

Stöðluð svipgerðargreining tannhaldssjúkdóms Byggt á notkun OPG röntgenmynda fyrir víðtæka erfðamengisleit (GWAS)



ANNA MARGRÉT BJARNADÓTTIR, CAND. ODONT, MS
INGÓLFUR ELDJÁRN, CAND. ODONT, MS, SÉRFRÆÐINGUR Í TANNHALDSSJÚKDÓMUM, LEKTOR Í
TANNLÆKNADEILD HÁSKÓLA ÍSLANDS

NETFANG: annamargretbjarnadottir@gmail.com, TANNLÆKNABLAÐIÐ 2021; 39(1): 19-32
doi: 10.33112/TANN.39.1.11

ÁGRIP

Inngangur: Tannhaldssjúkdómur er flókinn bólgusjúkdómur sem leiðir til niðurbrots á stoðvefjum tanna. Um er að ræða samspil margra þátta, þ.m.t. ónæmiskerfisins, en því er að stórum hluta stjórnað af genum. Þekking á genum og genaþáttum sem hafa áhrif á sjúkdómsmynd tannhaldssjúkdóma er enn takmörkuð. Séu kennsl borin á slíka erfðaþætti gæti það hjálpað til við að skilja þróun og feril þeirra sem jafnvel gæti leitt til nýrra meðferðarleiða. Víðtæk erfðamengisleit (GWAS) er rannsóknaraðferð sem hefur verið notuð í þessum tilgangi með góðum árangri. GWAS flókinna sjúkdóma krefst jafnan stórra hópa einstaklinga og staðlaðra svipgerða.

Tilgangur þessarar rannsóknar var að búa til staðlað flokkunarkerfi til þess að greina á áreiðanlegan hátt sjúklinga með tannhaldssjúkdóm, á grundvelli orthopantomogram (OPG) röntgenmynda. Ennfremur að nýta gögn myndúrvinnslu til þess að skilgreina svipgerðir fyrir fyrstu víðtæku erfðamengisleitir sem gerðar hafa verið á tannhaldssjúkdómi á Íslandi, til að leita erfðaþátta sem tengjast áhættu á tannhaldssjúkdómi.

Aðferðir: Skoðaðar voru stafrænar OPG-röntgenmyndir fullorðinna (N = 4351) sem komu í myndatöku á Tannlæknadeild Háskóla Íslands (THÍ) á árunum 2011-2017. Beintap var mælt á mynd af einum skoðara. Einstaklingar voru flokkaðir í hópa eftir svipgerðum, með og án merkja um tannhaldssjúkdóm, á grundvelli fyrirfram ákveðinna skilgreininga og flokkunarkerfi byggt á mælingum og dreifingu á beintapi og tannvöntun á OPG röntgenmyndum. Gerð var áreiðanleikakönnun af öðrum skoðara, á grundvelli 100 röntgenmynda, sem og ítarleg lýsandi tölfræðigreining á gögnum.

Niðurstöður: Unnt var að greina sjúklinga sem bera merki um tannhaldssjúkdóm á áreiðanlegan hátt (áreiðanleiki milli tveggja skoðara 90%) úr stóru safni OPG mynda. Hlutfall skjólstaðinga THÍ á árunum 2011-2017 sem greindir voru með merki um tannhaldssjúkdóm í rannsókninni var 8,5%.

Ályktanir: Hægt er að álykta að aðferðir sem lýst er og voru notaðar í þessari rannsókn séu gagnlegar til að bera kennsl á og flokka á staðlaðan og áreiðanlegan hátt, einstaklinga í tvo hópa, þá sem hafa merki um tannhaldssjúkdóm og þá sem hafa heilbriggt tannhald samkvæmt OPG röntgenmyndum.

Lykilorð: tannhald, tannhaldssjúkdómur, svipgerðir, flokkunarkerfi, víðtæk erfðamengisleit, GWAS

Inngangur

Uppsöfnun baktería getur valdið tannholdsbólgu (e. gingivitis) sem getur þróast yfir í tannhaldssjúkdóm (e. periodontitis) sem getur leitt til tanntaps. Vitað er að ekki öll tilfelli tannholdsbólgu verða að tannhaldssjúkdómi og að ekki öll tilfelli tannhaldssjúkdóms leiða til tanntaps. Auk þess er ljóst að beintap gerist mishratt og er mismikið, á mismunandi stöðum og við mismunandi tennur. Einnig er ljóst að einstaklingar eru misnæmir fyrir tannhaldssjúkdómi og að beintap er mismunandi milli hópa (1–3). Ljóst er að margir mismunandi þættir spila inn í þróun og framgang tannhaldssjúkdóms.

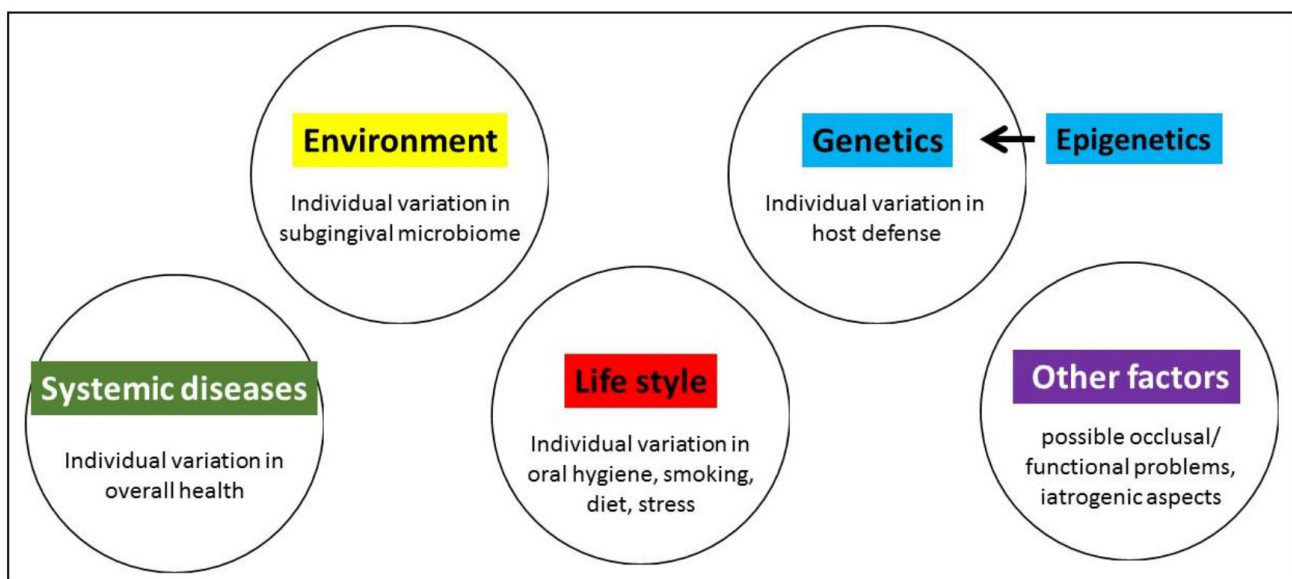
Margar rannsóknir sýna að ýmsir þættir geta haft einhver áhrif á tannhaldssjúkdóm og eru s.k. áhættuvisar (e. risk indicators) (Mynd 1). Þeirra á meðal er samsetning örvera í munnholi, lífstílsþættir svo sem reykingar og erfðapættir (8). Ýmist fáir, margir eða allir þessir þættir geta verið til staðar samtímis en samspil þeirra getur verið mismunandi milli einstaklinga. Suma þætti er hægt að hafa áhrif á og teljast því breytanlegir (e. modifiable), líkt og lífstíll og samsetning örvera, en aðrir svara ekki meðferð eða inngripi og eru kallaðir óbreytanlegir (e. non-modifiable) þættir, t.d. aldur, kyn og erfðapættir (9). Þeir þættir sem staðfest hefur verið með óbyggjandi hætti í rannsóknum að hafi marktæk áhrif á sjúkdóm kallast áhættuþættir (e. risk factors) (9).

Með hækkandi aldri eykst algengi (e. prevalence) og alvarleiki tannhaldssjúkdóms en þó að áhrif á pokadýpt virðist minniháttar eru áhrif aldurs á aukningu festutaps meira áberandi (10–12). Hinsvegar er deilt um hvort

tannhaldssjúkdómur sé afleiðing þess að eldast eða hvort lengri útsetning fyrir áhrifaþáttum, sem óneitanlega fylgir hærri aldri, magni upp áhrif á festutap. Þegar búið er að leiðrétta fyrir sönnum áhættuþáttum virðast áhrif aldurs minnka. Því er talið að aukið algengi sé frekar aldurstengt en aldursháð (11,13,14).

Ekki virðast vera neinar marktækar sannanir fyrir því að munur sé á næmni kvenna og karla fyrir tannhaldssjúkdómum. Fjölmargar rannsóknir sýna þó að tannhaldssjúkdómur er algengari hjá körlum, í flestum aldurshópum, þ.e. bæði festutap og pokadýpt (9–12,15,16). Munurinn er talinn tengjast því að karlmenn hirða almennt verr um tennur sínar, hafa meiri tannstein og nýta sjaldnar tannlæknaþjónustu en konur, en gæti einnig tengst mismunandi virkni ónæmiskerfis milli kynja (10,11,13,16).

Sýnt hefur verið fram á að aðaláhættuþættir tannhaldssjúkdóms eru reykingar og sykursýki (e. diabetes mellitus) (17–26). Reykingar auka hættu á niðurbroti tannhalds, bæði þegar skoðað er festutap og beintap, en rannsóknir sýna að hættan á tannhaldssjúkdómi með/án tannhaldstaps eykst tvö- til sjöfalt hjá þeim sem reykja borið saman við þá sem ekki reykja (15,23,27–30). Einnig sýnir reykingafólk meira festutap en fyrrum reykingafólk (reyklaus í tvö ár) á meðan þeir sem aldrei hafa reykt hafa minnsta festutapið borið saman við hina tvo hópana. Jafnframt aukast líkur á tannhaldssjúkdómi reykingafólks með auknum reykingum (skammtaháð, e. dose-dependant) (23,29,30). Að auki hefur verið sýnt fram á að þeir sem ekki reykja en hafa verið óbeint útsettir fyrir tóbaksreyk eru líklegri en aðrir til



Mynd 1: Áhættuvisar tannhaldssjúkdóms (e. multicausality model) (8).

að þróa með sér tannhaldssjúkdóm (19). Rannsóknir sýna einnig tengsl milli lélegs heilsufars og tannhaldssjúkdóms en til að mynda er tíðni tannhaldssjúkdóms hjá einstaklingum með sykursýki marktækt hærri (60%) en hjá þeim sem ekki hafa sykursýki (40%) (31,32) og tannhaldssjúkdómur hefur áhrif á fleiri tennur einstaklinga með sykursýki en annarra (15). Slæm áhrif sykursýki á tannhaldsástand virðast vera meiri hjá þeim sem hafa lengi þjáðst af sykursýki og þeim sem hafa illa meðhöndlaða sykursýki (33–36).

Í dag er almennt viðurkennt að þeir einstaklingar sem þjást af tannhaldssjúkdómi hafi einhverja sameiginlega erfðarætti. Þekkt er að ónæmiskerfið stjórnað að miklu leyti af genum en ónæmissvörun gegn árásum baktería er mismunandi milli einstaklinga og því sýna menn breytilegt umfang og mismunandi hraða beinniðurbrots. Þetta veldur því m.a. að þróun sjúkdómsins er mishröð og misalvarleg (37,38,47,39–46). Flestar vísbendingar benda til mögulegra samspils gena og umhverfisáhrifa (4–7). Hinsvegar eru erfðarættir tannhaldssjúkdóma hvorki að fullu rannsakaðir né að fullu þekktir.

Erfðir í einfölduðu máli

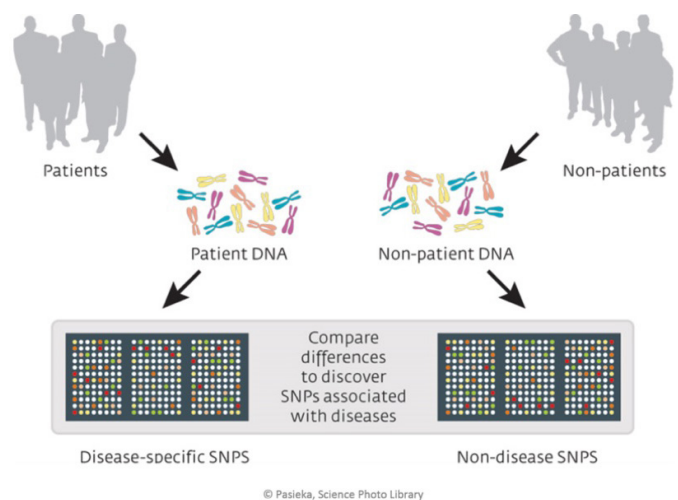
Erfðamengið er byggt upp af litningum sem bera erfðafni, DNA, en hver eining í DNA kallast gen. Heilt yfir eru öll gen á litningum manna eins, eða um 99,9% og því er munur á aðeins um 0,1% genanna. Mismunandi form sömu gena á litningum kallast genasamsætur (e. alleles) og felst munur þeirra í ólíkum DNA-kjarnsýruröðum. Þessi breytileiki gefur af sér ákveðin einkenni, eða svipgerðir (e. phenotypes). Dæmi um þetta eru t.d. augnlitur, háralitur og blóðflokkar.

Erfðasjúkdómar sem teljast „einfaldir“ fylgja lögmálum Mendels og erfast með frekar fyrirþaanlegum mynstrum frá einni kynslóð til annarrar. Einfaldir erfðasjúkdómar eru almennt vel þekktir þar sem þeir verða oftast vegna breytinga á einum ákveðnum stað á litningi sem ákvarða svipgerð sjúkdóms og kallast stökkbreytingar. Ólíkt þessu eru það margar genasamsætur á mismunandi stöðum litninga sem hafa áhrif á svipgerð flókinna sjúkdóma. Þegar slíkar genasamsætur eru til staðar hjá a.m.k. 1% þýðis kallast það genafjölbreytni (e. polymorphism) og er algengara fyrirbæri en stökkbreytingar. Genafjölbreytni telst frekar eðlilegt fyrirbæri í þýði og leiðir af sér minniháttar breytingar og eru því minna truflandi en erfðarættir í einföldum sjúkdómum (39).

Mikilvægt er að gera sér grein fyrir því að í flóknum sjúkdómum, líkt og tannhaldssjúkdómi, er ekki beint samspil milli tilvistar ákveðinnar genasamsætu og sjúkdóms heldur

finnast sömu genasamsætur einnig í þeim sem eru ekki með sjúkdóminn. Tilvist viðkomandi genasamsætu þýðir því ekki endilega það sama og að sjúkdómur sé til staðar. Ákveðnar genasamsætur finnast með hærri tíðni hjá þeim sem hafa flókinn sjúkdóm, en hjá viðmiðunarhópi. Því er mikilvægt að meta marga þætti til að geta metið þýðingu genafjölbreytninnar sem er til staðar, þ.m.t. tíðni samsæturnar í þýðinu sem skoðað er, sem og þau áhrif sem hún hefur á sjúkdóm og sjúkdómsmynd (39). Svokallaðar punktbreytingar (e. single nucleotide polymorphisms, SNPs) eru algengustu tegundir genafjölbreytni og eru taldar valda mestum breytileika í erfðamengi manna. Í flestum tilfellum gefa SNPs af sér minniháttar breytingar og svipaðar svipgerðir. Í samhengi við tannhaldssjúkdóm geta SNPs ýmist aukið eða latt ákveðna virkni í ónæmiskerfi þannig að sumir þróa frekar með sér tannhaldssjúkdóm en þeir sem hafa ekki sömu SNPs. Þetta veldur því að tannhaldssjúkdómur hefur mismunandi svipgerðir og þá sérstaklega þegar aðrir og jafnvel margir óhagstæðir áhættuþættir bætast ofan á, svo sem reykingar og/eða sykursýki.

Víðtæk erfðamengisleit (e. genome-wide association study (GWAS)) ber saman tíðni erfðabreytileika í erfðamengi sjúklunga (e. cases) og viðmiðunarhóps (e. controls) (Mynd 2). Til að öðlast tölfræðilegan styrk krefst GWAS jafnan stórra hópa og staðlaðra svipgerða. Mikilvægt er að skilgreina vel svipgerðir hópanna tveggja sem bornir eru saman svo aðgreining þeirra sé sem mest og hóparnir sem einsleitastir innbyrðis.



Mynd 2: Yfirlitsmynd fyrir GWAS. Samanburður á tíðni SNPs í DNA tveggja hópa; með einkenni og án einkenna sjúkdóms.

Faraldsfræði

Til eru fjölmargar rannsóknir í tengslum við faraldursfræði tannhaldssjúkdóms, en hugtök og skilgreiningar þessu tengt hafa breyst og þróast í tímans rás. Notast hefur verið við mörg ólík skráningarkerfi, rannsóknaraðferðir og flokkanir í gegnum árin. Því eru skráningar og gögn oft mismunandi og því erfitt eða ómögulegt að bera saman rannsóknir. Því eru nákvæmar tölur yfir algengi tannhaldssjúkdóms ekki vel þekktar.

Mjög fáar rannsóknir á þessu sviði hafa verið gerðar á Íslendingum. Niðurstöður úr langtímarannsókn sem birtar voru árið 1968 (48) sýndu að yfir 90% Íslendinga 4 ára og eldri höfðu tannhaldssjúkdóm af einhverju tagi, þ.m.t. tannholdsbólgu, og að aðeins um þriðjungur þjóðar hafði tannhaldspoka við einungis eina tönn. Þetta þýðir að flestir tannhaldssjúklingar höfðu poka við fleiri en eina tönn. Sama rannsókn sýndi að 45% þjóðarinnar hafði frekar heilbrigt tannhald, þ.e. pokadýpt í kring um 3 mm, en þar sem tannhaldspokar voru yfir 3 mm að dýpt, voru þeir til staðar á mörgum stöðum. Í viðbót sýndu niðurstöður að af þeim sem höfðu 5-7 mm pokadýpt, höfðu 20% poka á 3-5 stöðum og 10% höfðu tannhaldspoka við >5 staði. Um 10% greindust með alvarlegan tannhaldssjúkdóm, með 7 mm pokadýpt eða meira.

Fáar áreiðanlegar rannsóknir á tannhaldssjúkdómum evrópskra þjóða eru til. Rannsókn sem birt var árið 2002 sýnir að minniháttar beintap og festutap getur talist frekar algengt í Evrópu á meðan mun færri þjást af alvarlegu tannhaldsástandi eða um 10% (49). Rannsóknir frá öðrum stöðum í heiminum sýna margar svipaðar niðurstöður, að almennt virðist alvarlegur tannhaldssjúkdómur vera bundinn litlum hópi fólks (um 10%) og að svipað hlutfall hafi mild eða engin einkenni sjúkdómsins (um 10%). Því virðast flestir (upp undir 80%) hafa einkenni einhversstaðar þar á milli (3,13,48–51). Almennt virðist beintap vegna tannhaldssjúkdóms gerast hægt, að meðaltali á milli 0.05 og 0.07 mm á ári í upphafi sjúkdóms, á meðan meðalhraði festutaps snemmkomins tannhaldssjúkdóms (e. early onset) mælist töluvert meiri, eða um 0.17 mm á ári (3,48,59,51–58).

Flestar rannsóknir sýna að marktækt hærra hlutfall karla þjást af tannhaldssjúkdómi (9–12,15,16). Þó sýnir áðurnefnd rannsókn á Íslendingum að hærra hlutfall kvenna (49.9%) en karla (24.6%) á aldrinum 18-79 ára hafi tannhaldssjúkdóm (48), en það er talið mögulega tengjast verri félagslegri vitund og/eða stöðu kvenna á þessum tíma. Hjá efnameiri þjóðum, líkt og á Íslandi og í Svíþjóð, fara líflíkur fólks hækkandi (60,61). Sjúkdómsbyrði tannhaldssjúkdóms hjá

yngra fólki fer þá minnkandi á meðan aukning verður á miðlungs til alvarlegum tilfellum tannhaldssjúkdóms hjá þeim eldri (62). Þetta getur tengst núverandi áherslum í meðferð sem beinast að því að viðhalda tæpum tönnum og halda í þær lengur en áður var gert, jafnvel í ár eða áratugi, með auknu eftirliti og góðri tannhirðu. Hlutfall þeirra sem þjást af alvarlegum tannhaldssjúkdómi virðist vera hæst hjá 50-60 ára og fer þá lækandi, vegna aukins tanntaps, oft vegna tannhaldssjúkdóms, hjá þeim sem eldri eru (13,63,64).

Rannsóknir eru oft mismunandi, aðferðir við skoðanir oft ólíkar og byggja á ólíkum skilgreiningum. Því er erfitt að leggja áreiðanlegt mat á upplýsingar um tannhaldsástand í heiminum. Þörf er því á alþjóðlegum, stöðluðum skilgreiningum á svipgerðum tannhaldssjúkdóms fyrir þróun á betra flokkunarkerfi svo fáist áreiðanlegri upplýsingar um tíðni og algengi tannhaldssjúkdóma til að rannsóknir í framtíðinni séu áreiðanlegri.

Efniviður og aðferðir

Rannsóknin var framkvæmd í samstarfi við Íslenska erfðagreiningu (ÍE) sem hluti af erfðafraeðilegri rannsókn þráláttra verkja og var að hluta til styrkt af National Institute of Dental and Craniofacial Research of the national institutes of health (R01DE022905). Rannsóknin var samþykkt af Tannlæknaeild Háskóla Íslands, Rannsóknarnámsnefnd lækna- og tannlæknaeildar Háskóla Íslands, Vísindasiðanefnd (VSN-17-035, áður VSN-12-162) og Persónuvernd. Öll persónugreinanleg gögn voru dulkóðuð af þriðja aðila áður en þau voru í framhaldi nýtt í GWAS rannsókn hjá ÍE.

Val þátttakenda

Skoðaðar voru stafrænar OPG-röntgenmyndir fullorðinna (≥ 30 ára) (N = 4351) sem komu í myndatöku á Tannlæknaeild Háskóla Íslands (THÍ) á árunum 2011-2017. OPG-röntgenmyndir eru teknar af þeim sem leita til THÍ með mismunandi vandamál í von um að fá tannlækningameðferð, auk annarra sem vísað er á THÍ í OPG-myndatöku af tannlæknum á einkastofum. Ástæður myndatöku eru mismunandi og því ekki bundnar við neina ákveðna sjúkdóma innan tannlæknisfræðinnar. Skoðara var ekki kunnugt um ástæður heimsókna þeirra er áttu OPG-röntgenmynd í gagnabanka THÍ.

Fjöldi OPG-röntgenmynda í gagnabanka THÍ var 8752. Myndir voru geymdar í og meðhöndlaðar á Sidexis XG (DENTSPLY SIRONA Inc. Charlotte, NC, U.S.) forritinu. Upplýsingar um fæðingardag og kyn var safnað frá Þjóðskrá. Beintap af völdum tannhaldssjúkdóms sem greina má á

röntgenmynd verður greinilegra með hækkandi aldri en er sjaldan greinanlegt í yngstu aldurshópunum. Því voru einstaklingar yngri en 30 ára útilokaðir frá rannsókninni. OPG-röntgenmyndir sem töldust ónothæfar (t.d. skekkta, teygðar o.s.frv.) voru einnig útilokaðar frá rannsókninni.

Gagnasöfnun

Hönnun gagnasöfnunar var unnin af hópi tannlækna með mismunandi starfsaldur og reynslu. Myndir einstaklinga 30 ára og eldri voru skoðaðar og greindar. Í þeim tilfellum þar sem einstaklingar áttu fleiri en eina mynd í gagnagrunni THÍ var nýjasta (þó ekki tekin eftir 31.12.2017) mynd valin og skoðuð. Hver OPG-röntgenmynd var skoðuð af einum skoðara. Í upphafi var gerð þrúfugreining (e. pilot study) byggð á 100 myndum. Gerð var áreiðanleikakönnun af aðalskoðara (intra-rater examination) og öðrum (inter-rater examination).

Sérstakur hugbúnaður var hannaður í samstarfi við ÍE og notaður við skráningu og geymslu gagna í ónettengdri tölvu. Hugbúnaðarforritið var Filemaker Pro database (Claris International Inc., Cupertino, CA. US) kallað PAIN KJÁLKI 2018 (KJÁLKI). KJÁLKI gaf upp lista með nöfnum einstaklinga sem áttu OPG-röntgenmynd í Sidexis XC forriti í gagnagrunni THÍ (65). Önnur tölva með nettengingu var notuð til leitar og skoðunar OPG-röntgenmynda sem geymdar voru í gagnagrunni THÍ, með notkun Sidexis forritisins. Leit OPG-röntgenmynda í Sidexis var gerð með nafnlista í KJÁLKA.

Ýmis atriði voru skoðuð og upplýsingar skráðar fyrir hverja mynd. Þar á meðal fjöldi og staða tanna til staðar og/eða tapaðar tennur og var fjarlægð milli beinbrúnar (e. alveolar bone crest) (ABC) og glerungs-rótarmarka (e. cemento-enamel junction) (CEJ) mæld og skráð í millimetrum (ABC-CEJ). Notuð voru mælitæki í Sidexis forritinu. Mælingar voru framkvæmdar við fullorðinstennur eingöngu sem ekki voru taldar vonlausar til uppbyggingar, svo sem mikið niðurbrotnar tennur og rötarbrot. Endajaxlar voru undanskildir mælingum. Mælingar voru skráðar fyrir eina tönn í hverjum sjöttungi, þ.e. þá sem metin var með mesta greinilega beintap. Ef tvær eða fleiri tennur höfðu sama beintap (ABC-CEJ) var sú tönn sem hafði besta aðgengið fyrir mælingar skráð. Ef ekki var hægt að mæla beinhæð við einhverja tönn, t.d. ef um skörun eða skekkju var að ræða, var allur viðkomandi sjöttungur skráður „ekki hægt að mæla“. Mælingar voru flokkaðar í fjóra hópa eftir alvarleika. Í þeim tilfellum sem fjarlægðin ABC-CEJ var mæld undir 4 mm var beinhæðin metin heilbrigð, en ef ABC-CEJ var mæld 4 mm eða meira var

tönn skilgreind með beintap. Flokkar voru síðar notaðir við gerð svipgerðargreiningar.

Hönnun flokkunarkerfis

Markmiðið var hönnun svipgerðargreiningarkerfis fyrir viðtæka erfðamengisleit (GWAS) til að leita erfðapátta sem tengjast áhættu á tannhaldssjúkdómi. Mikilvægt var að skilgreina vel svipgerðir hópanna tveggja svo aðgreining þeirra væri sem mest fyrir samanburð hópanna.

Hugmyndin var að viðmiðunarhópur innihéldi þá sem gátu talist hafa heilbriggt tannhald og voru skilyrði til að flokkast í þennan hóp höfðu nokkuð stíf. Þeir sem voru flokkaðir í viðmiðunarhóp uppfylltu skilyrði um að hafa engin merki um tannhaldssjúkdóm á OPG-röntgenmynd (ABC-CEJ \leq 3,99 mm við allar tennur), voru með allar fullorðinstennur til staðar (utan endajaxla) og hvergi staðir á OPG-röntgenmynd sem ekki var hægt að mæla. Ráðgert var að sjúklingahópurinn innihéldi einstaklinga sem höfðu almenn dreifð og alvarleg merki um beintap (ABC-CEJ \geq 6,0 mm). Þar sem tanntap getur verið afleiðing alvarlegs beintaps vegna tannhaldssjúkdóms var tekið tillit til þess í hversu mörgum sjöttungum tennur voru til staðar og hversu margir sjöttungar höfðu tennur með alvarlegt beintap (Tafla 1). Því voru þeir sem höfðu engin eða mild einkenni beintaps útilokaðir úr sjúklingahópnum.

Tafla 1: Flokkunarskilyrði fyrir sjúklingahóp; hlutföll sjöttunga með merki um tannhaldssjúkdóm.

Fjöldi sjöttunga með tennur til staðar	Fjöldi sjöttunga með ABC-CEJ \geq 6 mm við \geq 1 tönn
Sex	6/6 sjöttungar (allir sjöttungar með tennur) 5/6
Fimm	5/5 sjöttungar (allir sjöttungar með tennur) 4/5
Fjórir	4/4 (allir sjöttungar með tennur) 3/4
Einn, tveir, þrír	1/1 (allir sjöttungar með tennur) 2/2 (allir sjöttungar með tennur) 3/3 (allir sjöttungar með tennur)

Tölfræðiúrvinnsla

Tölfræðiúrvinnsla og gagnagreining var unnin með tölfræðihugbúnaðinum R (the R Foundation for Statistical Computing, Vienna, AT) og Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Redmond, WA, US). Niðurstöðum var lýst með lýsandi tölfræði, t.d. með töflum og gröfum, meðaltölum og hlutföllum. Tölfræðipróf voru gerð með kíкваðrat-prófum

og Fischer-próf notuð til að prófa mun á meðaltölum og hlutföllum með t-prófum. Marktækur munur var reiknaður og P-gildi lægri en 0,05 voru talin tölfræðilega marktæk, fyrir utan viðtæka erfðamengisleit sem framkvæmd var í framhaldinu.

Áreiðanleikakönnun

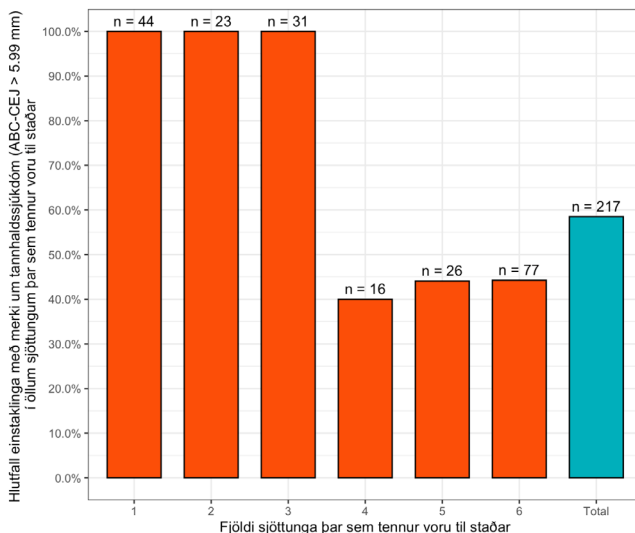
Gerðar voru tvær áreiðanleikakannanir á grundvelli 100 röntgenmynda af sama skoðara auk þeirrar þriðju sem var gerð af öðrum skoðara. Einstaklingar voru síðan flokkaðir í hópa, með og án merkja um tannhaldssjúkdóm, eftir áður nefndum skilgreiningum og flokkunarkerfi og niðurstöður bornar saman við niðurstöður upphafsskoðunar. Gerð var ítarleg lýsandi tölfræðigreining á gögnunum.

Niðurstöður

Fjöldi skjólstæðinga THÍ á árunum 2011-2017 sem uppfylltu skilyrði við val þátttakenda var 4351. Af þeim voru 45,6% karlar og 54,3% konur. Hlutfall þeirra sem greindir voru heilbrigðir og ekki með merki um tannhaldssjúkdóm var 14,39%. Hlutfall þeirra sem greindir voru með tannhaldssjúkdóm var 8,53%. Í viðmiðunarahópi voru 42,5% karlar og 57,5% konur. Í sjúklingahópnum voru 53,6% karlar og 46,4% konur. Tölfræðilega marktæk tengsl fundust á kyni og merkjum um tannhaldssjúkdóm ($P = 0,00041$). Meðalaldur þýðis var 53,3 ár en meðalaldur var hjá 38,60 ár hjá viðmiðunarahópi og 59,86 ár hjá sjúklingahópi. Munurinn á meðalaldri hópanna tveggja var tölfræðilega marktækur ($P < 2.2 \times 10^{-16}$). Sjá Töflu 2.

Í viðmiðunarahópi voru þeir sem höfðu ekkert beintap og allar fullorðinstennur (endajaxlar undanskildir). Hlutfall þeirra í sjúklingahópi sem höfðu nokkuð alvarleg merki um tannhaldssjúkdóm ($ABC-CEJ \geq 6,0$ mm) í öllum sjöttungum var nálægt 50% fyrir einstaklinga með tennur í fjórum, fimm og sex sjöttungum og 100% hjá þeim sem höfðu

tennur í 1, 2 eða 3 sjöttungum. Í heild höfðu um 50% einstaklinga í sjúklingahópi nokkuð alvarlegt beintap, eða $ABC-CEJ \leq 6,0$ mm í öllum sjöttungum. Sjá mynd 3.

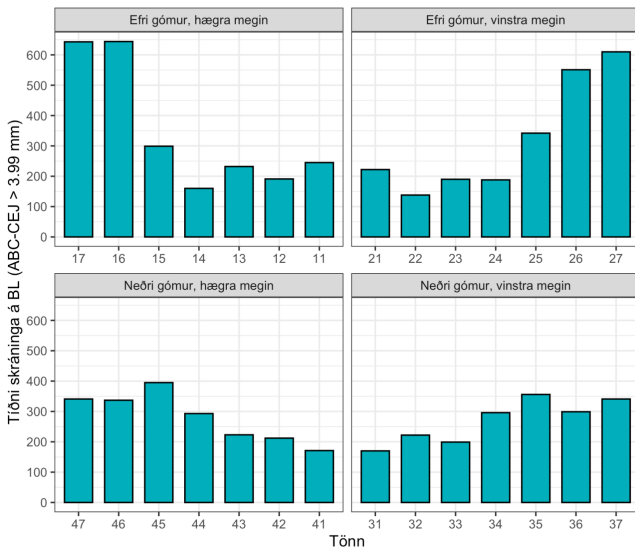


Mynd 3: Hlutfall einstaklinga í sjúklingahópnum með merki um tannhaldssjúkdóm ($ABC-CEJ \leq 6,0$ mm) í öllum sjöttungum þar sem tennur voru til staðar.

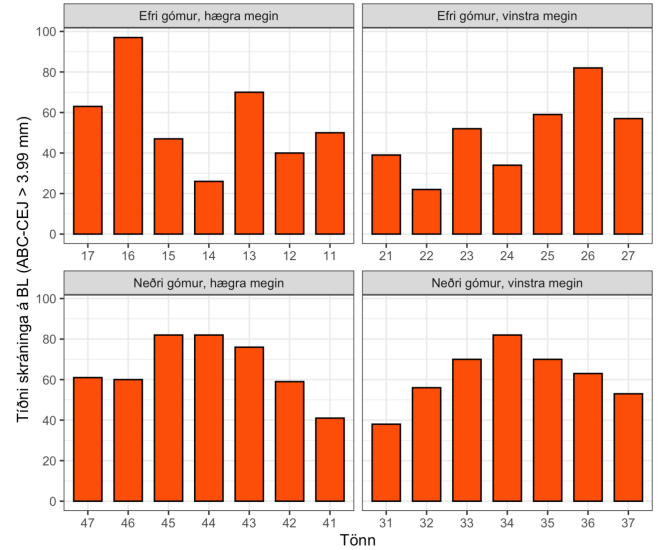
Hjá rannsóknarhópnum voru þær tennur sem oftast voru skráðar með beintap (BL, $ABC-CEJ > 3,99$ mm) efri jaxlar og því næst forjaxlar í neðri gómi. Sú tönn sem sjaldnast var skráð með BL var vinstri hliðarframtönn í efri gómi, tönn 22. BL var sjaldnar skráð við framtennur en aftari tennur, fyrir utan forjaxla, þá sérstaklega í efri gómi. Alvarlegt beintap (SBL, $ABC-CEJ > 7,99$ mm) var oftast skráð við fremri jaxla í efri gómi og þar á eftir við aftari jaxla í efri gómi. Í neðri gómi voru aftari jaxlar oftast skráðir með SBL en augntennur neðri góms fylgdu þar fast á eftir. Vinstri hliðarframtönn í efri gómi, tönn 22, var sjaldnast skráð með SBL. Þetta má sjá á mynd 4 og mynd 5.

Tafla 2: Yfirlitstafla yfir rannsóknarhópinn

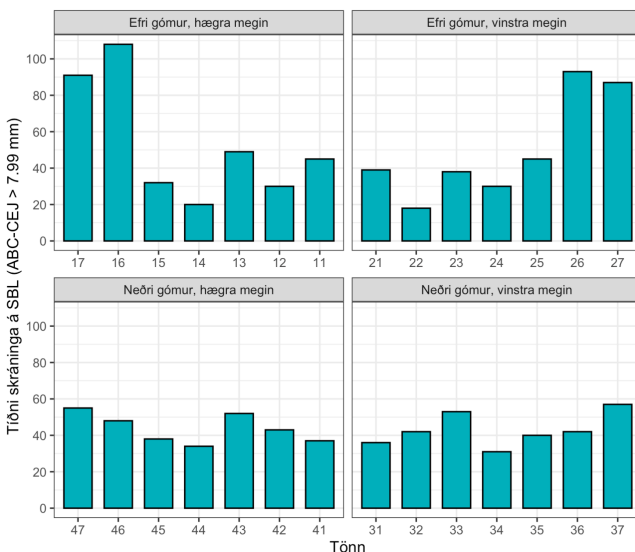
		Viðmiðunarahópur (controls)	Sjúklingahópur (cases)	Aðrir (other)	Heild (total)
Fjöldi (N), (%)		626, (14,39%)	371, (8,53%)	3354, (77,09%)	4351
Kyn (N), (%)	Konur	360, (57,5%)	172, (46,4%)	1832, (54,6%)	
	Karlar	266, (42,5%)	199, (53,6%)	1522, (45,4%)	
	P-gildi				P = 0.00041
Aldur (ár)	Meðaltal (mean)	38,60	59,86	55,32	53,30
	SD	± 8,44	± 10,71	± 13,50	± 14,1
	P-gildi				P < 2,2 x 10 ⁻¹⁶



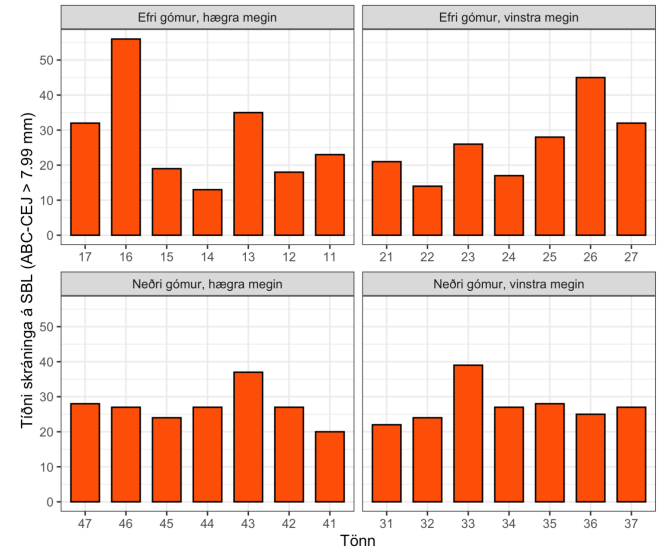
Mynd 4: Tíðni skráninga BL (ABC-CEJ > 3,99 mm) fyrir hverja tönn (heilðarhópur).



Mynd 6: Tíðni skráninga BL fyrir hverja tönn (sjúklingahópur).



Mynd 5: Tíðni skráninga SBL (ABC-CEJ > 7,99) fyrir hverja tönn (heilðarhópur).



Mynd 7: Tíðni skráninga SBL fyrir hverja tönn (sjúklingahópur).

Þegar sjúklingahópur var skoðaður sérstaklega (Mynd 6 og Mynd 7) sást að algengustu tennur skráðar með bæði BL og SBL voru fremri jaxlar í efri gómi. Þær tennur sem oftast voru skráðar með BL í neðri gómi voru forjaxlar og augtennur. Í neðri gómi voru augtennur oftast skráðar með SBL. Af tönnum í neðri gómi voru miðframtennur sjaldnast skráðar með bæði BL og SBL. Af efri tönnum voru fremri forjaxlar sjaldnast skráðir, með bæði BL og SBL, þó svipað oft og vinstri hliðarframtönn.

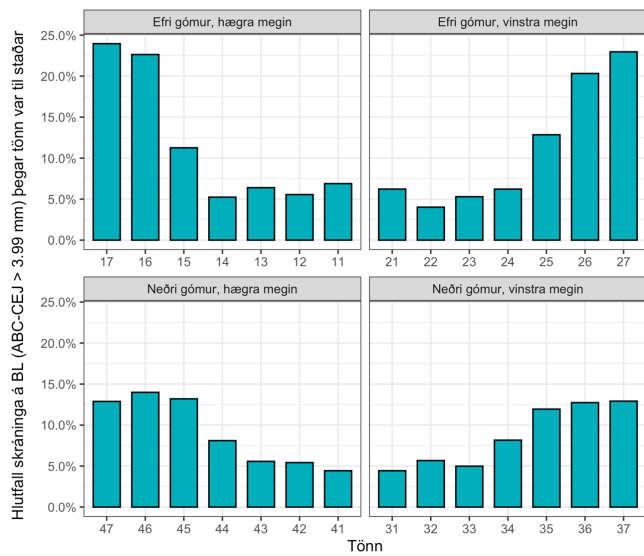
Þegar tillit var tekið til tanntaps hjá heilðarhópi (Mynd 8 og Mynd 9) sást að mun hærra hlutfall jaxla var skráð með BL og SBL en framtennur og forjaxla. BL við efri góms jaxla var þá hlutfallslega nær tvöfalt oftar skráð en fyrir neðri góms jaxla. Eins sást að hliðarframtennur og fremri forjaxlar í efri gómi voru sjaldnast skráðar með bæði BL og SBL þegar þær tennur voru til til staðar. Þegar sama var skoðað fyrir sjúklingahóp var mest áberandi að hæsta hlutfall tanna skráð með bæði BL og SBL voru jaxlar, bæði í efri og neðri gómi (Mynd 10 og Mynd 11).

Tanntap

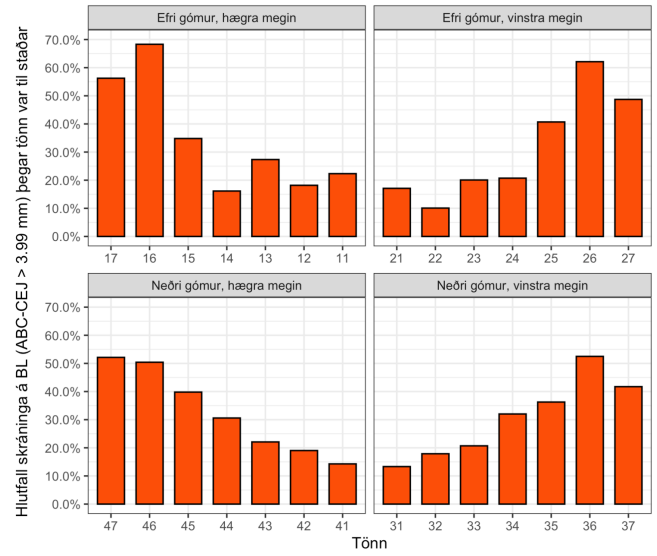
Meðalfjöldi tapaðra tanna hjá heildarhópi var 7,26. Vegna flokkunarkerfis svipgerðargreiningar innihélt viðmiðunarhópur einungis þá sem ekki höfðu tapað neinum tönnum. Meðalfjöldi tapaðra tanna hjá sjúklingahópi var 12,38 en 8,04 hjá „öðrum“ sem hvorki flokkuðust í viðmiðunar- né sjúklingahóp. Stór hluti í hópi „annarra“ hafið tapað fáum tönnum en fáir höfðu tapað mörgum. Flesta í sjúklingahópi vantaði 7 tennur (Mynd 12) og mikil dreifing var á fjölda tapaðra tanna hjá sama hópi.

Hjá heildarhópi vantaði hlutfallslega oftast tönna 36, í um 46% tilfella. Tönna 46 vantaði næstoftast, í um 44% tilfella og örlítið sjaldnar, í um 40% tilfella, vantaði neðri góms jaxla, tennur 37, 47. Efri góms forjaxla vantaði oftast en þá neðri og aftari forjaxla vantaði oftast en þá fremri. Framtennur í neðri vantaði sjaldnast, þá helst augntennur í neðri gómi, í um 8% tilfella hvor. Þetta má sjá á Mynd 13.

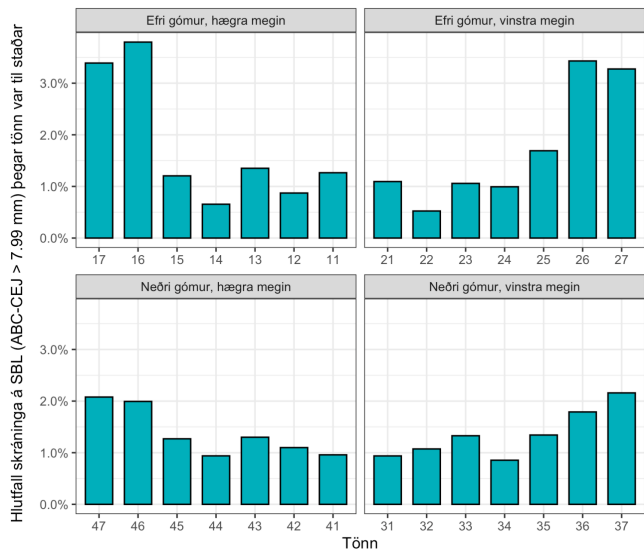
Hlutfall tannlausra í heildarhópnum var 5,4% og var hlutfall tannlausra kvenna marktækt hærra en hlutfall tannlausra karla (6,13% og 4,43%, $P = 0,015$).



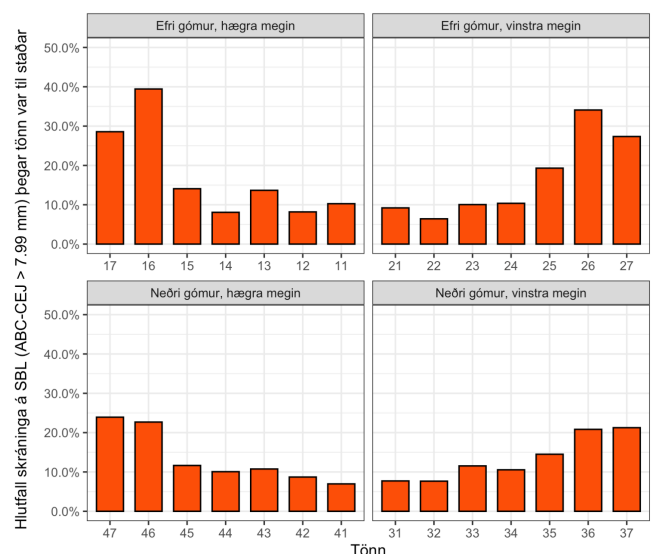
Mynd 8: Hlutfall skráninga á BL þegar tönna var til staðar (heildarhópur).



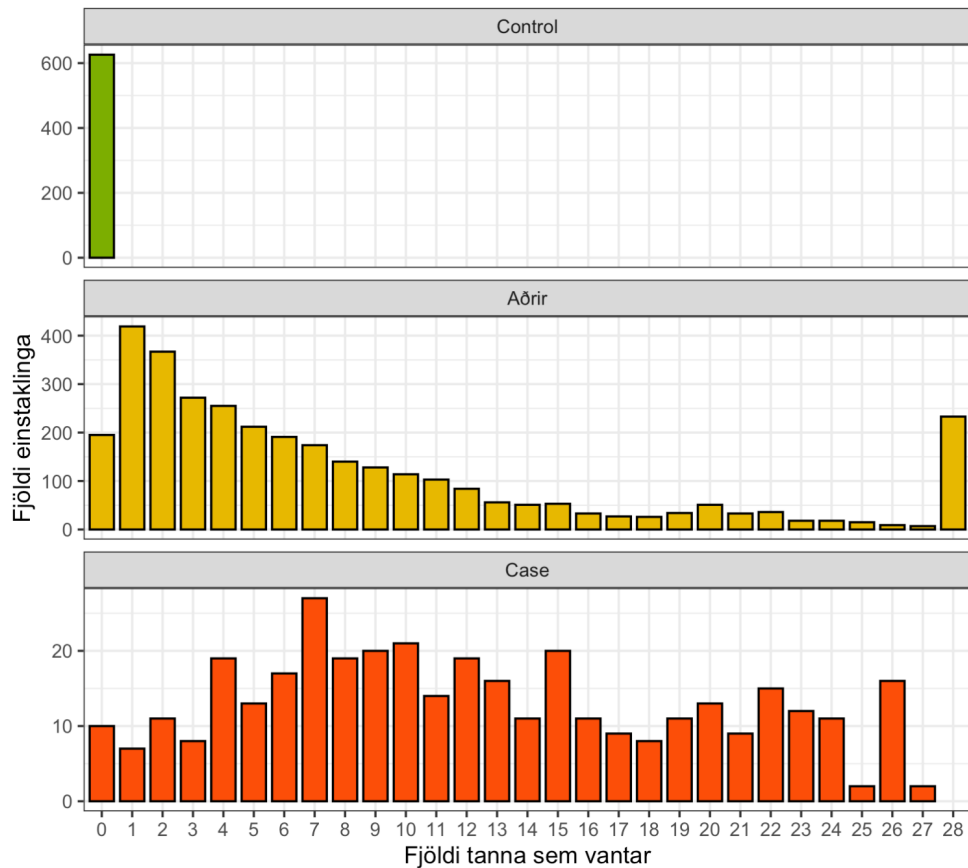
Mynd 10: Hlutfall skráninga á BL þegar tönna var til staðar (sjúklingahópur).



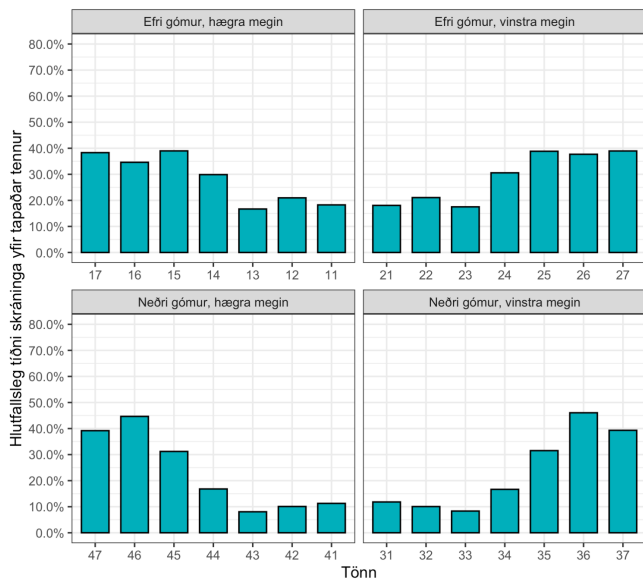
Mynd 9: Hlutfall skráninga á SBL þegar tönna var til staðar (heildarhópur).



Mynd 11: Hlutfall skráninga á SBL þegar tönna var til staðar (sjúklingahópur).



Mynd 12: fjöldi einstaklinga sem fall af fjölda tapaðra tanna fyrir hvern hóp.



Mynd 13: Hlutfallsleg tíðni skráninga yfir tapaðar tennur hjá heildarhópi.

Áreiðanleikapróf

Eftir að útilokunaðferð var beitt innihélt fyrri áreiðanleikakönnun skoðara 78 OPG-röntgenmyndir og sú seinni 75 myndir. Samanburðarkönnun sem gerð var af öðrum skoðara innihélt 102 OPG-myndir. Hlutfall samræmis (e. agreement ratio) var nokkuð hátt eða 91,03% og 88% fyrir áreiðanleikakannanir og 90,02% fyrir samanburðarkönnun.

Umræður

Í þessari rannsókn var gögnum safnað frá 4351 OPG-röntgenmynd og einstaklingar flokkaðir í tvo hópa eftir svipgerðum, með merki (N = 619) og án merkja (N = 363) um tannhaldssjúkdóm, eftir skilgreiningum og sérhönnuðu flokkunarkerfi. Rannsóknarhópur var s.k. hentisýni (e. convenience sample) Íslendinga sem heimsóttu THÍ á árunum 2011-2017 og eiga OPG-röntgenmynd í gagnabanka THÍ og gefa ekki endilega rétta mynd af tannhaldsástandi íslensku þjóðarinnar. Mikilvægt er að minnast á að í þessari rannsókn var ekki framkvæmd klínísk skoðun á rannsóknarhópi svo mat á klínískum einkennum

er ekki til staðar. Einnig er vert að minnast á að skráning beintaps var aðeins gerð við eina tönn í hverjum sjöttungi, þá sem hafði mesta greinilega beintap.

Af hópnum sem skoðaður var voru aðeins um 14% greindir án merkja um tannhaldssjúkdóm, sem getur talist frekar lágt hlutfall. Því er hægt að álykta að frekar stór hluti Íslendinga hafi tannhaldssjúkdóm, mismunandi alvarlegan. Hlutfall þeirra sem voru flokkaðir með greinileg merki um tannhaldssjúkdóm voru um 8,5% en um 71% hafði merki um tannhaldssjúkdóm einhversstaðar á milli þessara tveggja hópa. Þessar tölur eru í samræmi við niðurstöður annarra rannsókna sem hafa sýnt að um 10% hafa mild einkenni tannhaldssjúkdóms og 10% hafa alvarleg merki tannhaldssjúkdóms á meðan tannhaldsástand um 80% einstaklinga er einhversstaðar þarna á milli (3,48,51).

Munur á meðalaldri sjúklingahóps og viðmiðunarhóps var marktækur ($P < 2.2 \times 10^{-16}$) sem er í samræmi við niðurstöður annarra rannsókna sem sýna að merki tannhaldssjúkdóms, t.d. beintap, eykst með hækkandi aldri (10–12). Ein möguleg útskýring er að aukin tíðni tannhaldssjúkdóma hjá eldra fólki tengist líffræðilegum breytingum tannhalds, þannig að svörun ónæmiskerfis við bólgu breytast, niðurbrot gerist hraðar og verður alvarlegra (66,67). Þrátt fyrir það getur aldursmunur hópanna tveggja bent til þess að sjúklingahópur sýni merki tannhaldssjúkdóms vegna aldurs frekar en erfða og bendir til veikleika í flokkunaraðferð rannsóknarinnar. Deila má um hvort haga hefði mátt aldurskilyrðum við val á rannsóknarhópi öðruvísi og þá hvernig. Deila má um hvort tannhaldssjúkdómur er afleiðing hækkandi aldurs eða hvort eldri einstaklingar hafi meiri einkenni tannhaldssjúkdóms vegna lengri útsetningar áhrifaþátta en hjá þeim yngri. Því getur verið að þeir yngri í viðmiðunarhópi flokkist sem heilbrigðir að mestu vegna minni útsetningar fyrir áhrifaþáttum heldur en þeir eldri og að einhverjir þeirra muni sýna merki tannhaldssjúkdóms seinna á ævinni. Þegar víðtæk erfðamengisleit er gerð er ekki leiðrétt fyrir áhættuþáttum sem tengjast tannhaldssjúkdómi, s.s. aldri, þegar viðmiðunarhópur (e. assessed controls) og sjúklingahópur (e. assessed cases) eru bornir saman. Ástæðan er smæð hópa og möguleiki á að valda bjögum (e. bias) í niðurstöðum (68). Til að bæta upp áhrif þekktra og óþekktra áhættuþátta tannhaldssjúkdóms er einnig gerður samanburður á stórum hópi þýðis (e. population controls) og sjúklingahópi (e. assessed cases) sem minnkar þessa mögulegu skekkju.

Beintap, bæði BL og SBL, í báðum hópum, heildarhópi og sjúklingahópi, var í nær öllum tilfellum skráð við fyrsta jaxl efri góms (tennur 16, 26) en aftari jaxl í efri gómi

(tennur 17, 27) voru svipað oft skráðir. Sama mynstur var þó ekki að sjá í neðri gómi þar sem BL var oftast skráð við aftari forjaxl (tennur 35, 45) hjá heildarhópi og bæði forjaxla og augtenu hjá sjúklingahópi. Í neðri gómi var SBL oftast skráð við augtenu og skráning við jaxla ekki eins tíð og í efri. Þegar tekið var tillit til tanntaps sást að hlutfallslega var beintap oftast skráð við jaxla, bæði BL og SBL, bæði fyrir heildarhóp og sjúklingahóp, en sjaldnast hliðarframtenu í efri gómi og miðframtenu í neðri. Súlurit yfir hlutfallsskráningar BL og SBL, þar sem tekið er tillit til tanntaps, sýna áberandi svipaða niðurstöðu í öllum tilfellum sem er áhugavert, sérstaklega með það í huga að skráningar voru aðeins gerðar fyrir eina tönn í hverjum sjöttungi (Myndir 4-11). Tíðari skráningar beintaps við fremri jaxla en aftari gæti tengst lengri útsetningu þeirra fyrir niðurbrotandi þáttum í tannhaldi þar sem þeir hafa verið u.þ.b. sex árum lengur í munni. Beintap við fremri jaxla getur þó einnig með tímanum leitt til niðurbrots beins við aftari jaxla. Aðgengi til þrifa er verra aftar í munni en frammar sem leiðir til frekara niðurbrots. Einnig er aðgengi til viðgerða og uppbygginga aftarlega í munni verra en frammar og því má leiða hugann að því hvort það geti stuðlað að verri uppbyggingum sem valda verra tannhaldsástandi á þeim svæðum en annarsstaðar. Að auki eru jaxlar margróta tennur með rôtarklof og -grófir sem flækir þrif, tannhreinsun og rötáplaneringu sem veldur auknu niðurbroti beins á þessum svæðum, þá heldur í efri en í neðri gómi. Önnur atriði sem gætu valdið beintapi af öðrum toga en vegna tannhaldssjúkdóms eru bitskekkja og tannstaða, svo sem þrengsli, rötarsprungur og/eða ákveðin skaðavaldandi ávanar. Ræða má hvort það að ákveðin svæði á OPG-röntgenmyndum séu skýrari eða aðgengi að þeim betra fyrir mælingar en á öðrum sem hafi áhrif á það hvaða tennur voru frekar skráðar með beintap. Skoðari metur að aðgengi fyrir skoðun og mælingar sé betra á framtannsvæði en á aftari svæðum og að skörun hafi verið algengari á jöxlum en forjöxlum sem hafi frekar truflað skráningu við jaxla.

Skráning eða talning á töpuðum tönnum hefur nýlega hlotið auknið vægi við mat á tannsjúkdómum og getur talist mikilvæg faraldsfræðileg vísbending um munnheilsu (69,70). Í þessari rannsókn voru raunverulegar ástæður tanntaps ekki þekktar og því ekki hægt að fullyrða með áreiðanlegum hætti hvort tanntap hafi verið af völdum tannhaldssjúkdóms eða af öðrum toga. Þrátt fyrir þetta er vel þekkt og viðurkennt að tannhaldssjúkdómur er stór áhrifaþáttur tanntaps hjá fullorðnum. Ýmsir þættir geta valdið skekkju í skráningu tapaðra tanna sem getur hafa

haft þau áhrif að tölurnar endurspegli ekki raunveruleikann um tannmissi af völdum tannhaldssjúkdóms. Nefna má tanntap vegna verulegra tannskemmda, tannbrota, slysa, tannúrdrátt vegna tannréttinga og meðfædda tannvöntun. Tannskemmdir í framtönnum og augntönnum virðast sjaldgæfari en í aftari tönnum en aðgengi fyrir viðgerð og rótfyllingarmeðferð á þeim tönnum er betra en að tönnum aftar í munni.

Að meðaltali vantaði 7,26 tennur hjá rannsóknarhópi. Enn fleiri tennur vantaði í sjúklingahópi eða 12,38 sem þykir mikið. Fáa í heildarhópi vantaði margar tennur og flesta vantaði fáar en í sjúklingahópi vantaði flesta 7 tennur (Mynd 12). Áhugavert var að sjá að meðalfjöldi tapaðra tanna í sjúklingahópi var hærri en í rannsóknarhópi, jafnvel þótt í rannsóknarhópi væru einnig tannlausir. Þetta má að hluta til útskýra með miklum fjölda heilbrigðra einstaklinga með allar tennur til staðar í viðmiðunarhópi.

Hlutfallslega tíðni skráninga á töpuðum tönnum má sjá á Mynd 13. Í þessari rannsókn vantaði sjaldnast framtennur, sérstaklega augntennur, sem er í samræmi við aðrar rannsóknir, t.d. eina íslenska rannsókn á einstaklingum 31-44 ára (71). Fleiri rannsóknir staðfesta að augntennur tapast almennt seint á ævinni, samanborið við aðrar tennur (63). Í þessari rannsókn vantaði framtennur og augntennur sjaldnar í neðri en í efri gómi, sem er öfugt við aðrar rannsóknir sem sýna að tanntap framtanna út frá beintapi tengt tannhaldssjúkdómi er meira í efri en í neðri gómi (72). Því má gera ráð fyrir að tannskemmdir og/eða áverkar séu áhrifaþættir í tanntapi efri góms framtanna hjá rannsóknarhópi. Sýnt hefur verið fram á að framtennur almennt tapast oftast vegna tannhaldssjúkdóms heldur en vegna tannskemmda og að tanntap tengt tannskemmdum eykst eftir því sem aftar dregur í munni (63,72–77). Í heild voru jaxlar oftast skráðir tapaðir, þá sérstaklega fremri jaxlar. Þeir eru einnig líklegri til að vera með glerungsgalla sem gerir þá viðkvæmari fyrir niðurbroti, tannvefstapi og tannskemmdum sem getur leitt til þess að þeir tapist (78). Þetta er í samræmi við áður nefnda íslenska rannsókn (71). Efri forjaxla vantaði oftast en neðri sem er mögulega tengt tannhaldsvandamálum vegna óheppilegra rótarforms sem og tíðari rótarprungna (79–81). Forjaxlar eru einnig oft fjarlægðir í tannréttingarmeðferð, sérstaklega fremri forjaxlar í efri, til að meðhöndla bitvandamál vegna meðfæddrar tannvöntunar aftari forjaxla í neðri gómi (82–84). Niðurstöður rannsókna sýna að meðfædd tannvöntun fullorðinstanna er á bilinu 3-10% (utan endajaxla) (85–87) og hefur því lítil áhrif á skráningar í þessari rannsókn. Meðfædd tannvöntun er algengust á

aftari forjaxli í neðri gómi auk hliðarframtannar og aftari forjaxli í efri gómi (85,87,88).

Í rannsóknarhópi voru 5,36% tannlausir, 4,43% karla og 6,13% kvenna. Hjá fullorðnum Íslendingum virðist tannleysi fara minnkandi, en tannleysi meðal 35-44 ára Íslendinga var talsvert algengara 1962 og 1985 samanborið við niðurstöður þessarar rannsóknar (89,90). Þetta er í samræmi við tölur yfir tannleysi í öllum aldurshópum í mörgum þróuðum ríkjum heims (10,62,91). Árin 1962 og 1985 var tannleysi meðal 35-44 ára Íslendinga tvisvar sinnum meira hjá konum en körlum en var í þessari rannsókn svipað fyrir konur (0,23%) og karla (0,27%). Á meðal Íslendinga 65 ára og eldri hafa talsvert fleiri tennur nú en árið 1985.

Í flokkunarkerfi þessarar rannsóknar sýndi það sig að skilgreiningar og takmarkanir höfðu skilað góðum árangri (Mynd 3). Hlutfall þeirra í sjúklingahópi sem höfðu tennur til staðar í fjórum, fimm eða sex sjöttungum og höfðu nokkuð alvarleg merki um tannhaldssjúkdóm (ABC-CEJ $\geq 6,0$ mm) í öllum þeim sjöttungum var nálægt 50%. Því verður að segjast að stór hluti í sjúklingahópi sem hafði tennur í meirihluta sjöttunga hafði alvarleg og dreifð merki tannhaldssjúkdóms. Í viðbót, vegna stífra skilgreininga, var sömu merki að finna hjá öllum þeim sem höfðu tennur í einum, tveimur eða þremur sjöttungum. Í heild hafði því um 60% sjúklingahóps nokkuð alvarlegt beintap (ABC-CEJ $\geq 6,0$ mm) í öllum sjöttungum þar sem tennur voru til staðar. Þessar niðurstöður styðja gildi flokkunarkerfis fyrir tannhaldssjúkdóm sem hannað var í þessari rannsókn.

Ályktun

Hægt er að álykta að aðferðir sem lýst er og voru notaðar í þessari rannsókn séu gagnlegar og nothæfar, a.m.k. að vissu marki, til að bera kennsl á og flokka á staðlaðan og áreiðanlegan hátt þá sem hafa merki um tannhaldssjúkdóm og þá sem hafa heilbriggt tannhald samkvæmt OPG-röntngreiningu. Rannsakendur telja að aðferðin sé skilvirk og hagnýt, en ekki fullkomin. Aðferðin er gagnleg til að skima á áreiðanlegan hátt á skömmum tíma stóran hóp einstaklinga með notkun OPG-röntgenmynda. Nýta má þetta flokkunarkerfi í aðrar rannsóknir í framtíðinni og auðvelda samanburð á sambærilegum svipgerðum.

Þakkir

Grein þessi er hluti af meistaraverkefni mínu við Tannlækna-deild Háskóla Íslands. Við það verkefni ber að þakka mörgum. Tannlækna-deild Háskóla Íslands, Ingólfur Eldjárn, Kári Stefánsson, Gyða Björnsdóttir, Lárus Jón Guðmundsson,

Kristján Andri Kristjánsson, Þorgeir Þorgeirsson, allir hinir hjá Íslenski erfðagreiningu, Árni Víðir Jóhannesson, Svend Richer, Teitur Jónsson, Karl Örn Karlsson, Ragnheiður Hansdóttir, Magnús Björnsson, Bjarni E. Pjetursson, Guðlaugur Jóhann Jóhannsson, Daníel Alexandersson, Kristín A. Símonardóttir, Anna Lís Brynjarsdóttir, Alexander Benediktsson, Bjarni Gunnarsson, María Bjarnadóttir, Bríet Brá Bjarnadóttir, Aron Ingi Heiðmarsson, Bára A. Alexandersdóttir, Alexander J. Blöndal, Sunna Alexandersdóttir.

Rannsóknin var unnin að hluta með styrk frá National Institute of Dental and Craniofacial Research of the National Institute of Health (R01DE022905).

Heimildir

- Baelum V, Fejerskov O, Karring T. Oral hygiene, gingivitis and periodontal breakdown in adult Tanzanians. *J Periodontol Res.* 1986 May;21(3):221–32.
- Baelum V, Fejerskov O, Manji F. Periodontal diseases in adult Kenyans. *J Clin Periodontol.* 1988 Aug;15(7):445–52.
- Loe H, Anerud A, Boysen H, Morrison E. Natural history of periodontal disease in man. Rapid, moderate and no loss of attachment in Sri Lankan laborers 14 to 46 years of age. *J Clin Periodontol.* 1986 May;13(5):431–45.
- Loos BG, Papanonopoulos G, Jepsen S, Laine ML. What is the Contribution of Genetics to Periodontal Risk? *Dent Clin North Am.* 2015 Oct;59(4):761–80.
- Albandar JM. Global risk factors and risk indicators for periodontal diseases. *Periodontol 2000* [Internet]. 2002 Apr 1;29(1):177–206. Available from: <https://doi.org/10.1034/j.1600-0757.2002.290109.x>
- Dye BA, Tan S, Smith V, Lewis BG, Barker LK, Thornton-Evans G, et al. Trends in oral health status: United States, 1988–1994 and 1999–2004. *Vital Health Stat 11.* 2007 Apr;(248):1–92.
- Albandar JM. Periodontal diseases in North America. *Periodontol 2000* [Internet]. 2002 Apr 1;29(1):31–69. Available from: <https://doi.org/10.1034/j.1600-0757.2002.290103.x>
- Eke PI, Dye BA, Wei L, Slade GD, Thornton-Evans GO, Borgnakke WS, et al. Update on Prevalence of Periodontitis in Adults in the United States: NHANES 2009 to 2012. *J Periodontol.* 2015 May;86(5):611–22.
- Lang NP, Lindhe J, Berglundh T, Giannobile WV, Sanz M. *Clinical periodontology and implant dentistry.* Chichester, West Sussex: Wiley Blackwell; 2015.
- Papapanou PN, Lindhe J, Sterrett JD, Eneroth L. Considerations on the contribution of ageing to loss of periodontal tissue support. *J Clin Periodontol.* 1991 Sep;18(8):611–5.
- Grossi SG, Zambon JJ, Ho AW, Koch G, Dunford RG, Machtei EE, et al. Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. *J Periodontol.* 1994 Mar;65(3):260–7.
- Brown LJ, Oliver RC, Loe H. Periodontal Diseases in the U.S. In 1981: Prevalence, Severity, Extent, and Role in Tooth Mortality. *J Periodontol* [Internet]. 1989 Jul 1;60(7):363–70. Available from: <https://doi.org/10.1902/jop.1989.60.7.363>
- Axelsson P, Paulander J, Lindhe J. Relationship between smoking and dental status in 35-, 50-, 65-, and 75-year-old individuals. *J Clin Periodontol.* 1998 Apr;25(4):297–305.
- Dolan TA, McGorray SP, Grinstead-Skigen CL, Mecklenburg R. Tobacco control activities in U.S. dental practices. *J Am Dent Assoc.* 1997 Dec;128(12):1669–79.
- Arbes SJJ, Agustsdóttir H, Slade GD. Environmental tobacco smoke and periodontal disease in the United States. *Am J Public Health.* 2001 Feb;91(2):253–7.
- Holm G. Smoking as an additional risk for tooth loss. *J Periodontol.* 1994 Nov;65(11):996–1001.
- Martinez-Canut P, Lorca A, Magan R. Smoking and periodontal disease severity. *J Clin Periodontol.* 1995 Oct;22(10):743–9.
- Preber H, Bergstrom J. Cigarette smoking in patients referred for periodontal treatment. *Scand J Dent Res.* 1986 Apr;94(2):102–8.
- Tomar SL, Asma S. Smoking-attributable periodontitis in the United States: findings from NHANES III. National Health and Nutrition Examination Survey. *J Periodontol.* 2000 May;71(5):743–51.
- Van Dyke TE, Sheilesh D. Risk factors for periodontitis. *J Int Acad Periodontol* [Internet]. 2005 Jan;7(1):3–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15736889>
- Bergstrom J, Floderus-Myrhed B. Co-twin control study of the relationship between smoking and some periodontal disease factors. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1983 Apr;11(2):113–6.
- Bergstrom J. Cigarette smoking as risk factor in chronic periodontal disease. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1989 Oct;17(5):245–7.
- Bergstrom J, Preber H. Tobacco use as a risk factor. *J Periodontol.* 1994 May;65(5 Suppl):545–50.
- Gelskey SC, Young TK, Singer DL. Factors associated with adult periodontitis in a dental teaching clinic population. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1998 Aug;26(4):226–32.
- Grossi SG, Genco RJ, Machtei EE, Ho AW, Koch G, Dunford R, et al. Assessment of risk for periodontal disease. II. Risk indicators for alveolar bone loss. *J Periodontol.* 1995 Jan;66(1):23–9.
- Albandar JM, Streckfus CF, Adesanya MR, Winn DM. Cigar, pipe, and cigarette smoking as risk factors for periodontal disease and tooth loss. *J Periodontol.* 2000 Dec;71(12):1874–81.
- Indurkar MS, Maurya AS, Indurkar S. Oral Manifestations of Diabetes. *Clin Diabetes.* 2016 Jan;34(1):54–7.
- Ship JA. Diabetes and oral health: an overview. *J Am Dent Assoc.* 2003 Oct;134 Spec N:4S-10S.
- Grossi SG, Genco RJ. Periodontal disease and diabetes mellitus: a two-way relationship. *Ann Periodontol.* 1998 Jul;3(1):51–61.
- Chapple LC, Genco R. Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol.* 2013 Apr;84(4 Suppl):S106-12.
- Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M, Knowler WC, et al. Severe periodontitis and risk for poor glycemic control in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol.* 1996 Oct;67(10 Suppl):1085–93.
- Lalla E, Park DB, Papapanou PN, Lamster IB. Oral disease burden in Northern Manhattan patients with diabetes mellitus. *Am J Public Health.* 2004 May;94(5):755–8.
- Lamel CW, Griffen AL, McClellan DL, Leys EJ. Acquisition and colonization stability of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* in children. *J Clin Microbiol.* 2000 Mar;38(3):1196–9.
- Socransky SS, Haffajee AD. Periodontal microbial ecology. *Periodontol 2000.* 2005;38:135–87.
- van Winkelhoff AJ, Loos BG, van der Reijden WA, van der Velden U. *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus* and other putative periodontal pathogens in subjects with and without periodontal destruction. *J Clin Periodontol.* 2002 Nov;29(11):1023–8.
- Kinane DF, Shiba H, Hart TC. The genetic basis of periodontitis. *Periodontol 2000* [Internet]. 2005 Oct 1;39(1):91–117. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2005.00118.x>
- Hart TC. Genetic considerations of risk in human periodontal disease. *Curr Opin Periodontol.* 1994;3–11.
- Hart TC. Genetic Risk Factors for Early-Onset Periodontitis. *J Periodontol.* 1996 Mar;67 Suppl 3:355–66.
- Hassell TM, Harris EL. Genetic influences in caries and periodontal diseases. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1995;6(4):319–42.
- Hodge P, Michalowicz B. Genetic predisposition to periodontitis in children and young adults. *Periodontol 2000.* 2001;26:113–34.
- Michalowicz BS. Genetic and Heritable Risk Factors in Periodontal Disease. *J Periodontol.* 1994 May;65 Suppl 5:479–88.
- Sofaer JA. Genetic approaches in the study of periodontal diseases. *J Clin Periodontol.* 1990 Aug;17(7 Pt 1):401–8.
- Griffen AL, Becker MR, Lyons SR, Moeschberger ML, Leys EJ. Prevalence of *Porphyromonas gingivalis* and periodontal health status. *J Clin Microbiol.* 1998 Nov;36(11):3239–42.
- Waldrop TC, Anderson DC, Hallmon WW, Schmalstieg FC, Jacobs RL. Periodontal manifestations of the heritable Mac-1, LFA-1, deficiency syndrome. Clinical, histopathologic and molecular characteristics. *J Periodontol.* 1987 Jun;58(6):400–16.

45. Watanabe H, Hashimoto-Uoshima M, Goseki-Sone M, Orimo H, Ishikawa I. A novel point mutation (C571T) in the tissue-non-specific alkaline phosphatase gene in a case of adult-type hypophosphatasia. *Oral Dis.* 2001 Nov;7(6):331–5.
46. Coccia CT, McDonald RE, Mitchell DF. Papillon-Lefevre syndrome: precocious periodontitis with palmar-plantar hyperkeratosis. *J Periodontol.* 1966;37(5):408–14.
47. Zhang Y, Lundgren T, Renvert S, Tatakis DN, Firatli E, Uygur C, et al. Evidence of a founder effect for four cathepsin C gene mutations in Papillon-Lefevre syndrome patients. *J Med Genet.* 2001 Feb;38(2):96–101.
48. Dunbar JB, Wolff AE, Volker JF, Moller P. Survey of human periodontal disease in Iceland. *Arch Oral Biol.* 1968 Apr;13(4):387–405.
49. Scherp HW. Current concepts in periodontal disease research: epidemiological contributions. *J Am Dent Assoc.* 1964 May;68:667–75.
50. Shapira L, Wilensky A, Kinane DF. Effect of genetic variability on the inflammatory response to periodontal infection. *J Clin Periodontol.* 2005;32 Suppl 6:72–86.
51. Eke PI, Dye BA, Wei L, Thornton-Evans GO, Genco RJ. Prevalence of periodontitis in adults in the United States: 2009 and 2010. *J Dent Res.* 2012 Oct;91(10):914–20.
52. Persson RE, Rollender LG, Laurell L, Persson GR. Horizontal Alveolar Bone Loss and Vertical Bone Defects in an Adult Patient Population. *J Periodontol [Internet].* 1998 Mar 1;69(3):348–56. Available from: <https://doi.org/10.1902/jop.1998.69.3.348>
53. Van der Velden U, Abbas F, Armand S, Loos BG, Timmerman MF, Van der Weijden GA, et al. Java project on periodontal diseases. The natural development of periodontitis: risk factors, risk predictors and risk determinants. *J Clin Periodontol.* 2006 Aug;33(8):540–8.
54. Papapanou PN, Wennstrom JL, Grondahl K. A 10-year retrospective study of periodontal disease progression. *J Clin Periodontol.* 1989 Aug;16(7):403–11.
55. Ismail AI, Morrison EC, Burt BA, Caffesse RG, Kavanagh MT. Natural history of periodontal disease in adults: findings from the Tecumseh Periodontal Disease Study, 1959–87. *J Dent Res.* 1990 Feb;69(2):430–5.
56. Müller H-P, Ulbrich M, Heinecke A. Alveolar bone loss in adults as assessed on panoramic radiographs. (II) Multilevel models. *Clin Oral Investig [Internet].* 2005;9(2):105–10. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00784-005-0304-9>
57. Albandar JM. A 6-year study on the pattern of periodontal disease progression. *J Clin Periodontol [Internet].* 1990 Aug 1;17(7):467–71. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1990.tb02346.x>
58. Eliasson S, Bergström J. Minimum periodontal bone loss in dentally-aware adults A 10-year prospective study. *J Clin Periodontol [Internet].* 1997 Jan 1;24(1):34–8. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1997.tb01181.x>
59. Hugoson A, Laurell L, Lundgren D. Frequency distribution of individuals aged 20–70 years according to severity of periodontal disease experience in 1973 and 1983. *J Clin Periodontol [Internet].* 1992 Apr 1;19(4):227–32. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1992.tb00458.x>
60. Preston S, Gleit D, Wilmoth J. Contribution of smoking to international differences in life expectancy. In: Crimmins E, Preston S, Cohen B, editors. *International Differences in Mortality at Older Ages: Dimensions and Sources.* Washington: The National Academies Press; 2010. p. 105–31.
61. Lee J, Smith JP. Health, Economic Status, and Aging in High-Income Countries. In: Majumdar M, Hayward M, editors. *Future Directions for the Demography of Aging: Proceedings of a Workshop.* Washington: National Academies Press; 2018.
62. Hugoson A, Koch G, Gotberg C, Helkimo AN, Lundin S-A, Norderyd O, et al. Oral health of individuals aged 3–80 years in Jonkoping, Sweden during 30 years (1973–2003). II. Review of clinical and radiographic findings. *Swed Dent J.* 2005;29(4):139–55.
63. Jaafar N, Razak IA, Nor GM. Trends in tooth loss due to caries and periodontal disease by tooth type. *Singapore Dent J.* 1989 Dec;14(1):39–41.
64. Albandar JM, Brunelle JA, Kingman A. Destructive Periodontal Disease in Adults 30 Years of Age and Older in the United States, 1988–1994. *J Periodontol [Internet].* 1999 Jan 1;70(1):13–29. Available from: <https://doi.org/10.1902/jop.1999.70.1.13>
65. Jóhannsson GJ. Undirbúningur og meðhöndlun stafærna orthopantomogram mynda vegna rannsóknna við Tannlæknaeild Háskóla Íslands. *Tannlæknablaðið.* 2018;36(1):32–6.
66. Lindhe J, Socransky S, Nyman S, Westfelt E, Haffajee A. Effect of age on healing following periodontal therapy. *J Clin Periodontol.* 1985 Oct;12(9):774–87.
67. Hajishengallis G. Too old to fight? Aging and its toll on innate immunity. *Mol Oral Microbiol.* 2010 Feb;25(1):25–37.
68. Aschard H, Vilhjálmsson BJ, Joshi AD, Price AL, Kraft P. Adjusting for heritable covariates can bias effect estimates in genome-wide association studies. *Am J Hum Genet [Internet].* 2015/01/29. 2015 Feb 5;96(2):329–39. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25640676>
69. Gerritsen AE, Allen PF, Witter DJ, Bronkhorst EM, Creugers NHJ. Tooth loss and oral health-related quality of life: a systematic review and meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes.* 2010 Nov;126.
70. Haworth S, Shungin D, Kwak SY, Kim H-Y, West NX, Thomas SJ, et al. Determinants and methodological considerations. *Community Dent Oral Epidemiol [Internet].* 2018 Dec 1;46(6):555–62. Available from: <https://doi.org/10.1111/cdoe.12391>
71. Jonsson T, Arnlaugsson S, Karlsson KO, Ragnarsson B, Arnarson EO, Magnusson TE. Orthodontic treatment experience and prevalence of malocclusion traits in an Icelandic adult population. *Am J Orthod Dentofac Orthop [Internet].* 2007;131(1):8.e11–8.e18. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889540606011784>
72. McCaul LK, Jenkins WMM, Kay EJ. The reasons for the extraction of various tooth types in Scotland: a 15-year follow up. *J Dent [Internet].* 2001;29(6):401–7. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300571201000367>
73. Aida J, Ando Y, Akhter R, Aoyama H, Masui M, Morita M. Reasons for permanent tooth extractions in Japan. *J Epidemiol.* 2006 Sep;16(5):214–9.
74. Murray H, Locker D, Kay EJ. Patterns of and reasons for tooth extractions in general dental practice in Ontario, Canada. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1996 Jun;24(3):196–200.
75. Kay EJ, Blinkhorn AS. The reasons for the extraction of various tooth types in Scotland. *J Dent [Internet].* 1987;15(1):30–3. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300571287900947>
76. Chestnutt IG, Binnie VI, Taylor MM. Reasons for tooth extraction in Scotland. *J Dent [Internet].* 2000;28(4):295–7. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030057129900069X>
77. Trovik TA, Klock KS, Haugejorden O. Trends in reasons for tooth extractions in Norway from 1968 to 1998. *Acta Odontol Scand.* 2000 Apr;58(2):89–96.
78. Weerheijm KL, Jalevik B, Alaluusua S. Molar-incisor hypomineralisation. *Caries Res.* 2001;35(5):390–1.
79. Ioannou AL, Kotsakis GA, Hinrichs JE. Prognostic factors in periodontal therapy and their association with treatment outcomes. *World J Clin cases [Internet].* 2014 Dec 16;2(12):822–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25516855>
80. Zhao H, Wang H, Pan Y, Pan C, Jin X. The relationship between root concavities in first premolars and chronic periodontitis. *J Periodontol Res.* 2014 Apr;49(2):213–9.
81. Chai H, Tamse A. Vertical Root Fracture in Buccal Roots of Bifurcated Maxillary Premolars from Condensation of Gutta-percha. *J Endod.* 2018 Jul;44(7):1159–63.
82. Tweed C. Indications for the extraction of teeth in orthodontic procedure. *Am J Orthod Oral Surg.* 42:22–45.
83. Ruellas AC de O, Ruellas RM de O, Romano FL, Pithon MM, Santos RL dos. Tooth extraction in orthodontics: an evaluation of diagnostic elements. Vol. 15, *Dental Press Journal of Orthodontics.* scielo; 2010. p. 134–57.
84. Redahan S, Lagerstrom L. Orthodontic treatment outcome: the relationship between anterior dental relations and anterior inter-arch tooth size discrepancy. *J Orthod.* 2003 Sep;30(3):237–44.
85. Magnusson TE. Prevalence of hypodontia and malformations of permanent teeth in Iceland. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1977 Jul;5(4):173–8.
86. Johannsdottir B, Wisth PJ, Magnusson TE. Prevalence of malocclusion in 6-year-old Icelandic children. *Acta Odontol Scand.* 1997 Dec;55(6):398–402.
87. Polder BJ, Van't Hof MA, Van der Linden FPGM, Kuijpers-Jagtman AM. A meta-analysis of the prevalence of dental agenesis of permanent teeth. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2004 Jun;32(3):217–26.
88. Jonsson L, Magnusson TE, Thordarson A, Jonsson T, Geller F, Feenstra B, et al. Rare and Common Variants Conferring Risk of Tooth Agenesis. *J Dent Res.* 2018 May;97(5):515–22.
89. Dunbar JB, Moller P, Wolff AE. A survey of dental caries in Iceland. *Arch Oral Biol.* 1968 May;13(5):571–81.
90. Axelsson G, Castleberry DJ. Breytingar á tannheilsu íslendinga 1985–2000. Fyrsti áfangi: Tannheilsa Íslendinga árið 1985. 1988.
91. Steele JG, Treasure ET, O'Sullivan I, Morris J, Murray JJ. Adult Dental Health Survey 2009: transformations in British oral health 1968–2009. *Br Dent J.* 2012 Nov;213(10):523–7.

English Summary

Standardized phenotyping of periodontitis – Using OPG radiographs for genome-wide association studies (GWAS)

ANNA MARGRÉT BJARNADÓTTIR, DDS, MSC

INGÓLFUR ELDJÁRN, DDS, MSC, ASSISTANT PROFESSOR, HEAD OF PERIODONTICS, FACULTY OF ODONTOLOGY, UNIVERSITY OF ICELAND

E-MAIL: annamargretbjarnadottir@gmail.com, ICELANDIC DENT J 2021; 39(1): 19-32

doi: 10.33112/TANN.39.1.11

Introduction: Periodontitis is a complex, inflammatory disease resulting in breakdown of the supporting structures of teeth, collectively called the periodontium. The disease is caused by a complex interplay between numerous factors, including the immunological responses of the host, which are largely regulated by genes. Still, the current knowledge on genes and genetic variants affecting the development and progression of periodontitis is limited. Identifying such variants can aid in the understanding of the biological pathways underlying periodontitis as well as in developing new treatment modalities. Genome-wide association studies (GWAS) have been used successfully in the past. GWAS studies of complex diseases generally require large samples and standardized phenotypes.

Objectives: The objectives of the study were to create standardized diagnostic criteria with which individuals with signs of periodontitis can be reliably diagnosed from a large set of orthopantomogram (OPG) radiographs and to use the data derived from these methods to create phenotypes to perform the first GWAS studies on periodontitis in Iceland, in order to search for genetic variants associated with increased risk of periodontitis.

Materials and methods: Digital OPG radiographs of adult individuals that had undergone radiographic examination at The Dental Clinic at the University of Iceland in the years 2011-2017 were examined (N = 4351). Measurements on bone loss were made on each individual's OPG, by one examiner. Individuals were categorized into groups, with and without signs of periodontitis, according to pre-designed classification criteria based on measurements of bone loss and the distribution of bone loss and tooth loss using OPG radiographs. To test inter-rater reliability, 100 OPGs were examined by another examiner as well as descriptive statistical analyses were performed.

Results: It is possible to reliably detect individuals that show signs of periodontitis (intra-rater reliability 90%) from a large set of OPG radiographs. The study shows that among patients visiting the THÍ clinic in the years 2011-2017, the prevalence of individuals with signs of periodontitis on OPG radiographs was 8.5% while 14.4% had no signs of periodontitis.

Conclusions: It can be concluded that the methods described and used in this study are feasible and can be used to retrospectively identify and categorize individuals into groups of individuals with and without signs of periodontitis in a reliable and standardized manner, using OPG radiographs.

Keywords: Periodontium, periodontitis, phenotypes, classification, classification system, genome-wide association study, GWAS

Correspondence: Anna Margrét Bjarnadóttir, e-mail: annamargretbjarnadottir@gmail.com