



## Ný sýn á greiningu og meðferð tannhaldsbólgu

ULVI KAHRAMAN GÜRISOY, DÓSENT, TANNHALDSDEILD, TANNLÆKNINGASTOFNUN, HÁSKÓLINN Í TURKU, TURKU, FINNLANDI

GEORGIOS BELIBASAKIS, PRÓFESSOR, SVIÐ MUNNSJÚKDÓMA, TANNLÆKNADEILD, KAROLINSKA SJÚKRAHÚSIÐ, STOKKHÓLMI, SVÍÐJÓÐ

DANIEL BELSTRØM, DÓSENT, SVIÐ KLÍNÍSKRAR ÖRVERUFRÆÐI MUNNS, TANNHALDSFRÆÐAÐEILD, TANNLÆKNINGAÐEILD, HEILBRIGÐIS- OG LÆKNAVÍSINDASVIÐ, HÁSKÓLINN Í KAUPMANNAHÖFN, KAUPMANNAHÖFN, DANMÖRKU

TIMO SORSA, PRÓFESSOR, SVIÐ MUNNSJÚKDÓMA, TANNLÆKNADEILD, KAROLINSKA SJÚKRAHÚSIÐ, STOKKHÓLMI, SVÍÐJÓÐ. DEILD MUNN- OG KJÁLKASJÚKDÓMA, HÁSKÓLINN Í HELSINKI OG HÁSKÓLASJÚKRAHÚSIÐ Í HELSINKI, HELSINKI, FINNLANDI

ANNE ISINE BOLSTAD, PRÓFESSOR, DEILD KLÍNÍSKRA TANNLÆKNINGA, LÆKNAVÍSINDASVIÐ, HÁSKÓLINN Í BERGEN, BERGEN, NOREGI

TENGLIÐUR: ULVI KAHRAMAN GÜRISOY, [ulvi.gursoy@utu.fi](mailto:ulvi.gursoy@utu.fi), TANNLÆKNABLAÐIÐ 2022; 40(2): 37-44  
DOI:10.33112/TANN.40.2.2

### ÁGRIP

Tannhaldsbólga er langvinnur bólgusjúkdómur í stoðvef tanna sem einkennist af niðurbroti tannhalds og kjálkabeins. Meðfæddir og áunnir áhættuþættir ásamt gæðum munnhirðu hafa áhrif á hvenær sjúkdómur kemur upp og framgangshraða hans. Hægfarandi tannhaldsbólga er yfirleitt greind á þrítugs- eða fertugsaldri, en ágengari form tannhaldsbólgu geta greinst hjá ungum fullorðnum. Upphafsstig tannhaldsbólgu eru yfirleitt einkennalaus og sjúkdómurinn greinist því ekki alltaf strax. Með nýjustu tækniframförum er hægt að greina forklínískar breytingar í tannhaldsvef með því að mæla magn lífmerkja tannhalds (e. periodontal biomarkers) en það eru ákveðin prótein frá sjúklingi eða úr bakteríum sem fengin eru án inngrips. Í þessari yfirlitgrein er farið yfir fyrirliggjandi gögn um klíniska notkun slíkra lífmerkja sem fram koma við sýkingu og bólgu. Einnig verður farið yfir sameindalífmerki (e. molecular markers) sem tannhaldsmeðferð getur beinst að.

Lykilorð: Lífmerki, sýking, bólga, tannhaldssjúkdómar

## Helstu atriði

- 1 Tannhaldsbólga er vel þekktur sjúkdómur í stoðvef tanna þar sem sýklar, tengd sameindamynstur og viðbrögð sjúklings gegna mikilvægu hlutverki
- 2 Nota má sýkinga- og viðbragðatengd sameindalífmerki og tengda líffræðilega ferla til að greina tannhaldsbólgu, einnig má líta á þau sem meðferðar-tengd markmið

## Einkennissameindir tannhaldsbólgu: Frá greiningu til breytinga

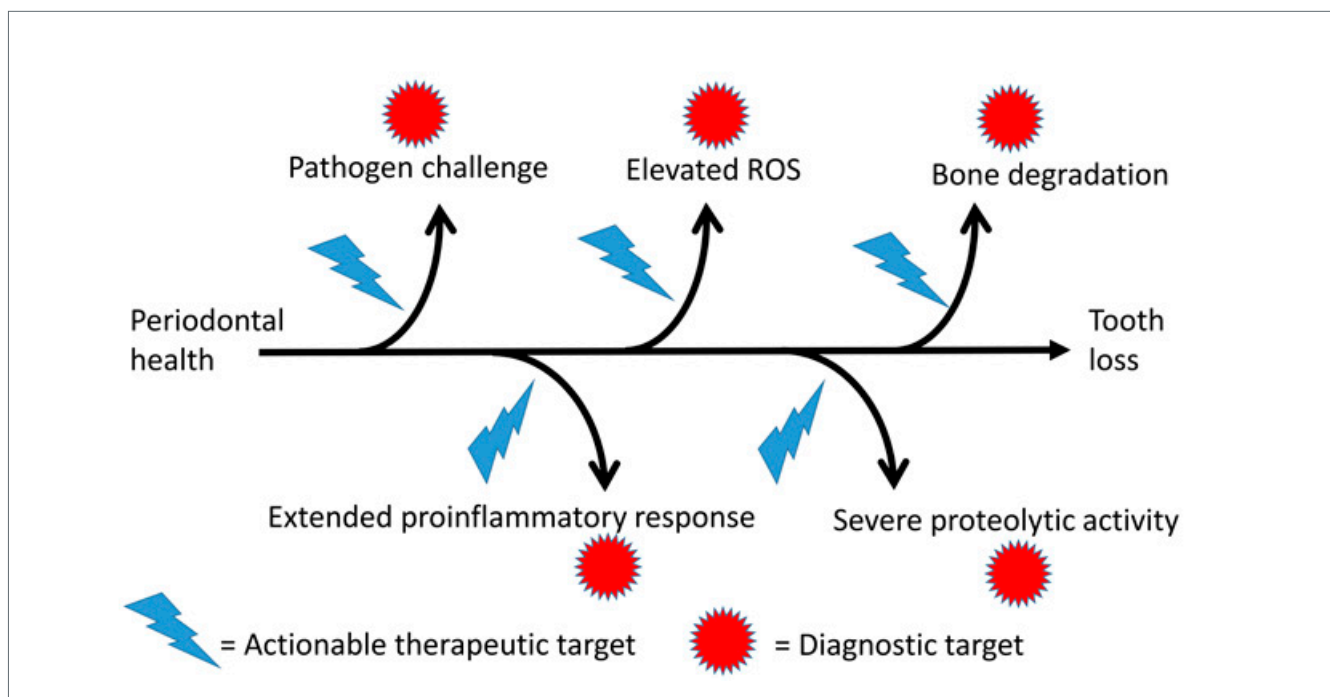
Tannhaldsbólga er bólgusjúkdómur í stoðvef tanna. Hann er langvinnur niðurbrotssjúkdómur af völdum örvera. Tannhaldsbólga er fjölþættur sjúkdómur og ýmsir altækir og staðbundnir áhættuþættir hafa áhrif á alvarleika og umfang niðurbrots á tannhaldsvef (1).

Þó ákveðnir þættir í meingerð tannhaldsbólgu séu svipaðir hjá flestum hafa einstaklingsbundnir og svæðis-sértækir þættir áhrif á upphaf sjúkdóms, framgang hans og bata. Auk þess er framgangur tannhaldsbólgu ólínulegur, óskipulegur og breytilegur (2). Orðatiltækið „eitt sinn tannhaldsbólga, ávallt tannhaldsbólga“ gefur til kynna að sjúklingum sé hætt við endurtekinni tannhaldsbólgu og þurfi á ævilangri viðhaldsmeðferð að halda, jafnvel eftir árangursríka meðferð (3). Mælt er með reglubundinni

skoðun hjá tannlækni til að greina tannhaldsbólgu sem allra fyrst og stöðva framgang hennar áður en óafturkræfar vefjaskemmdir eiga sér stað. Umfangsmikil og ítarleg skimun á tannhaldi kann þó að vera kostnaðarsöm og tímafrek. Því kann að vera skynsamlegt að flokka þýði með hliðsjón af áhættuþáttum tannhaldssjúkdóma (4,5). Þannig má sérsníða fyrirbyggjandi aðgerðir og meðferð með því að 1) fylgjast örar með einstaklingum í áhættuhópum til að greina tannhaldsbólgu á allra fyrstu stigum, 2) veita sjúklingum sem svara illa meðferð viðbótarmeðferð og 3) draga úr hættu á bakslagi eftir tannhaldsmeðferð, einkum hjá viðkvæmum sjúklingum. Því miður er ekki alltaf hægt að ná slíkum markmiðum þar sem ekki er víst að sjúkratryggingar í viðkomandi landi nái yfir tíðar skoðanir eða umsóknir um viðbótarmeðferð, sem hefur í för með sér verulegan kostnað fyrir sjúklinginn.

Tækniframfarir síðustu þrjá til fjóra áratugi hafa gert okkur kleift að skilja betur meingerð tannhaldsbólgu. Aukið næmi í greiningaraðferðum lífmerkja og lækkaður úrvinnslu-kostnaður gera vísindamönnum kleift að rannsaka ýmis prótein frá sjúklingum eða úr bakteríum m.t.t. greiningar-merkja sjúkdóms eða meðferðarmarkmiða (Mynd 1).

Hraðar framfarir í nanó- og örflæðitækni hafa stuðlað að þróun ýmissa prófa (e. point-of-care/lab-on-a-chip) og verkferla (e. paper-based/flow-cytometry) sem unnt er að



Mynd 1. Mikilvæg ferli í meingerð tannhaldsbólgu, greiningar- eða meðferðarmarkmið.

Figure 1. Important pathways in pathogenesis of periodontitis as diagnostic or therapeutic targets.

nota á tannlæknastofum (6). Í þessari yfirlitsgrein verður reynt að svara eftirfarandi spurningum; 1) Hvert er hlutverk greiningarmerkja tannholdsbólgu? 2) Hvernig geta slík greiningarmerki bætt klíniska greiningu? 3) Hvernig má nota bólgutemprandi aðferðir til viðbótar við aðferðir sem draga úr sýkingu í tannhaldsmeðferð?

### Greiningarmerki tannholdsbólgu

Tannhaldsbólga er greind og metin á grundvelli klínískra mælinga og röntgenmynda, svo sem pokadýpt (PPD), klínísk festumörk (CAL) og blæðing við pokamælingu (BOP). Þessar greiningaraðferðir hafa verið notaðar í yfir 50 ár og gilda enn við nýjstu flokkun tannhaldsbólgu, þar sem klínískar mælingar og röntgenmyndir stýra stigun og þrepaflokkun tannhaldsbólgu (7). Helsti galli þess að nota eingöngu pokadýpt, klínísk festumörk og beintap á röntgenmynd er sá að þessi viðmið greina tannhaldsbólgu ekki fyrir en óafturkræfar vefjaskemmdir hafa komið fram. Því er brýn þörf á greiningaraðferðum sem geta greint forstigi tannhaldsbólgu.

Tannhaldsbólga er fjölþættur sjúkdómur. Örveruflóra undir tannholdi og ónæmiskerfi sjúklings eiga stærstan þátt í meingerð tannhaldsbólgu (8). Skilningur á hlutverki örveruflóru munns við þróun tannhaldssjúkdóma byggðist upphaflega á örveruræktun. Þróun sameindarannsóknna sem ekki eru háðar örveruræktun hefur aukið skilning á hinni flóknu örveruflóru munns, og leiddi að lokum af sér kenninguna „microbial complex theory“ (9). Síðan þá hafa stöðugar framfarir í sameindarannsóknnum sem byggjast á raðgreiningu næstu kynslóða (e. next generations sequencing) ekki aðeins borið kennsl á nýjar gerðir baktería sem tengjast tannhaldsbólgu heldur einnig aukið skilning á því hversu flóknu hlutverki örveruflóra undir tannholdi gegnir við tannhaldsbólgu (10).

Helsta kenningin er sú að sýkillinn *Porphyromonas gingivalis* hafi mest áhrif á framrás tannhaldsbólgu, jafnvel þó hann sé aðeins til staðar undir tannholdi í litlu magni (11). Því hefur verið lagt til að skima fyrir *P. gingivalis* á sameindagrundvelli til að greina tannhaldsbólgu. Slíka nálgun má finna í danskri þýðisrannsókn sem birt var árið 2019. Þar kom fram að *P. gingivalis* greindist í munnvatnssýni hjá 64% sjúklunga með ágenga tannhaldsbólgu og 52% sjúklunga með langvinna tannhaldsbólgu, samanborið við 8% í samanburðarhópi með heilbrigitt tannhald. Samkvæmt þessu tengdist greining *P. gingivalis* í munnvatni hlutfallslegri áhættu (e. relative risk, RR) á tannhaldsbólgu hjá fullorðnum sem nam 6,5 til 8,1 (12).

Þó *P. gingivalis* virðist vera helsta greiningarmerki tannhaldsbólgu hjá fullorðnum hentar *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* líklega betur til skimunar á tannhaldsbólgu hjá börnum og unglingum. Niðurstöður tveggja ára langsniðsrannsóknar hjá unglingum í Marokkó sem birtar voru árið 2008 voru eftirfarandi: Hjá þátttakendum sem greindust með *A. actinomycetemcomitans* undir tannholdi í upphafi rannsóknar var hlutfallsleg áhætta þess að tannhaldsbólga greindist við lok rannsóknar 3,0. Hlutfallsleg áhætta jókst í 18,1 ef tiltekin undirtegund (JP2-stofn) var eina afbrigði *A. actinomycetemcomitans* sem greindist í upphafi (13). Ofangreindar rannsóknir sanna gildi skimunar fyrir tilteknum bakteríutegundum, svo sem *P. gingivalis* og *A. actinomycetemcomitans* undir tannholdi og/eða í munnvatni. Í báðum þessum rannsóknnum mátti hins vegar finna sjúklunga með tannhaldsbólgu sem ekki voru sýktir af *P. gingivalis* og *A. actinomycetemcomitans*, einnig mátti finna heilbrigða þátttakendur sem þessir sýklar greindust hjá. Því myndi reglubundin skimun einungis fyrir einni tegund baktería leiða af sér umtalsverðan fjölda falskt jákvæðra og neikvæðra greininga.

Núgildandi skýringarlíkan tannhaldsbólgu byggir á tilgátu sem kallast „ecological plaque hypothesis“ sem gefur í skyn að tannhaldsbólga sé afleiðing skaðlegrar samverkunar örveruflóru í munni og ónæmiskerfis sjúklings (8). Greining samkvæmt þessari tilgátu felur í sér að horft er til lífmerkja bæði frá bakteríum og sjúklungi. Athygli vekur að slík aðferð var kynnt árið 2011, þar sem magn *P. gingivalis*, interleukín (IL)-1 $\beta$  og matrix metallópróteinasa (MMP)-8 í munnvatni var notað til að reikna heildaráhættumat, sem aftur hafði sterk tengsl við klínískt ástand tannhalds (4,14). Þörf er á háþróaðri sameindatækni á borð við erfðamengjafræði (e. metagenomics), umritunarfræði (e. metatranscriptomics), próteinmengjafræði (e. metaproteomics) og umbrotsefnafræði (e. metabolomics) sem saman kallast lífmengjafræði (e. omics) til að skýra til fulls samspil örveruflóru og sjúklings (10).

### Örverulífmerki og klínísk greining tannhalds: Nýjasta þekking

Umtalsvert magn gagna sem safnað hefur verið gefur til kynna að skaðleg samverkun milli fjölbreytilegrar örveruþekju munns og ónæmiskerfis sjúklings sé stór orsakavaldur tannhaldsbólgu (15). Nýjasta þekking í lífmengjafræði hefur gert vísindamönnum kleift að skrásetja fjöldann allan af örverum sem finna má í örveruþekju eða munnvatni sjúklunga með tannhaldsbólgu og heilbrigðra einstaklinga. Þessi skráning einskorðast ekki við „hefðbundna“ sýkla í

tannhaldi sem þekktir hafa verið í áratugi (t.d. tegundir af gerðinni „red complex“), heldur ná einnig til áður óþekktra tegunda sem ekki voru taldar tengjast tannholdsbólgu. Með þessu hefur verið unnt að skilgreina „kjarnaörveruflóru“ heilbrigðis annars vegar og sjúkdóms hins vegar, sem getur samanstðið af flokkunarfræðilega ólíkum örverum sem deila svipuðum virkni- og efnaskiptaeiginleikum (16). Hafa skal í huga að jafnvel heilbrigðir einstaklingar hafa misjafna „kjarnaörveruflóru“ (17) sem sýnir fram á mikilvægi einstaklingsmiðaðrar nálgunar.

Lykilspurningin er sú hvort örverufræðilegar upplýsingar nýtist í raun og veru við klíniska greiningu á tannholdsbólgu á tannlæknastofum þar sem takmörkuð geta er til að framkvæma örverufræðilegar greiningar. Aðferðir til að mæla breytingar á örverusamsetningu og/eða nýmyndunarvirgni tannsyklu eða munnvatns í reglubundnum tannlæknaheimsóknum að hluta eða í heild með nákvæmum hætti myndu hafa mikilvægt greiningar- og forspárhlutverk. Örverufræðilegar upplýsingar sem nýttar eru með skilvirkum hætti auðvelda nákvæma greiningu og skipulagningu einstaklingsmiðaðrar meðferðar (18).

Einstaklingsmiðuð heilbrigðisþjónusta er nú nauðsynlegri en nokkru sinni fyrr, þó geta tannlæknar enn ekki framkvæmt örverufræðilegar greiningar í sínu daglega starfi. Sem stendur eru ekki til staðar raunhæfar leiðir til að skima örveruflóru munnhols með skjótum hætti á tannlæknastofu til að styðja ákvörðun um meðferð. Þetta kann þó að verða hægt í framtíðinni þar sem tækni í kjarnsýruraðgreiningu er í stöðugri þróun. Þróun qPCR-greininga og tækja sem geta framkvæmt sameindagreiningarpróf á takmörkuðum fjölda tegunda á almennum tannlæknastofum með skjótum hætti stendur nú yfir (19). Slíkum tækjum er ætlað að greina vel þekktar bakteríutegundir í tannhaldi sem nota má sem viðmið við eftirlit með örveruflóru, og greina þannig milli heilbrigðs tannhalds og tannhaldssjúkdóma (20).

## Lífmerki sjúklinga og klínísk greining tannhalds: Nýjasta þekking

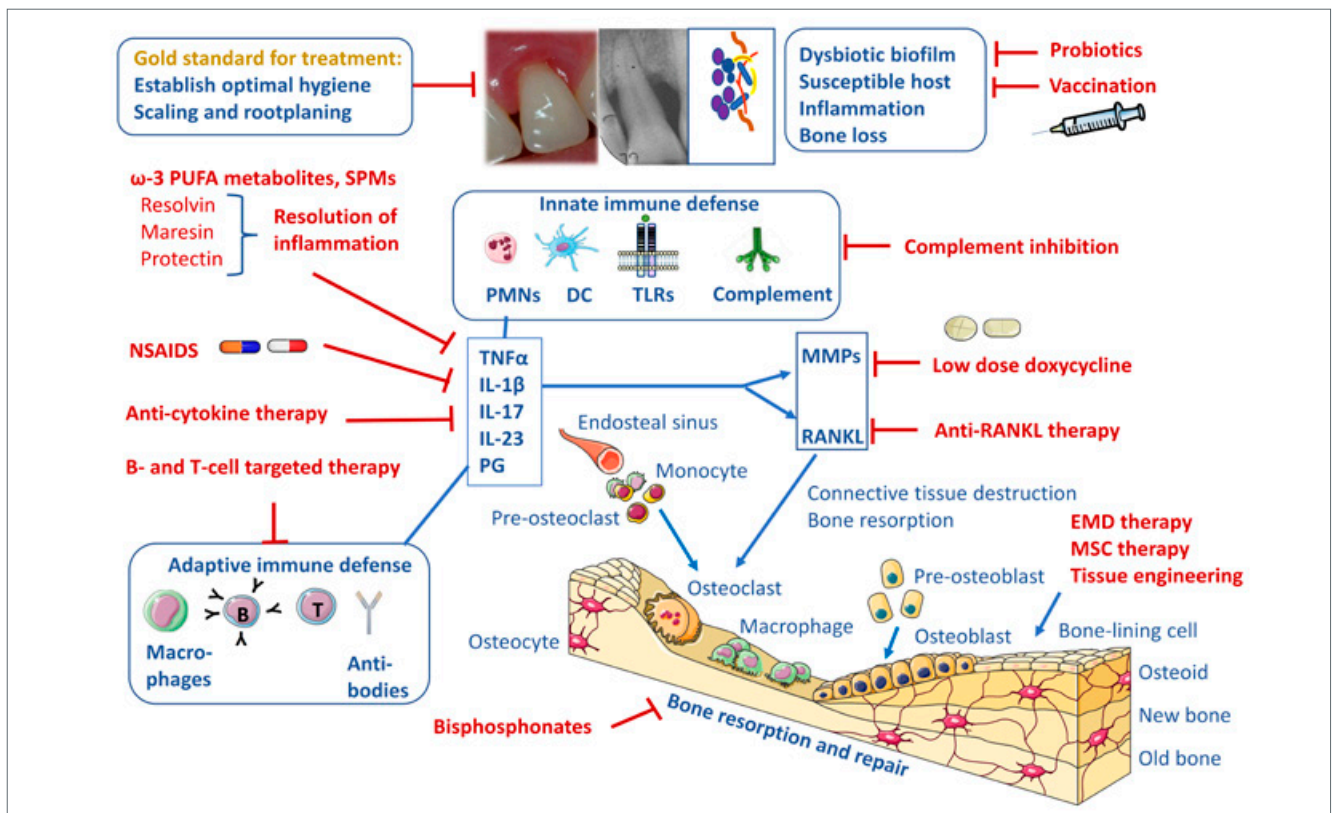
Ítarlegar rannsóknir undanfarna áratugi hafa greint prótein í munnvatni og vökva úr tannhaldspoka sem stuðla að bólgu (IL-1 $\beta$ , „macrophage inflammatory protein-1 $\alpha$ “), niðurbroti kollagens (MMP-8) og endurmótun beins [„osteoprotegerin“ (OPG), „receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand“ (RANKL)] sem meint lífmerki tannhaldsbólgu (21). Hönnun magngreiningarprófs sem hægt er að nota við stólinn til greiningar tannhaldsbólgu er þó enn mikil áskorun.

Auknar rannsóknir á vökvaflæði úr tannhaldspoka hafa

leitt til þess að ýmsir rannsóknarhópar hafa reynt að nota prótein úr þessum vökva sem lífmerki til að greina milli virkra og óvirkra svæða í tannhaldi. Gott dæmi um slíkt var MMP-8 próf við stólinn, sem var þróað til að skilgreina svæði með sködduðu tannhaldi og til að meta bata eftir meðferð (22,23). Jafnvel þó óháðar rannsóknir hafi sýnt fram á forspárvirkni prófsins var framleiðsla þess hætt.

IL-1 greiningarpróf sem byggði á arfgerð var einnig sett á markað. Þetta próf byggðist á einu mynstri af erfðafjölbreytni í IL-1, sem einkenndist af IL-1A (+4845) og IL-1B (+3954) erfðamörkum. Í ljós kom að einstaklingar með slíka erfðafjölbreytni fengu frekar tannholdsbólgu (24). Slök greiningargeta IL-1 erfðaprófsins og skortur á vísindalegum heimildum voru gagnrýnd þó svo áhersla hafi verið lögð á markaðssetningu þess (25).

Á meðal greiningarprófa sem hægt er að nota á staðnum virðist „active MMP-8 PoC-lateral flow-immunotest“ prófið sem þróað var af Sorsa et. al. (26,27) og samþykkt hefur verið bæði af Matvæla- og lyfjaeftirliti Bandaríkjanna og Evrópusambandinu hafa góða greiningar- og forspárgetu hvað varðar tannholdsbólgu og plantahaldsbólgu (28,29). Gildi aMMP-8 í munnskolvökva og vökvaflæði úr tannhaldspoka/plantahaldspoka gefa vísbendingar um snemmkomna kollagensundrandi bólgu umhverfis tennur og tannplanta (26-29). Í vökvaflæði úr plantahaldspoka á plantahaldssvæði mátti sjá svipað mynstur hækkaðra gilda aMMP-8 og sjá mátti þar sem tannhaldsbólga var til staðar, þessi gildi má aðallega rekja til bólgufruma, sér í lagi daufkyrninga (30). Fjölpjöldlegar rannsóknir hafa sýnt að virkt MMP-8 próf sem gert er á staðnum (PoC) getur greint fyrstu stig tannholdsbólgu sem tengist fjölbreytni í stöku kirni (e. nucleotide) VDR- og MMP-3-litninga (26-28). Þrátt fyrir að aMMP-8 próf sem gert var á staðnum hafi ekki getað greint milli einstaklinga með ágenga tannholdsbólgu m.t.t. þess hvort viðkomandi reykir eða ekki hafði það forspárgildi varðandi batahorfur reykingafólks, þ.e. fylgni var milli hækkaðra upphafsgilda MMP-8 og slakrar svörunar við meðferð, og há gildi aMMP-8 voru áfram til staðar á svæðum sem svöruðu ekki meðferð (30). Í framtíðinni má nýta aMMP-8 ónæmisgreiningarpróf sem gert er á staðnum við nýja flokkun tannholdsbólgu, þar sem það gefur góðar vonir um næmi og sértæki við greiningu tannholdsbólgu (að minnsta kosti tveir staðir með pokadýpt  $\geq 5$ mm). Þar sem einkenni tannholdsbólgu eru sértæk eftir svæðum geta slík ónæmisgreiningarpróf aðeins greint tannholdsbólgu á einstaklingsbundnum grundvelli. Áfram verður nauðsynlegt að beita hefðbundnum greiningaraðferðum, þ.e. mælingum á pokadýpt, klínisku festutapi og beintapi á röntgenmynd



Mynd 2. Hugsanleg tækifæri fyrir viðbragðstemprandi meðferð við tannholdsbólgu.

Figure 2. Conceivable opportunities for host modulation therapies of periodontal inflammation.

til að skilgreina svæði þar sem um niðurbrot tannholdsvefs er að ræða.

### Sameindalífmerki bólgu sem raunhæf meðferðarmarkmið tannholdsmeðferðar

Bólga er náttúruleg svörun líkamans við bakteríusýkingum, áverkum eða eitrunum. Með stýrðri bólgusvörun væri því hugsanlega hægt að hafa stjórn á alvarleika og umfangi sýkingar, bæta horfur, stytta meðferðartíma, spá fyrir um svörun við meðferð og auka möguleika á endurmyndun vefs. Rannsóknir síðustu áratuga hafa leitt í ljós að bólguhjöðnun er bæði virkt og mjög stýrt ferli, og tekist hefur að skilgreina þær sameindir sem miðla stýrðri bólguhjöðnun (31). Ýmsum viðbótarúrræðum (þar með talin bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID), statín, doxýcýklín í skömmum sem eru undir örverueyðandi mörkum, resolvín og góðgerlar) hefur lengi verið beitt við hefðbundna tannholdsmeðferð til að meðhöndla bólgu. Mörg þessara úrræða hafa nýlega verið endurmetin m.t.t. þess hvort nægar sannanir liggi fyrir um virkni þeirra. Þó rannsóknir sýni ásættanlega virkni sumra þessara viðbótarúrræða þarf að íhuga fleiri þætti áður en hægt er að mæla með reglubundinni notkun þeirra (32).

Til dæmis þarf að meta hættu á að notkun sýklalyfja valdi því að ónæmir bakteríustofnar komi fram og hugsanlegar almennar aukaverkanir bólgueyðandi lyfja, einnig þarf að tryggja samræmi í samsetningu góðgerla og meta m.t.t. heildarávinnings. Þörf er á fleiri fjölsetra rannsóknum (Mynd 2).

### Örvun bólguhjöðunar

Bólga í tannhaldi kemur fram vegna bakteríusýkingar og þróun hennar ræðst af efnamiðlunarpróteinum sem myndast hjá sjúklingi. Efnamiðlunarprótein (resolvín, prótektín, maresín ( $\omega$ -3 afleiður) og lípoxín ( $\omega$ -6 afleiður) eru mynduð úr lífsnauðsynlegum fjólómettuðum fitusýrum með virkum hætti og þau stjórna umfangi og lengd bólguviðbragða sem aftur miða að því að koma heilbrigðu ástandi á að nýju (33). Þessar sameindir kallast einu nafni sérhæfðir miðlarar (e. specialized proresolving mediators, SPM) og með nýrri þekkingu bætast sífellt fleiri efni í þennan hóp (34). Rannsóknir benda til að RvE1 hafi bein áhrif á beinfrumur og stuðli að varðveislu beins. Í dýralíkönnum hefur verið sýnt fram á að við tannhaldssjúkdóma stýrir RvE1 bólgu og kemur aftur á samvægi í vefjum (35).

## Hömlun á próteinsundrandi virkni (doxýcýklín í lágum skömmtum)

Matrix metallópróteinasar (MMP) hafa kollagensundrandi eiginleika og eiga stóran þátt í niðurbroti tannhaldsvefja. Nýlega var sýnt fram á að aukin virkni próteasa í munnvatni fyrir tannhaldsmeðferð spáir fyrir um stöðugleika ómeðhöndlaðrar tannholdsbólgu (36). Auk þess að hafa sýkla-drepani eiginleika geta tetracyklín haft áhrif á virkni ýmissa MMP-efna með ýmsum öðrum hætti. Þar sem MMP-efni gegna einnig mikilvægu hlutverki í lífeðlisfræðilegum ferlum má ekki eyða þeim alveg, því hefur verið reynt að gefa skammta af doxýcýklíni undir örverueyðandi mörkum sem viðbótarmeðferð við tannhaldsbólgu. Verkun doxýcýklíns í skömmtum undir örverueyðandi mörkum hefur enn ekki verið staðfest við reglubundna notkun (37).

## Endurmyndun

Gervibein (e. enamel matrix derivative, EMD) hefur verið ein af staðalmeðferðum við endurmyndun tapaðs tannhaldsvefs og eftir beinskaða. Helstu efnisþættir gervibeins eru amelógenín-prótein, sem geta stuðlað að myndun nýrra tannhaldsbanda, tannrótarsements og kjálkabeins (38). Gervibein hefur einnig umtalsverð áhrif á bólgusvörun og græðsluviðbrögð. Það framkallar jákvæðar breytingar á jafnvægi OPG/RANKL með því að auka OPG og minnka RANKL. Gervibein dregur einnig úr tjáningu IL-1 $\beta$ , eykur tjáningu prostaglandíns E2 (PGE2), hvetur til fjölgunar T-eitilfruma, stuðlar að úthreinsun baktería og óhreininda úr vefjum, aðgreiningu einkjörnunga, trefjavefsmýndun og æðamyndun (38).

Bandvefsstofnfrumur (e. mesenchymal stem cells, MSC) kunna að gagnast við endurbyggingu tapaðs tannhaldsvefs, oft í samsettri meðferð með mismunandi stuðningi. Bandvefsstofnfrumur eru taldar lofa góðu vegna einstakra eiginleika þeirra, þar á meðal stofnfrumu-eiginleika, getu til fjölgunar, tilfærslu, fjöllínuaðgreiningar og ónæmistemprunar (39) sem sýnir bólgueyðandi áhrif. Hugsanlega er hægt að nota bæði tannmyndandi stofnfrumur og stofnfrumur sem ekki eru tannmyndandi. Sem stendur er verið að meta gagnsemi stofnfruma úr tannkviku, tannrótárhulu og tannholdi, sem og bandvefsstofnfrumur úr beinum og stofnfrumur sem gerðar eru fjölgæfar (e. induced pluripotent stem cells) við vefjatækni (40).

## Bólgueyðandi meðferð

Bisfosfónöt eru endurupptökuhamlandi lyf sem notuð eru til fyrirbyggingar og meðferðar á beinþynningu. Þau bindast hýdroxýapatíti og trufla virkni beinátfruma. Komið hefur í ljós að altæk gjöf bisfosfónata til viðbótar við skeilingu (e. scaling) og rótarheflun hamlar tapi á tannholubeini og bætir steinefnabéttni hjá einstaklingum með tannhaldsbólgu, en samræmd framför á klínískum bólgugildum hefur ekki komið fram (37).

Notkun bólgueyðandi gigtarlyfja (NSAID) við tannhaldsbólgu hefur verið íhuguð, ekki síst vegna þess að þau geta hindrað myndun prostaglandína. Þessi lyf geta hugsanlega bætt klínískan árangur tannhaldsmeðferðar; hins vegar fylgja þeim alvarleg áhrif sem koma í veg fyrir notkun þeirra við slíka meðferð. And-frumuboðameðferð (e. anti-cytokine therapy) er notuð við bólgusjúkdómum, þar með talið liðagigt og lagt hefur verið til að beita henni við tannhaldsmeðferð þar sem áhersla er lögð á IL-1  $\beta$  og TNF- $\alpha$ . Notkun gigtarlyfja getur hins vegar haft skaðleg áhrif á ónæmi. Ennfremur er ekki víst að bæling á stökum frumuboða hafi áhrif ef skaðleg bólgva er knúin áfram af ofurvirku neti frumuboða (37).

## Ályktun

Þróun stafrænnar upplýsingatækni hefur haft verulegar breytingar á aðgengi að fyrirliggjandi tækniþekkingu. Í dag er umbreyting frá hefðbundnum aðferðum yfir í hátækni-meðferð í tannlækningum nær okkur en nokkru sinni fyrir. Tannlæknaþurfa að tileinka sér nýja þekkingu og tækniframfarir við greiningu og meðferð tannhaldsbólgu til að geta veitt sjúklingum sínum hágæða tannlæknaþjónustu.

## Heimildir

1. Könönen E, Gursoy M, Gursoy UK. Periodontitis: A Multifaceted Disease of Tooth-Supporting Tissues. *J Clin Med*. 2019;8(8):1135.
2. Papantonopoulos G, Takahashi K, Bountis T, Loos BG. Mathematical modeling suggests that periodontitis behaves as a non-linear chaotic dynamical process. *J Periodontol*. 2013;84(10):e29-39.
3. Chapple ILC, Mealey BL, Van Dyke TE, Bartold PM, Dommisch H, Eickholz P, Geisinger ML, Genco RJ, Glogauer M, Goldstein M, Griffin TJ, Holmstrup P, Johnson GK, Kapila Y, Lang NP, Meyle J, Murakami S, Plemons J, Romito GA, Shapira L, Tatakis DN, Teughels W, Trombelli L, Walter C, Wimmer G, Xenoudi P, Yoshie H. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol*. 2018;45 Suppl 20:S68-S77.
4. Gürsoy UK, Pussinen PJ, Salomaa V, Syrjäläinen S, Könönen E. Cumulative use of salivary markers with an adaptive design improves detection of periodontal disease over fixed biomarker thresholds. *Acta Odontol Scand*. 2018;76(7):493-496.
5. Petsos H, Arendt S, Eickholz P, Nickles K, Dannewitz B. Comparison of two different periodontal risk assessment methods with regard to their agreement: Periodontal risk assessment versus periodontal risk calculator. *J Clin Periodontol*. 2020;47(8):921-932.

6. He W, You M, Wan W, Xu F, Li F, Li A. Point-of-care periodontitis testing: Biomarkers, current technologies, and perspectives. *Trends Biotechnol.* 2018;36(11):1127-1144.
7. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol* 2018;89 Suppl 1:S159-S172.
8. Sanz M, Beighton D, Curtis MA, Cury JA, Dige I, Dommisch H, Ellwood R, Giacaman RA, Herrera D, Herzberg MC, Könönen E, Marsh PD, Meyle J, Mira A, Molina A, Mombelli A, Quirynen M, Reynolds EC, Shapira L, Zaura E. Role of microbial biofilms in the maintenance of oral health and in the development of dental caries and periodontal diseases. Consensus report of group 1 of the Joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2017;44 Suppl 18:S5-S11.
9. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent Jr. RL. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol.* 1998;25(2):134-144.
10. Feres M, Retamal-Valdes B, Gonçalves C, Cristina Figueiredo L, Teles F. Did Omics change periodontal therapy? *Periodontol* 2000 2021;85(1):182-209.
11. Hajishengallis G, Darveau RP, Curtis MA. The Keystone Pathogen Hypothesis. *Nat Rev Microbiol.* 2012;10(10): 717–725.
12. Damgaard C, Danielsen AK, Enevold C. *Porphyromonas gingivalis* in saliva associates with chronic and aggressive periodontitis. *J Oral Microbiol.* 2019;11(1):1653123.
13. Haubek D, Ennibi OK, Poulsen K, et al. Risk of aggressive periodontitis in adolescent carriers of the JP2 clone of *Aggregatibacter (Actinobacillus) actinomycetemcomitans* in Morocco: a prospective longitudinal cohort study. *Lancet.* 2008;371(9608):237-242.
14. Gursoy UK, Könönen E, Pussinen PJ, Tervahartiala T, Hyvärinen K, Suominen AL, Uitto VJ, Paju S, Sorsa T. Use of host- and bacteria-derived salivary markers in detection of periodontitis: a cumulative approach. *Dis Markers.* 2011;30(6):299-305.
15. Kilian M, Chapple IL, Hannig M, Marsh PD, Meuric V, Pedersen AM, Tonetti MS, Wade WG, Zaura E. The oral microbiome—an update for oral healthcare professionals. *Br Dent J.* 2016; 221:657–666.
16. Zaura E, and Mira A. Editorial: the oral microbiome in an ecological perspective. *Front Cell Infect Microbiol.* 2015;5:39.
17. Zaura E, Keijsers BJ, Huse SM, Crielaard W. Defining the healthy "core microbiome" of oral microbial communities. *BMC Microbiol.* 2009;9:259.
18. Belibasakis GN, Bostanci N, Marsh PD, and Zaura E. Applications of the oral microbiome in personalized dentistry. *Arch Oral Biol.* 2019;104:7–12.
19. Mitsakakis K, Stumpf F, Strohmaier O, Klein V, Mark D, Von Stetten F, Peham JR, Herz C, Tawakoli PN, Wegehaupt F, Attin T, Bostanci N, Bao K, Belibasakis GN, Hays JP, Elshout G, Huisman RC, Klein S, Stubbs AP, Doms L, Wolf A, Rusu V, Goethel S, Binsl T, Michie A, Jancovicova J, Kolar V, Kostka M, Smutny J, Karpisek M, Estephan C, Cocaud C, Zengerle R. Chair/bedside diagnosis of oral and respiratory tract infections, and identification of antibiotic resistances for personalized monitoring and treatment. *Stud Health Technol Inform.* 2016;224:61–66.
20. Paqué PN, Herz C, Jenzer JS, Wiedemeier DB, Attin T, Bostanci N, Belibasakis GN, Bao K, Körner P, Fritz T, Prinz J, Schmidlin PR, Thurnheer T, Wegehaupt FJ, Mitsakakis K, Peham JR. Microbial analysis of saliva to identify oral diseases using a point-of-care compatible qPCR assay. *J Clin Med.* 2020;9(9):2945.
21. Kc S, Wang XZ, Gallagher JE. Diagnostic sensitivity and specificity of host-derived salivary biomarkers in periodontal disease amongst adults: Systematic review. *J Clin Periodontol.* 2020;47(3):289-308.
22. Mäntylä P, Stenman M, Kinane D, Salo T, Suomalainen K, Tikanoja S, Sorsa T. Monitoring periodontal disease status in smokers and nonsmokers using a gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8-specific chair-side test. *J Periodontol Res.* 2006;41(6):503-512.
23. Sorsa T, Tjäderhane L, Konttinen YT, Lauhio A, Salo T, Lee HM, Golub LM, Brown DL, Mäntylä P. Matrix metalloproteinases: contribution to pathogenesis, diagnosis and treatment of periodontal inflammation. *Ann Med.* 2006;38(5):306-321.
24. Kornman KS, Pankow J, Offenbacher S, Beck J, di Giovine F, Duff GW. Interleukin-1 genotypes and the association between periodontitis and cardiovascular disease. *J Periodontol Res.* 1999;34(7):353-357.
25. Huynh-Ba G, Lang NP, Tonetti MS, Salvi GE. The association of the composite IL-1 genotype with periodontitis progression and/or treatment outcomes: a systematic review. *J Clin Periodontol.* 2007;34:305–317.
26. Sorsa, T, Alassiri S, Grigoriadis A, Raisanen IT, Parmanen P, Nwhator SO, Sakellari D. Active MMP-8 (aMMP-8) as a grading and staging biomarker in the periodontitis classification. *Diagnostics (Basel, Switzerland)* 2020;10(2):61.
27. Sorsa T, Bacigalupo J, Könönen M, Pärnänen P, Räisänen IT. Host-modulation therapy and chair-side diagnostics in the treatment of peri-implantitis. *Biosensors (Basel).* 2020;25;10(5):44.
28. Lähteenmäki H, Umezudike KA, Heikkinen AM, Räisänen IT, Rathnayake N, Johannsen G, Tervahartiala T, Nwhator SO, Sorsa T. aMMP-8 point-of-care/chairside oral fluid technology as a rapid, non-invasive tool for periodontitis and peri-implantitis screening in a medical care setting. *Diagnostics (Basel)* 2020;10(8):562.
29. Golub LM, Räisänen IT, Sorsa T, Preshaw PM. An unexplored pharmacologic/diagnostic strategy for peri-implantitis: A protocol proposal *Diagnostics* 2020;10(12):1050.
30. Gul SS, Abdulkareem AA, Sha AM, Rawlinson A. Diagnostic accuracy of oral fluids biomarker profile to determine the current and future status of periodontal and peri-implant diseases. *Diagnostics (Basel).* 2020;10(10):838.
31. Serhan CN. Resolution phase of inflammation: novel endogenous anti-inflammatory and proresolving lipid mediators and pathways. *Annu Rev Immunol.* 2007; 25:101-137.
32. Donos N, Calciolari E, Brusselaers N, Goldoni M, Bostanci N, Belibasakis GN. The adjunctive use of host modulators in non-surgical periodontal therapy. A systematic review of randomized, placebo-controlled clinical studies. *J Clin Periodontol.* 2020; 47 Suppl 22:199-238.
33. Mustafa M, Zarrugh A, Bolstad AI, Lygde H, Mustafa K, Hasturk H, Serhan C, Kantarci A, Van Dyke TE. Resolvin D1 protects periodontal ligament. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2013;305(6):C673-679.
34. Chiang N, Serhan CN. Specialized pro-resolving mediator network: an update on production and actions. *Essays Biochem.* 2020;64(3):443-462.
35. Hasturk H, Kantarci A, Goguet-Surmenian E, Blackwood A, Andry C, Serhan CN, Van Dyke TE. Resolvin E1 regulates inflammation at the cellular and tissue level and restores tissue homeostasis in vivo. *J Immunol.* 2007;179(10):7021-7029.
36. Gursoy UK, Fteita D, Bikker FJ, Grande MA, Nazmi K, Gursoy M, Könönen E, Belström D. Elevated baseline salivary protease activity may predict the steadiness of gingival inflammation during periodontal healing: A 12-week follow-up study on adults. *Pathogens.* 2020;9(9):751.
37. Hajishengallis G, Chavakis T, Lambris JD. Current understanding of periodontal disease pathogenesis and targets for host-modulation therapy. *Periodontol* 2000 2020;84(1):14-34.
38. Miron RJ, Sculean A, Cochran DL, Froum S, Zucchelli G, Nemcovsky C, Donos N, Lyngstadaas SP, Deschner J, Dard M, Stavropoulos A, Zhang Y, Trombelli L, Kasaj A, Shirakata Y, Cortellini P, Tonetti M, Rasperini G, Jepsen S, Bosshardt DD. Twenty years of enamel matrix derivative: the past, the present and the future. *J Clin Periodontol.* 2016;43(8):668-683.
39. Wang M, Xie J, Wang C, Zhong D, Xie L, Fang H. Immunomodulatory properties of stem cells in periodontitis: Current status and future prospective. *Stem Cells Int.* 2020;2020:9836518.
40. Shanbhag S, Suliman S, Bolstad AI, Stavropoulos A, Mustafa K. Xeno-free spheroids of human gingiva-derived progenitor cells for bone tissue engineering. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020;8:968.

English Summary

## New perspectives in the diagnosis and treatment of periodontitis

ULVI KAHRAMAN GÜRISOY, ASSOCIATE PROFESSOR, DEPARTMENT OF PERIODONTOLOGY, INSTITUTE OF DENTISTRY, UNIVERSITY OF TURKU, TURKU, FINLAND

GEORGIOS BELIBASAKIS, PROFESSOR, DIVISION OF ORAL DISEASES, DEPARTMENT OF DENTAL MEDICINE, KAROLINSKA INSTITUTET, STOCKHOLM, SWEDEN

DANIEL BELSTRØM, ASSOCIATE PROFESSOR, SECTION FOR CLINICAL ORAL MICROBIOLOGY, PERIODONTOLOGY, DEPARTMENT OF ODONTOLOGY, FACULTY OF HEALTH AND MEDICAL SCIENCES, UNIVERSITY OF COPENHAGEN, COPENHAGEN, DENMARK

TIMO SORSA, PROFESSOR, DIVISION OF ORAL DISEASES, DEPARTMENT OF DENTAL MEDICINE, KAROLINSKA INSTITUTET, STOCKHOLM, SWEDEN. DEPARTMENT OF ORAL AND MAXILLOFACIAL DISEASES, UNIVERSITY OF HELSINKI AND HELSINKI UNIVERSITY HOSPITAL, HELSINKI, FINLAND

ANNE ISINE BOLSTAD, PROFESSOR, DEPARTMENT OF CLINICAL DENTISTRY, FACULTY OF MEDICINE, UNIVERSITY OF BERGEN, BERGEN, NORWAY

ICELANDIC DENT J 2022; 40(2): 37-44

doi: 10.33112/tann.40.2.2

Between 15-25% of Nordic population are daily users of nicotine in form of cigarettes, e-cigarettes, or snus. Despite surprisingly limited documentation on the effect of smoking cessation on periodontitis, extensive research has documented negative effects of cigarette smoking on periodontal health and outcomes of periodontal therapy. Smokers have more periodontitis, more severe periodontal attachment loss and impaired outcomes of periodontal therapy than non-smokers. The key underlying mechanism in smokers is the host inflammatory response and its interaction with a dysbiotic biofilm in the periodontal pockets, leading to more severe attachment loss. Snus and e-cigarettes also induce periodontal environmental alterations, however, a negative effect on periodontitis is not well documented. This review presents the current understanding of the influence of cigarette smoking, e-cigarette vaping and snus on periodontitis. The biological links between cigarette smoking and periodontitis, and the extent to which smoking affects periodontal therapy are presented. In addition, associative mechanisms from snus and e-cigarettes on periodontal tissues are discussed.

**Keywords:** Biomarkers, Infection, Inflammation, Periodontal diseases

**Correspondence:** Ulvi Kahraman Gürsoy: [ulvi.gursoy@utu.fi](mailto:ulvi.gursoy@utu.fi)