitin patogeenisissä ovat interleukiini-1 β (IL-1 β) sekä TNF- α (Tumor necrosis factor- α) (Newman ym. 2014).

IL-1 β on avainroolissa tulehduksessa ja välittömässä puolustuksessa. Sen määrä on lisääntynyt gingiviitissä sekä parodontiitissa. IL-1 β stimuloi PGE-2:n (Prostaglandin E2), paroxysmal atrial fibrillation (PAF) ja typpioksidin (NO) synteesiä, jotka aiheuttavat verisuonimuutoksia, kuten vasodilaatiota. Monosyytit, makrofagit, neutrofiilit, fibroblastit, epiteelisolut, B-solut ja osteosyytit tuottavat IL-1 β :aa. IL-1 β lisää muiden sytokiinien, kuten IL-8, tuotantoa, mikä stimuloi neutrofiilien infiltraatiota tulehduskudoksiin. Se myös lisää makrofagien IL-6 eritystä, T-solujen aktivoitumista sekä luun resorptiota (Newman ym. 2014).

TNF- α on toinen tärkeä välittäjäaine parodontiitissa. Sen vaikutuksesta neutrofiilien aktiivisuus lisääntyy, samoin kudostuho, sillä se stimuloi matriksin metalloproteiinaasien (MMP) eritystä. TNF- α stimuloi myös osteoklastien kehittymistä ja rajoittaa kudoksen korjautumista käynnistämällä fibroblastien apoptoosin. TNF- α myös auttaa leukosyyttien pääsyä kudoksiin, sekä aktivoi makrofagien IL-1 β ja PGE-2 tuotantoa. Sen määrä kudoksissa on sitä suurempi, mitä vaikeammaksi parodontiitti etenee (Newman ym. 2014).

Makrofagit ja fibroblastit erittävät prostaglandiinia, PGE-2, joka lisää MMP:n eritystä sekä osteoklastien luun resorptiota. Prostaglandiini E2 on merkittävästi yhteydessä alveolaariluukatoon parodontiitissa ja esiintyy erityisesti taudin vakavammassa muodossa (Newman ym. 2014).

MMP:t ovat proteolyttisiä entsyymeitä, jotka hajottavat ekstrasellulaarista matriksia, kuten kollageenia. Fibroblastit, osteoklastit, endoteelisolut, neutrofiilit ja makrofagit erittävät MMP:tä tuottaen samalla myös niiden inhibiittoreita (TIMP). MMP:t ovat merkittävässä roolissa parodontiitin kudostuhoon syntymisessä. Terveessä kudoksessa MMP-1 huolehtii kollageenin homeostaasista. Tulehdusalueelle päästäkseen neutrofiilit erittävät suuria määriä MMP:tä, jolloin tasapaino MMP:n ja inhibiittorien välillä häiriintyy, mistä seuraa häiriö sidekudossyn-

teesissä ja kollageenien hajoamista. Neutrofiilien erittämät MMP-8 ja MMP-9 hajottavat tehokkaasti kollageeni-1:tä, jota on runsaasti parodontaaliligamentissa. Osteoklastien tuottamat MMP:t ovat myös mukana alveolaariluun tuhossa (Newman ym. 2014).

Osteoklastit aktivoituvat hajottamaan luuta useiden välittäjäaineiden, kuten IL-1 β , TNF- α , IL-6 ja PGE-2 vaikutuksesta. Osteoklasteissa on RANK-reseptori, joka sitoo fibroblastien, osteoblastien ja stroomasolujen tuottamaa RANKL-ligandia saaden aikaan osteoklastien erilaistumisen, aktivoitumisen ja luun resorptioon. OPG-ligandi on RANK-reseptorin inhibiittori, ja tasapaino näiden kahden ligandin välillä ratkaisee, tapahtuuko luun resorptiota. IL-1 β ja TNF- α säätelevät ligandien tuotantoa, ja T-solut tuottavat RANKL:ia. Suuri tulehdussolujen määrä siis kasvattaa RANKL : OPG suhdetta johtaen luumenetykseen (Newman ym. 2014).

2.4. Hoito

Parodontiitin hoidon keskeisenä tavoitteena on hoitaa infektio ja estää kiinnitystuhon eteneminen. Gingiviitin ehkäisy ja hoito ovat tärkeitä ehkäistäessä parodontiittia. Taudin varhainen tunnistaminen ja taudin kulkuun puuttuminen ehkäisevät merkittävien kudosaivurioiden sekä toiminnallisten ja esteettisten haittojen syntymistä. Hoito perustuu infektion eliminoimiseen poistamalla bakteeripeitteet ja niitä retentoivat tekijät, kuten hammaskivi ja paikkaylimäärät, hampaiden pinnoilta (Parodontiitti: Käypähoito -suositus 2016).

Parodontiitin hoidon aikana verenkiertoon pääsee vähäisiä määriä bakteereja. Samoin myös omahoidon yhteydessä esiintyy lievää bakteremiaa. Tämä voi lisätä riskiä yleisterveydellisille komplikaatioille, mikä on huomioitava erityisesti infektiokerkillä potilailla. Tarvittaessa otetaan käyttöön profylaktinen mikrobilääkitys (Parodontiitti: Käypähoito -suositus 2016).

Potilaan omahoidon ohjaus on osa parodontiitin hoitoa. Hyvään omahoitoon kuuluvat hampaiden harjaus fluorihammastahnalla kaksi kertaa päivässä ja hammasvälien päivittäinen puhdistus. Lisäksi on huomioitava parodontiitin riskitekijät, kuten tupakointi, ja pyrkiä auttamaan potilasta vieroittamaan tupakasta. Myös huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes on yksi riskitekijä, joka olisi tärkeää hoitaa kuntoon ja tehdä tarvittaessa yhteistyötä potilasta hoitavan lääkärin kanssa (Parodontiitti: Käypähoito -suositus 2016).

Parodontiitin hoidossa on keskeistä pyrkiä palauttamaan symbioottiselle biofilmille ominaiset bakteerien osuudet (Newman ym. 2014). Anti-infektiivinen hoito kuuluu tehdä kaikille parodontiittipotilaille. Sen tavoitteena on rikkoa bakteeripeitteiden biofilmirakenne joko käsi-instrumentein tai värähtelevillä laitteilla, kuten ultraäänilaitteilla, poistaa hammaskivi ja puhdistaa juuren pinta sitä vaurioittamatta. Koko hampaiston käsittävä hoito toteutetaan enintään kuukauden aikana. Vaikean parodontiitin hoidossa voidaan joutua käyttämään antimikrobilääkitystä tai kirurgista hoitoa anti-infektiivisen hoidon tukena. Purennan kuntoutus on myös tärkeä osa parodontiitin hoitoa. Siinä pyritään tasapainoiseen purentaan hiomalla toiminnallisten liikkeiden, kuten sivuliikkeiden, esikontaktit, rakentamalla kulmahammasohjaus ja stabiloimalla liikkuvat hampaat kiskotuksella tarvittaessa (Parodontiitti: Käypähoito -suositus 2016).

2.5. Ennuste

Aktiivisen hoidon päättymisen jälkeen 4-6 viikon kuluttua tehdään uusi parodontologinen tutkimus, jossa arvioidaan saavutettu hoitotulos. Kun arvioidaan lisähoidon tarvetta, otetaan huomioon ientaskujen syvyys, ienrajan kulku, omahoidon toimivuus, ienverenvuoto (BOP), hampaiden liikkuvuus ja tupakointitottumusten muutokset. Lisähoidon tarpeen perusteena ovat jäännöstaskujen (≥ 5 mm) määrä, jäännöshammaskiven esiintyminen sekä BOP-arvo (≥ 20 %) (Parodontiitti: Käypähoito -suositus 2016).

Potilaskohtaisesti määritetään sopiva ylläpitohoitoväli. Jotta anti-infektiivisen hoidon tulokset saadaan säilytettyä, on ylläpitohoito tärkeää. Se määritetään saavutettujen hoitotulosten ja riskitekijöiden perusteella (Parodontiitti: Käypähoito -suositus 2016).

Parodontiitin ennuste voi muuttua hoidon aikana, ja yleisennuste voidaankin tehdä vasta hoitotulosten arvioinnin perusteella. Jos sairauden kliiniset tunnusmerkit, kuten taskusyvyyydet, ienverenvuoto ja kiinnityskato katoavat, on ennuste hyvä ja kudosvaste positiivinen. Jos taas sairauden tunnusmerkit eivät parane tai huononevat, on ennuste kohtalainen tai huono. Ennusteseen vaikuttavat yleisesti potilaan ikä, taudin vaikeusaste (aiempi sairastettu parodontiitti, vertikaaliset luutaskut), plakkikontrolli ja potilaan hoitomyönteisyys. Ennusteseen vaikuttavia systeemisiä ja ympäristötekijöitä ovat tupakointi, yleissairaudet, perimä, stressi, hormonaaliset tekijät ja lääkitykset. Esimerkiksi tupakointi heikentää parodontiitin hoidon ennustetta merkittävästi. Lisäksi parodontiitin ennusteseen vaikuttavat paikalliset tekijät, kuten hammaskivi ja

plakkirentiot, hampaiden liikkuvuus sekä proteesit. Parodontopatogeenien väheneminen hoidon jälkeen viittaa osaltaan hyvään ennusteeseen. Tämä voidaan todentaa mikrobitesteillä (Newman ym. 2014).

3. SEPELVALTIMOTAUTI

Sepelvaltimotaudin tyypillinen oire on puristava laaja-alainen rintakipu, joka alkaa raskuudessa vähitellen, mutta helpottaa levossa ja nitraateilla. Stabiilista sepelvaltimotaudista on kyse, kun potilaalla on osoitettu olevan sydänlihaskemia tai merkittävä sepelvaltimoahtaus ja potilaan oireet ovat vakaat. Sairauden diagnostiikkaan kuuluvat anamneesi ja rasitus-EKG-tutkimus iskemian osoittamiseksi (Stabiili sepelvaltimotauti: Käypähoito -suositus 2015). Stabiilissa angina pectoricsessa eli vakaaoireisessa sepelvaltimotaudissa oireet eivät vaihtelee, vaan pysyvät samanlaisina samoissa tilanteissa. Rintakipu ilmenee toistuvasti potilaalle tyypillisellä rasitusasteella (Kervinen 2016). Kaikilla potilailla ei esiinny rintakipua, vaan oireina voivat olla rintakehän alueella esiintyvä epämukavuus, hengenahdistus, paine ja pahoinvointi (Stabiili sepelvaltimotauti: Käypähoito -suositus 2015). Sepelvaltimokohtausta tilanne lähenee, kun potilaan rasituksen sietokyky ja oirekuva vaihtelee huomattavasti. Tällöin tilaa nimitetään epästabiiliksi angina pectorikseksi tai crescendo anginaksi (Stabiili sepelvaltimotauti: Käypähoito -suositus 2015).

Ateroskleroosi eli valtimokovettumatauti aiheuttaa noin puolet suomalaisten äkkikuolemista liittymällä sepelvaltimotautiin, sydäninfarktiin ja aivoverenkierron häiriöihin (Ruskoaho 2014).

3.1. Esiintyvyys

Terveys 2011-tutkimuksen mukaan 75 vuotta täyttäneistä suomalaisista joka kolmannella miehellä ja joka neljännellä naisella on sepelvaltimotauti. Näistä miehistä joka toiselle ja naisista runsaalle neljännekselle oli tehty sepelvaltimoiden ohitusleikkaus tai pallolaajennus. Tutkituista 75 vuotta täyttäneistä sydäninfarktiin oli sairastanut 18 prosenttia miehistä ja 10 prosenttia saman ikäisistä naisista. Verenkiertoelinten sairaudet ovat erittäin yleisiä eläkeikäisessä väestössä. Verrattuna Terveys 2000 -tutkimukseen ikävakioitu sydäninfarktien ja sepelvaltimotautien määrä oli vähentynyt, mutta toisaalta sepelvaltimotoimenpiteiden ikävakioitu esiintyvyys oli lisääntynyt.

Vuonna 2013 oli oikeus kroonisen sepelvaltimotaudin ja siihen liittyvän rasva-aineenvaihdunnan häiriön erityiskorvattaviin lääkkeisiin 180 932 henkilöllä Suomessa. Heistä miehiä oli 60 prosenttia ja yli 65-vuotiaita 66 prosenttia (Stabiili sepelvaltimotauti: Käypähoito -suositus 2015).

3.2. Etiologiset tekijät

Perinnöllisyys on merkittävä sepelvaltimotaudin riskitekijä, ja se myös lisää riskiä kuolla sepelvaltimo- ja verisuonitauteihin. Riskitekijöitä, joihin voidaan vaikuttaa esimerkiksi terveillä elintavoilla ja lääkityksellä, ovat hypertonia eli kohonnut verenpaine, diabetes, hyperkolesterolemia eli kohonnut veren LDL-kolesterolipitoisuus, keskivartalolihavuus, vähäinen liikunta ja tupakointi. Esimerkiksi tupakointi lisää sepelvaltimoiden ateroskleroosia eli ahtautumista. Muita vaaratekijöitä ovat miessukupuoli sekä useat sairaudet, kuten munuaisten vajaatoiminta, reumataudit, kihti, rasvamaksa ja uniapnea sekä esimerkiksi inflammaatiot, kuten parodontiitti, (Stabiili sepelvaltimotauti: Käypähoito -suositus 2015).

3.3. Patogeneesi

Muutokset immunitetissa ja tulehdusvasteessa ovat tärkeässä roolissa ateroskleroosin kehitymisessä ja etenemisessä. Ateroskleroosi on verisuonten tulehduksellinen sairaus. Suuria pitoisuuksia makrofageja, lymfosyyttejä ja dendriittisoluja on löydetty ateroskleroottisesta plakista (Ding ym. 2017). Endoteelin häiriö on ensimmäinen fysiologinen muutos sairauden patogeneesissä. Endoteelin tulehdus on seurausta tulehduksen välittäjäaineiden, kuten IL-6:n, biosynteesistä, monosyyttien adheesiosta, LDL-hiukkasten oksidaatiosta, ja vaahtosolujen muodostumisesta. Sytokiinit ja kudostekijät säätelevät endoteelin patofysiologiaa tulehdusreaktioiden kautta (Husain ym. 2015).

Ateroskleroosi saa alkunsa oksidatiivisen stressin aiheuttamasta valtimoseinämän endoteeli-vauriosta, johon liittyvät kardiovaskulaariset riskitekijät, kuten tupakointi, diabetes ja korkea verenpaine. Endoteelin häiriö aiheuttaa epätasapainon vasodilatoivien tekijöiden, kuten typpioksidin (NO), ja vasokonstriktoristen tekijöiden, kuten angiotensiini II sekä endoteliini-1 (ET-1), välillä. Tämän seurauksena verisuonten supistuminen tehostuu, ja verisuonen endoteelin di-

lataatio vähenee. Angiotensiini II aiheuttaa oksidatiivista vauriota verisuonten seinämissä aktiivisella nikotiiniamidiadeniinidinukleotidifosfaatti (NADPH) oksidaasin. Aktivaatio käynnistää tulehdusvasteen, ja sytokiinien, kuten TNF- α , synteesin sekä verisuonten solujen proliferaatiota ja migraatiota (Husain ym. 2015).

Ateroskleroosille on tyypillistä kolesterolin kertyminen valtimoiden seinämiin eli aterooman kehittyminen. Veren kolesterolia kuljettavat HDL (high-density lipoprotein) ja LDL (low-density lipoprotein) -hiukkaset. LDL-hiukkaset kuljettavat kolesterolia perifeerisiin kudoksiin, kun taas HDL-hiukkaset poistavat kolesterolia sieltä maksaan. LDL-kolesteroli kerääntyy valtimoiden intimaan eli sisäkerrokseen erityisesti endoteelisolujen vauriokohdissa. Tähän päästyään osa LDL-hiukkasista hapettuu, kun taas osa läpäisee intiman kertyen mediakerroksen lymfateihin. Makrofagit tunnistavat intiman muuttuneet LDL-hiukkaset vieraisiksi, sillä makrofagit ja endoteelisolut tuottavat poikkeavia LDL-reseptoreita, jotka sitovat huonosti normaalia LDL:ää, mutta hyvin hapettunutta LDL:ää. Kolesteroli fagosytoidaan, jolloin makrofageista muodostuu kolesterolin kertyessä vaahtosoluja. HDL-hiukkaset, jotka kulkeutuvat intimaan, pyrkivät poistamaan kolesterolia verenkiertoon (Pelkonen 2014).

Hapettunut LDL-kolesteroli lisää kemotaktisten tekijöiden synteesiä, minkä seurauksena monosyyttejä ja T-lymfosyyttejä kertyy intimaan. Monosyyttien differentiaatiota makrofageiksi stimuloi CSF (colony-stimulating factor) (Pelkonen 2014). Fagosytoituaan hapettuneen LDL-kolesterolin makrofagit tuottavat pro-inflammatorisia sytokiineja, kuten IL-6, IL-12 ja TNF- α , mikä lisää paikallisesti verisuonen endoteelin tulehdusvastetta. T-lymfosyytit tuottavat sytokiineja, kuten interferoni γ , TNF- α , TNF- β , IL-2, IL-4 ja IL-6 (Ding ym. 2017). Tämä stimuloi makrofagien ja monosyyttien aktivoitumista ja sytokiinien sekä kasvutekijöiden tuotantoa. Nämä taas lisäävät verisuonten sileälihassolujen proliferaatiota, migraatiota ja rakenneproteiinien synteesiä (Pelkonen 2014).

Aluksi pesäkkeet seinämän sisäkerroksessa ovat pieniä, mutta muodostavat kasvaessaan kolesterolikertymiä eli ateroomia. Herkimmin tämä tapahtuu sinne, missä intima on paksuuntunut, kuten valtimoiden haarautumiskohdissa (Pelkonen 2014). Plakin kehittymiseen vaikuttavat liiallisten vaahtosolujen määrän lisäksi muun muassa lisääntynyt sileälihassolujen sekä endoteelisolujen määrä, kollageeni, MMP, fibronktiini ja elastiini. Plakki koostuu lähinnä verisoluista,

vaahtosoluista, lipideistä ja proteiinista. Plakin kertyminen johtaa lopulta verenvirtauksen heikkenemiseen, verisuonten tukkeutumiseen ja plakin repeämiseen, mikä saa aikaan verihyytymän eli tromboosin (Husain ym. 2015).

Jos kolesterolin poistuma HDL-kolesterolin avulla ja verenkierrosta sisään otettu LDL-kolesteroli on tasapainossa, kolesteroli ei kerry intimaan. Mutta jos muuntuneita LDL-hiukkasia ehtii muodostua enemmän, kuin makrofagit ja HDL-hiukkaset ehtivät poistaa, kolesterolia alkaa kertyä verisuoniin paikallisesti (Pelkonen 2014).

TNF- α on yksi sytokiineista, joka on mukana ateroskleroosin patogeneesissä. Se indusoi transkriptiotekijää nuclear factor- κ B (NF- κ B), joka on avaintekijä tulehduksessa. NF- κ B lisää tulehdustekijöiden synteesiä sekä adheesiomolekyylien määrää. TNF- α myös laskee NO tasoa, jolloin verisuonten dilataatio vähenee, mikä aiheuttaa häiriöitä endoteelissä. Lisäksi se aiheuttaa endoteelisolujen apoptoosia. Elimistön kylläisyshormoni leptiini taas lisää endoteelisolujen ja sileälihassolujen migraatiota, verihitaleiden aggregaatiota, vaikuttaa ET-1 ja NO synteesin säätelyyn, lisää vapaiden radikaalien muodostusta, houkuttelee paikalle monosyyttejä, sekä lisää uusien verisuonten muodostusta. (Husain ym. 2015).

3.4. Hoito

Kun suunnitellaan tehokasta kroonisen sepelvaltimotaudin lääkehoitoa ja sen toteutusta, on otettava huomioon sepelvaltimotaudin patofysiologiset tapahtumat. Lääkehoidolla pyritään parantamaan potilaan elämänlaatua, vähentämään sydämen kuormitusta ja parantamaan sepelvaltimoverenkiertoa sekä näin taudin ennustetta. (Pelkonen 2014). Sepelvaltimotautia sairastavan lääkitykseen kuuluvat ennustetta parantavat ja oireita lieventävät lääkkeet. Ennustetta parantavia lääkkeitä ovat antitromboottiset lääkkeet, kuten asetyylisalisyylihapo (ASA), statiinit ja tapauskohtaisesti angiotensiinikonvertaasin (ACE) estäjät (Stabiili sepelvaltimotauti: Käypähoito -suositus 2015).

ASA-lääkitys määrätään kaikille sepelvaltimotautia sairastaville, huomioiden kuitenkin kontraindikaatiot, kuten ASA-allergian, sillä se vähentää sydäninfarktin ja äkkikuoleman riskiä sekä parantaa taudin ennustetta. Annostus on yleensä 100 mg/vrk (Stabiili sepelvaltimotauti: Käypähoito -suositus 2015). ASA estää tromboksaani A₂ synteesiä verihitaleissa. Tromboksaani

A2 aiheuttaa verihituleiden aggregaatiota ja supistaa verisuonia (Pelkonen 2014). Myös statiinihoito parantaa taudin ennustetta pienentämällä kolesterolipitoisuutta (Stabiili sepelvaltimotauti: Käypähoito -suositus 2015).

ACE-estäjät kuuluvat myös osaksi taudin hoitoa erityisesti potilailla, joilla on systolinen toimintahäiriö vasemmassa sydämen kammiossa tai suuren riskin potilailla, joilla on hypertensio tai diabetes. Näillä potilailla ACE-estäjien on todettu parantavan ennustetta (Stabiili sepelvaltimotauti: Käypähoito -suositus 2015).

Oireita lievittäviä lääkkeitä ovat muun muassa anti-iskeemiset lääkkeet, kuten nitraatit, beetasalpaajat ja kalsiumsalpaajat. Anti-iskeemiset lääkkeet parantavat tasapainoa hapen tarpeen ja saannin välillä. Sydämen lyöntitiheyttä, supistusvoimaa ja seinämäkuormitusta alentamalla ne vähentävät hapen tarvetta (Pelkonen 2014). Lyhytvaikutteisia nitraatteja määrätään kaikille sepelvaltimopotilaille käytettäväksi tarvittaessa, sillä ne lievittävät raskausrintakipuoireita. Beetasalpaajat ovat ensisijainen anti-iskeeminen lääke erityisesti potilaille, joilla on vasemman kamion toiminnanhäiriö, sillä ne vähentävät iskemiaa ja lievittävät oireita. Kalsiumsalpaajia voidaan käyttää lievittämään iskemiaa, jos beetasalpaajat eivät sovi. Siitä, että ne parantaisivat taudin ennustetta, ei kuitenkaan ole näyttöä. Potilaskohtaisesti arvioidaan, onko lääkehoidon lisäksi tarvetta revaskularisaatiohoidolle, PCI eli painevaijerimittaukselle, invasiivisille hoidoille, kuten pallolaajennukselle tai sydämen ohitusleikkaukselle (Stabiili sepelvaltimotauti: Käypähoito -suositus 2015).

Sepelvaltimotautiin sairastuneiden kuntoutus on tärkeää, jotta potilaan toimintakyky säilyisi. Siihen kuuluvat elämäntapamuutokset, kuten liikunnan lisääminen, terveellinen ruokavalio, painonhallinta ja tupakoinnin lopettaminen. Potilaan informointi sairauteen liittyvistä tekijöistä on tärkeää (Stabiili sepelvaltimotauti: Käypähoito -suositus 2015).

3.5. Ennuste

Suomessa sepelvaltimotauti- ja sydäninfarktikohtauksia on kaikissa ikäluokissa noin 20 000, ja sepelvaltimotautiin vuosittain kuolee yhä yli 12 000 suomalaista (Pelkonen 2014). Hoidon tarkoitus on parantaa sepelvaltimotaudin ennustetta, lievittää oireita ja pienentää riskitekijöitä. Esimerkiksi tupakoinnin lopettamisella ja terveellisten elintapojen lisäämisellä voidaan paran-

taa taudin ennustetta. Hoitamattomana sepelvaltimotauti johtaa oireiden pahenemiseen ja mahdolliseen sydäninfarktiin ja äkkikuolemaan. Potilaan seurannan tiheys riippuu potilaan yksilöllisistä tarpeista, mutta varsinaisia kontrolloituja tutkimuksia, miten eri seurantamenetelmät vaikuttavat sepelvaltimotaudin hoidossa, ei ole tehty (Stabiili sepelvaltimotauti: Käypähoito -suositus 2015).

ASA-lääkitys on tärkeä sepelvaltimotaudin ennustetta parantava lääkitys, sillä se vähentää sydäninfarktin ja äkkikuoleman riskiä. Myös muilla lääkityksillä, kuten statiineilla ja ACE-estäjillä on sairauden ennustetta parantavia vaikutuksia. (Stabiili sepelvaltimotauti: Käypähoito -suositus 2015).

4. PARODONTIITIN JA SEPELVALTIMOTAUDIN VÄLINEN YHTEYS

4.1. Systemaattiset katsaukset ja meta-analyysit

Janket ym. (2003) raportoivat meta-analyysin, jossa tutkittiin parodontiittia sydän- ja verisuonitautien riskitekijänä. Meta-analyysi tehtiin yhdeksästä kohorttitutkimuksesta. Meta-analyysi tuloksien mukaan riskiestimaatti sairastua oli 1.19 eli kaikkiaan parodontiittia sairastavilla oli 19 % riski sairastua sydän- ja verisuonitauteihin. Riski oli suurempi (44%) alle 65-vuotiailla.

Humphreyn ym. (2008) meta-analyysissä tutkittiin parodontiittia sairastavien riskiä sairastua sepelvaltimotautiin. Meta-analyysissä käytettiin Medline-tietokantaa sekä seitsemää artikkelia seitsemästä kohorttitutkimuksesta. Tuloksien mukaan suurentunut riski sairastua sepelvaltimotautiin parodontiittipotilailla vaihteli 24-35% välillä. Tutkimus jaotteli parodontiitin eri kategorioissa, kuten luun menetys, hampaiden menetys, parodontiitti sekä gingiviitti. Tutkimuksen mukaan parodontiitti on itsenäinen, vaikkakin suhteellisen heikko, sepelvaltimotaudin riskitekijä.

Vuonna 2009 Ranskassa tehdyssä laajassa meta-analyysissä (Blazot ym. 2009) kerättiin aineistoa parodontiitin ja kardiovaskulaarisairauksien yhteydestä. Meta-analyysissä mukana olevat tutkimukset oli julkaistu aikavälillä 1989-2007. Kardiovaskulaarisairautta sairastavien joukko määriteltiin siten, että potilaalla oli joko sepelvaltimotauti, angina pectoris, sydäninfarkti tai sydänperäinen kuolema. Tutkimukset olivat itsenäisiä seuraten standardoitua protokollaa. Tu-

lostien mukaan riski sepelvaltimotaudin kehittymiselle oli 34 % suurempi parodontiittia sairastavilla kuin parodontaalisesti terveillä. Tulos osoittaa, että parodontiittia sairastavilla yksilöillä on suurempi riski sepelvaltimotaudin kehittymiseen.

Systemaattisessa katsauksessa (Dietrich yms. 2013) julkaistiin tutkimustietoa parodontiitin ja sepelvaltimotaudin välisestä yhteydestä perustuen kohortti- ja case-kontrolloituihin tutkimuksiin, joissa kliinisesti tai radiologisesti oli diagnosoitu parodontiitti ja sepelvaltimotauti. Tutkimus sisälsi yhteensä 12 tutkimusta. Tulosten mukaan kaikki paitsi yksi tutkimus raportoi positiivista yhteyttä parodontiitin ja sepelvaltimotaudin esiintyvyyden välillä. Yhteys oli suurempi nuorilla aikuisilla, mutta todisteita yhteydestä ei löytynyt yli 65-vuotiailla. Tämän systemaattisen katsauksen perusteella voidaan siis todeta parodontiittia sairastavilla olevan suurentunut riski sairastua sepelvaltimotautiin verrattuna parodontaalisesti terveisiin. Tämä ei kuitenkaan välttämättä koske kaikkia ikäluokkia.

Päivitetty meta-analyysi (Leng ym. 2015) perustui kohorttitutkimuksiin ja tutki parodontiitin yhteyttä sepelvaltimotaudin riskitekijänä. Tutkimus käsitti 637 kirjallisuushakua, 15 tutkimusta ja 230 406 osallistujaa. Tulosten mukaan parodontiittia sairastavilla oli 19% suurentunut riski sairastua sepelvaltimotautiin (RR=1,19). Yksittäisen tutkimuksen poisjätö ei vaikuttanut tulokseen.

4.2. Tapaus-verrokki tutkimukset

Tapaus-verrokki-tutkimuksessa Mattila ym. (1995) halusivat selvittää useiden tutkimusten väitettä parodontiitin ja sepelvaltimotaudin välisestä yhteydestä sekä parodontiitin vaikutuksesta kuolleisuuteen. Tutkimuksessa seurattiin 7 vuoden ajan 214 yksilöä (182 miestä, 32 naista, keski-ikänsä 49-vuotiaasta), joilla oli todettu sepelvaltimotauti, ja jotka olivat käyneet suun tutkimuksissa ja klassisten sepelvaltimotaudin riskitekijöiden arvioinnissa. Tulokset puoltavat väitettä, jonka mukaan hammasperäiset infektiot olisivat riskitekijä uusille kardiovaskulaaritaipaumille. Tutkijoiden mukaan suun bakteeri-infektiot vaikuttaisivat sepelvaltimotaudin riskiin riippumatta klassisista sepelvaltimotaudin riskitekijöistä, ja lisäksi ne olisivat yhteydessä myös taudin vaikeusasteeseen. Klassisia sepelvaltimotaudin riskitekijöitä ovat muun muassa diabetes, sydäninfarktien määrä ja painoindeksi (Mattila ym. 1995).

Tapaus-verrokki-tutkimuksessa Ashraf ym. (2012) tutki huonon suun terveyden ja sepelvaltimotaudin välistä yhteyttä. Tutkimukseen otettiin mukaan 145 sepelvaltimotautia sairastavaa ja 145 sitä sairastamatonta yksilöä, joiden suunterveyttä verrattiin toisiinsa plakin, hampaiden lukumäärän ja CPI:n (community periodontal index) avulla. Tulosten mukaan huono suun terveys oli merkitsevästi yhteydessä sepelvaltimotautiin, sillä sepelvaltimotautia sairastavilla oli 20% todennäköisemmin huonompi suun terveys kontrolliryhmään verrattuna.

4.3. Kohortti-tutkimukset

Kohortti-tutkimuksessa (DeStefano ym. 1993) tutkijat arvioivat parodontiitin ja sepelvaltimotaudin välistä yhteyttä USA:n kansallisen terveys- ja ravitsemustutkimuksen, National Health and Nutrition Examination survey, avulla, jossa 9760 yksilöä seurattiin 14 vuoden ajan. Kohorttitutkimus otti huomioon myös useita mahdollisesti sekoittavia muuttujia, kuten iän, painoindeksin, koulutuksen, verenpaineen ja tupakoinnin. Tutkijat raportoivat, että niillä, jotka sairastivat parodontiittia sekä omasivat huonon suuhygienian, oli 25 % suurentunut riski sairastua sepelvaltimotautiin verrattuna niihin, jotka olivat parodontaalisesti suhteellisen terveitä. Huomioitavaa kuitenkin oli, että miehet, jotka olivat alle 50-vuotiaita ja sairastivat parodontiittia, oli 72 % todennäköisempi riski sairastua sepelvaltimotautiin verrattuna parodontaalisesti terveisiin vastaaviin. Parodontiitin sekä huonon suuhygienian ja kokonaiskuolleisuuden välillä löydettiin selkeämpi yhteys kuin parodontiitin sekä huonon suuhygienian ja sepelvaltimotaudin välillä.

Toisessa kohorttitutkimuksessa tutkijat (Beck ym. 1996) käyttivät normatiivisten ikääntymistutkimusten dataa kooten tietoa 921 potilaasta (21–80-vuotiaita miehiä), joilla ei ollut alussa todettu sepelvaltimotautia. 18 vuoden seurannan jälkeen 207:llä oli sepelvaltimotauti, 59 oli kuollut sydänkohtaukseen ja 40 aivohalvaukseen. Tutkimuksessa saadut riskitekijät parodontaalisen luun menetyksen yhteydestä sepelvaltimotautiin, sydänkohtaukseen ja aivohalvaukseen olivat 1.5, 1.9, ja 2.8. Tämän tuloksen perusteella yksilöt, joilla oli radiologisesti todettu parodontiitti, oli 1,5–2,8 kertaa suurempi todennäköisyys sairastua sepelvaltimotautiin tai saada muu vaskulaaritapahtuma (Beck ym. 1996).

Kolmannessa kohorttitutkimuksessa (Yu ym. 2015) tutkittiin jo vallitsevan parodontiitin ja uuden parodontiittisairauden vaikutusta sydän- ja verisuonisairauksien, sydäninfarktin, aivohalvauksen ja äkkikuoleman syntyyn. Kohortti koostui 39 863 yksilöstä, jotka olivat ≥ 45 vuotiaita

naisia, eikä heillä ollut sydän- ja verisuonisairauksia. Heidä seurattiin keskimäärin 15,7 vuoden ajan. Tulosten mukaan niillä, joilla oli vallitseva parodontiitti, riski sairastua sydän- ja verisuonitauteihin oli 14 % suurempi kuin sitä sairastamattomilla. Niillä potilailla, joille puhkesi uusi parodontaali-infektio, riski sairastua sydän- ja verisuonitauteihin oli 42 % suurempi kuin sitä sairastamattomilla. Tämä tarkoittaa siis sitä, että myös uudet parodontaalisairaudet, ei vain vallitsevat, ovat riski kardiovaskulaaritapahtumille.

4.4. Yhteyttä puoltamattomat tutkimukset

On myös julkaistu epidemiologisia tutkimuksia, jotka eivät ole löytäneet selkeää yhteyttä sepelvaltimotaudin ja parodontiitin välillä. Tällainen tutkimus on esimerkiksi Mattilan ym. (2000) case-kontrolloitu tutkimus, joka kyseenalaisti väitteen, jonka mukaan suun infektiot olisivat sepelvaltimotaudin riskitekijä riippumatta sen klassisista riskitekijöistä, kuten tupakoinnista ja diabeteksestä. Tutkittava ryhmä koostui 85 potilaasta, joilla oli todettu sepelvaltimotauti ja lisäksi 53 satunnaisesti kontrolloidusta, joista sepelvaltimotautia sairasti 7 (heitä ei laskettu mukaan tutkimukseen). Heidän hammasstatustaan ja klassisia sepelvaltimotaudin riskitekijöitä verrattiin toisiinsa. Tuloksena oli, että hammasperäinen riskitekijä oli korkeampi sepelvaltimotautipotilailla, mutta aikaisempiin tutkimuksiin verrattuna ero ei ollut merkittävä. Tulosta ei voitu selittää mahdollisilla sekoittavilla tekijöillä. Tutkijat arvioivat, että tutkittavan ryhmän korkeampi ikä ja se, että he olivat käyneet vastikään hammashoidossa, olisivat syynä saatuihin tuloksiin. Heidän aikaisempi tutkimuksensa (Mattila ym. 1995) käsitti keskimäärin nuorempaa ikäryhmää.

Systemaattisen katsauksen (Almeida ym. 2017) tavoitteena oli arvioida tutkimustietoa parodontiitin ja ateroskleroosin välisestä yhteydestä aikuisväestössä. Systemaattinen kirjallisuushaku suoritettiin 7 eri tietokannasta, ja katsaus käsitti 2138 tutkimusta. Verrokkiryhmistä toinen sairasti sepelvaltimotautia sekä parodontiittia, ja toinen eli kontrolliryhmä koostui niistä, jotka eivät sairastaneet parodontiittia, mutta joilla oli sepelvaltimotauti. Tulosten mukaan yhteys ei ollut merkittävä, ja se jäi alhaiseksi.

4.5. Parodontiitin aiheuttaman tulehduksen vaikutus aterooman kehittymiseen

Laaja meta-analyysi (Zeng ym. 2016) kokosi kattavasti tietoa parodontiitin yhteydestä arteria carotiksen ateroskleroosin. Se koostui 15 havainnointitutkimuksesta, joissa oli yhteensä 17 330 osallistujaa. Meta-analyysin tulosten mukaan parodontiitti lisäsi riskiä sairastua sepelvaltimotautiin 27% (OR: 1,27, 95% CI: 1.14-1.41; P<0.001). Kuitenkin tarvitaan vielä laajoja hyvin tehtyjä kliinisiä tutkimuksia, jotta riski voidaan arvioida tarkasti.

Parodontiitin patogeeneit, kuten *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* ja *Fusobacterium nucleatum*, voivat päästä systeemiseen verenkiertoon päivittäisen suuhygienian tai parodontaalisen hoidon aikana. Ne voivat aiheuttaa ohimenevän bakteremian, mutta myös matala-asteisen tulehduksen tuottamiensa endotoksiinien, kuten lipopolysakkaridin (LPS) avulla (Bale ym. 2017). Tulehdusvaste voi vaurioittaa endoteeliä, mikä edustaa ateroskleroosin varhaista endoteelin muutosta (Alfakry yms. 2016).

Ateroskleroosin muodostuminen on tutkimusten mukaan riippuvainen kolmesta tekijästä; seerumin lipoproteiini-pitoisuudesta, endoteelin läpäisevyydestä ja lipoproteiinien sitoutumisesta intimaan. Seerumin lipoproteiinit sisältävät vaihtelevan määrän kolesterolia. Jokaisen lipoproteiinin pinnalla on apolipoproteiini B (ApoB). ApoB:n pitoisuuden seerumissa on esitetty olevan enemmän ateroskleroosin patogeneesia ennustava tekijä kuin seerumin kolesterolipitoisuuden. Myös sd-LDL (small-density LDL) kolesterolihiukkasilla on suora yhteys ateroskleroosin muodostumiseen. Fosfolipaasi A2 muuttaa LDL-kolesterolin sd-LDL:ksi. Parodontopatogeenien, kuten A.a:n ja P. gingivaliksen on todettu nostavan fosfolipaasi A2 aktiivisuutta. Tutkimuksien valossa on esitetty, että aggressiivista parodontiittia sairastavilla olisi kaksinkertainen pitoisuus sd-LDL verrattuna niihin, jotka eivät sairasta parodontiittia. Tällöin siis myös ApoB:n pitoisuus on kaksinkertainen, mikä siis edistää ateroskleroosin muodostumista (Bale ym. 2017).

Aterooman muodostuminen vaatii monosyyttien ohella lipoproteiinien tunkeutumista endoteelin läpi. Lipoproteiinien sakkautuminen intimassa muodostaa ateroskleroottisen plakkin. Täten endoteelin läpäisevyys on kriittinen tekijä ateroskleroosin patogeneesissa. Endoteelin läpäisevyys kasvaa, jos sen toiminnassa on häiriöitä. Parodontiittipatogeeneit voivat aiheuttaa endoteelin häiriön, sillä ne tuottavat endotoksiineja, kuten LPS, jotka saavat aikaan tulehdusvasteen ja siten sytokiinien erityksen lisääntymisen. Systeeminen matala-asteinen tulehdus nostaa C-reaktiivisen proteiinin, TNF- α :n ja interleukiini-6:n pitoisuuksia. Patogeeneit aktivoi-

vat TLR-reseptoreiden kautta isännän sisäisen puolustuksen ja siten T- ja B-solut. TLR-reseptorit voivat aktivoida myös NF- κ B:n, mikä nostaa endoteelin adheesiomolekyylien pitoisuutta aiheuttaen häiriöitä endoteelin toiminnassa. Adheesiomolekyylit tarttuvat monosyytteihin ja saavat aikaan endoteelin läpäisevyyden lisääntymisen. Myös TNF- α lisää endoteelin läpäisyyttä proteiiniliitosten avulla (Bale ym. 2017).

Aggregatibacter actinomycetemcomitans (A.a) bakteerin tuottama leukotoksiini vaikuttaa endoteelin toimintaan aiheuttamalla endoteelin solujen apoptoosia, heikentämällä proliferaatiota sekä lisäämällä endoteelisten adheesiomolekyylien määrää. Näin myös endoteelin kyky korjautua heikkenee (Bale ym. 2017). Lisäksi A.a:n serotyypin esiintyvyydellä vaikuttaisi olevan yhteys sepelvaltimotautiin. A.a:lla on kuusi eri serotyyppiä, joista "b" ja "c" ovat yleisimmät. On tutkittu, että syljen ja ikenenalaisten bakteerien määrät sekä vasta-aineet A.a:ta vastaan olivat korkeimmat potilailla, joilla esiintyi serotyyppiä "c". Niillä sepelvaltimotautipotilailla, joilla esiintyy A.a:n "b" ja "c" serotyyppiä, on todettu olevan vähemmän hampaita ja enemmän ienverenvuotoa verrattuna niihin, joilla serotyyppiä ei esiinny. Myös sepelvaltimotaudin vakavuusasteen on todettu olevan yhteydessä serotyypin esiintyvyyteen (Pietiäinen ym. 2018).

Osana ateroskleroosin patogeneesia lipoproteiinit sitoutuvat valtimon seinämän intima-kerrokseen. Suurin osa lipoproteiineista diffundoituu kaikkien kerrosten läpi ja virtaa ulos liittyen lymfakiertoon. Se, miten kauan lipoproteiinit pysyvät intima-kerroksessa, on olennaista ateroskleroosin kehittymiselle. Lipoproteiinien ApoB voi sitoutua intiman solunulkoisessa matriksissa oleviin proteoglykaaneihin, jos ApoB on sen tyyppinen, että se voi muodostaa kaksi sidosta. Tällainen on muun muassa ainoastaan sd-LDL-partikkeleissa ilmenevä ApoB-100. Parodontopatogeenit voivat lisätä lipoproteiinien sitoutumista intimaan lisäämällä proteoglykaanien määrää intiman solunulkoisessa matriksissa stimuloimalla sileälihassolujen migraatiota intimaan. Sileälihassolut tuottavat proteoglykaania solunulkoiseen matriksiin, mikä edistää lipoproteiinien sitoutumista intimaan (Bale ym. 2017).

Myös MMP:llä epäillään olevan rooli ateroskleroosin kehittämisessä. Tulehduksen myötä lisääntynyt sytokiinituotanto saa aikaan MMP:n, kuten MMP-7, sekä niiden säätelijöiden vapautumisen. MMP:t ja niiden säätelijät ovat tärkeässä roolissa, sillä niiden aktivointia tarvitaan, jotta puolustusolut pääsevät tulehdusalueelle toteuttamaan fagosytoosia. Neutrofiilit säätelävät

MMP:n, kuten MMP-8 ja MMP-9, aktiivisuutta tulehduksessa erittämiensä proteinaasien ja oksidatiivisten entsyymien avulla. Epätasapaino inhibiittoreiden välillä voi johtaa liialliseen MMP aktiivisuuteen ja vaikuttaa plakin muodostumiseen mm. lisäämällä sileälihassolujen migraatiota paikalle. Ne myös heikentävät fibroottisen plakin rakennetta hajottamalla kollageenia, mikä voi johtaa plakin repeämiseen ja tromboosiin. (Alfakry yms. 2016).

Parodontologisen hoidon on todettu vähentävän CRP, IL-6 ja TNF- α pitoisuuksia ateroskleroottisessa leesiassa, sekä parantavan kolesteroliarvoja sekä endoteelin toimintaa. On myös todettu, että korkeat pitoisuudet MMP-7 ja MMP-8 ovat yhteydessä vakavampiin sepelvaltimotaudin muotoihin ja kasvaneeseen sydäninfarktin riskiin. (Alfakry yms. 2016). Myös Teeuw ym. (2014) systemaattisen katsauksen ja meta-analyysin mukaan parodontiitin hoito paransi endoteelin toimintaa ja vähensi ateroskleroottisen sairauden biomarkkereita. Myös CRP:n ja kokonaiskolesteroliarvojen todettiin tutkimuksessa pienentyneen.

5. POHDINTA

Useat epidemiologiset tutkimukset osoittavat, että parodontiitin ja kardiovaskulaarisairauksien välillä on olemassa yhteys. Tulokset ovat osittain ristiriitaisia, sillä kaikissa tutkimuksissa yhteyttä ei ole todettu tai yhteys on hyvin pieni. Tarkempia tutkimuksia tarvitaan. Keskimäärin suurentunut riski sairastua oli melko matala (19–50%) tai sitä ei löytynyt, kun tutkimus käsitti myös iäkkäät henkilöt. Toisaalta silloin, kun tutkittiin erikseen alle 65-vuotiaita tai alle 50-vuotiaita, havaittiin suurempi (44–72%) riski sairastua sepelvaltimotautiin, jos sairasti parodontiittia. Tämä voi tarkoittaa sitä, että nuoremmalla ikäluokalla riski sairastua on kasvanut. Heillä voi olla myös vähemmän klassisia sepelvaltimotaudin riskitekijöitä verrattuna iäkkäisiin, jolloin parodontiitti voi nousta esiin. Se, voidaanko parodontiittia vielä luokitella yhdeksi klassisista sepelvaltimotaudin riskitekijöistä, vaatii lisätutkimuksia. Myös patogeneesi on vielä epäselvä ja vaatii tarkempia tutkimuksia.

Tutkimusten mahdolliset virhelähteet on myös otettava huomioon. Esimerkiksi oma arvio tupakoinnin historiasta tai omista elämäntavoista voi poiketa todellisesta tilanteesta, ja poikkeama voi olla jopa suurempi kuin parodontiitin ja sepelvaltimotaudin välinen yhteys. Parodontiitin hoidon on todettu vähentävän ateroskleroosia, mutta lisätutkimuksia tarvitaan. Vaikka riski ei näyttäisi olevan kovin suuri, sillä voi olla kansainterveydellinen vaikutus johtuen parodontiitin

ja sepelvaltimotaudin yleisyydestä. Huono suuhygienia ja elämäntavat voivat kulkea käsi kädessä ja näin selittää yhteyden.

Yhteenvetona voidaan todeta, että sepelvaltimotautia sairastavien potilaiden parodontologinen hoito ja ylläpitohoito sekä motivointi hyvään suuhygieniaan ja tupakoimattomuuteen on tärkeää, koska parodontiitti ilmeisesti lisää aterosoman muodostusta. Koska yhteys parodontiitin ja sepelvaltimotaudin välillä näyttää olevan suurempi nuoremmilla henkilöillä, on parodontiitin varhaisdiagnostiikkaan ja hoitoon kiinnitettävä erityistä huomiota. Terve parodontium on tärkeä paitsi potilaan suun terveyden kannalta myös kardiovaskulaariterveyden kannalta.

6. LÄHDELUETTELO

Alfakry H, Malle E, Koyani CN, Pussinen PJ, Sorsa T (2016) . Neutrophil proteolytic activation cascades: a possible mechanistic link between chronic periodontitis and coronary heart disease. *Innate Immun*, 2016.

Almeida APCPSC, Fagundes NCF, Maia LC, Lima RR (2017). Is There An Association Between Periodontitis And Atherosclerosis In Adults? A Systematic Review. *Curr Vasc Pharmacol*, 2017.

Ashraf J, Hussain Bokhari SA, Manzoor S, Khan AA (2012). Poor oral health and coronary artery disease: a case-control study. *J Periodontol*. 2012.

Asikainen S. (2017). Gingiviitti (K05.10) Parodontiitti (K05.30). *Hammaslääketiede ja suun terveys*. Therapia Odontologica. Academica-Kustannus.

Bale BF, Doneen AL, Vigerust DJ (2017). High-risk periodontal pathogens contribute to the pathogenesis of atherosclerosis. *Postgrad Med J*. 2017;215-220

Beck J, Garcia R, Heiss G, Vokonas PS, Offenbacher S (1996). Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol*. 1996;67:1123–37.

Blaizot A, Vergnes JN, Nuwwareh S, Amar J, Sixou M (2009). Periodontal diseases and cardiovascular events: Meta-analysis of observational studies. *Int Dent J*. 2009;59:197–209.

DeStefano F, Anda RF, Kahn HS, Williamson DF, Russell CM (1993). Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *BMJ*. 1993;306:688–91.

Dietrich T, Sharma P, Walter C, Weston P, Beck J (2013). The epidemiological evidence behind the association between periodontitis and incident atherosclerotic cardiovascular disease. *J Periodontol*, 2013.

Ding YH, Qian LY, Pang J, Lin JY, Xu Q, Wang LH, Huang DS, Zou H (2017). The regulation of immune cells by Lactobacilli: a potential therapeutic target for anti-atherosclerosis therapy. *Oncotarget*. doi: 10.

Eke PI, Dye BA, Wei L, Slade GD, Thornton-Evans GO, Borgnakke WS, Taylor GW, Page RC, Beck JD, Genco RJ (2015). Update on Prevalence of Periodontitis in Adults in the United States: NHANES 2009 to 2012. Article in *Journal of Periodontology* 86(5):611-22.

Humphrey LL, Fu R, Buckley D, Freeman M, Helfand M (2008). Periodontal disease and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med*, 2008.

Husain K, Hernandez W, Ansari RA, Ferder L (2015). Inflammation, oxidative stress and renin angiotensin system in atherosclerosis. *World J Biol Chem* 26;6(3):209-17.

Janket SJ, Baird AE, Chuang SK, Jones JA (2003). Meta-analysis of periodontal disease and risk of coronary heart disease and stroke. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2003;95:559–69.

Kansanterveyslaitos. Suomalaisten aikuisten suunterveys. Terveys 2000 -tutkimus. Kansanterveyslaitoksen julkaisuja B16/2004:88-97, <http://www.terveys2000.fi/julkaisut/2004b16.pdf>

Kervinen H (2016). Sepelvaltimotauti. Lääkäriin käsikirja. Kustannus Duodecim, 2017. Artikkelin tunnus: ykt01400 (004.063). <http://www.terveysportti.fi>. Luettu 23.6.2017.

Leng WD, Zeng XT, Kwong J, Hua XP (2015). Periodontal disease and risk of coronary heart disease: An updated meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cardiol*, 2015.

Mattila KJ, Asikainen S, Wolf J, Jousimies-Somer H, Valtonen V, Nieminen M (2000). Age, dental infections and coronary heart disease. *J Dent Res*. 2000;79:756–60.

Mattila KJ, Pussinen PJ, Paju S (2005). Dental Infections and Cardiovascular Diseases: A Review. *J Periodontol*. 2005.

Mattila KJ, Valtonen V, Nieminen M, Huttunen JK (1995). Dental infections and the risk of new coronary events: Prospective study of patients with documented coronary artery disease. *Clin Infect Dis*. 1995;20:588–90.

Newman M, Takei H, Klokkevold P, Carranza F (2014). Carranza's Clinical Periodontology, 12th edition. Elsevier Saunders. Missouri.

Parodontiitti: Käypähoito -suositus (2016). Käypähoito. Suomalaisen Lääkäriseura Duodecimin ja Suomen Hammaslääkäriseura Apollonian asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2016 (julkaistu 11.10.2016). <http://www.kaypahoito.fi>. Luettu 10.6.17.

Pelkonen O, Ruskoaho H, Hakkola J, Huupponen R, MacDonald E, Moilanen E, Pasanen M, Scheinin M, Vähäkangas K (2014). Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia. Kustannus Oy Duodecim, 2014.

Pietiäinen M, Kopra KAE, Vuorenkoski J, Salminen A, Paju S, Mäntylä P, Buhlin K, Liljestränd JM, Nieminen MS, Sinisalo J, Hyvärinen K, Pussinen PJ. Aggregatibacter actinomycetemcomitans serotypes associate with periodontal and coronary artery disease status. *J Clin Periodontol*, 2018.

Stabiili sepelvaltimotauti: Käypähoito -suositus (2015). Käypähoito. Suomalaisen Lääkäriseura Duodecimin ja Suomen Kardiologisen Seuran asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2015 (julkaistu 13.04.2015). <http://www.kaypahoito.fi>. Luettu 18.6.2017.

Teeuw WJ, Slot DE, Susanto H, Gerdes VE, Abbas F, D'Aiuto F, Kastelein JJ, Loos BG. Treatment of periodontitis improves the atherosclerotic profile: a systematic review and meta-analysis. *Clin Periodontol*, 2014.

Terveys 2011. https://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/90832/Rap068_2012_netti.pdf?sequence

Uitto V. (2017). Parodontaalisairauksien patogeneesi. Hammaslääketiede ja suun terveys. Therapia Odontologica. Academica-Kustannus.

Yu YH, Chasman DI, Buring JE, Rose L, Ridker PM. Cardiovascular risks associated with incident and prevalent periodontal disease. J Clin Periodontol, 2015.

Zeng XT, Leng WD, Lam YY, Yan BP, Wei XM, Weng H, Kwong JS (2016). Periodontal disease and carotid atherosclerosis: A meta-analysis of 17,330 participants. Int J Cardiol, 2016.