

SUBANTIMIKROBIAALINEN DOKSISYKLIINI PARODONTIITIN HOIDOSSA

Hammaslääketieteen koulutusohjelma

HLK Kirsi Tyni
Syventävien opintojen tutkielma
Parodontologia ja geriatrinen
hammaslääketiede
Oulun yliopisto
Kesäkuu 2018
Ohjaaja: EHL Hilikka Pernu

TIIVISTELMÄ

Tyni, Kirsi: Subantimikrobiaalinen doksisykliini parodontiitin hoidossa

Syventävien opintojen tutkielma: 36 sivua, 0 liitettä

Parodontiitti on hampaan kiinnityskudosten tulehdussairaus, jonka etiologisenä tekijänä patogeenit mikrobit. Mikrobiärsytyksen aiheuttava isännän immuunivaste saa aikaan parodontaalikudoksissa kudosisaurion. Parodontiitti ilmenee kliinisesti hampaan kiinnityskudoksen menetyksenä, joita yleensä on edeltänyt ientulehdus ja syventyneet ientaskut.

Parodontiitin anti-infektiivisen hoidon tukena voidaan käyttää matala-annoksisena doksisykliiniä (SDD, ”subantimicrobial dose doxycycline”). Lääkehoidon tavoitteena on isännän vasteen modulointi, mikä perustuu pääasiassa isännän metallomatriksiproteinaasien (MMP) inhibitioon. Doksisykliini hillitsee pleiotrooppisesti sinkkiriippuvaisia MMP:ita, jotka hajoittavat solunulkoista matriksia, mm. kollageeni I:stä. MMP:t vastaavat terveessä parodontiumissa kudosten uusiutumisesta, mutta parodontiitissä ne toimivat hallitsemattomasti.

Kliiniset kaksoisokkoutetut ja lumekontrolloidut 3, 6 ja 9 kuukauden mittaiset potilasseurannat ovat osoittaneet, että SDD- lääkitys ei-kirurgisen parodontiitin hoidon tukena lisää kliinistä kiinnitystasoa ja vähentää jäännöstaskusyvyttä. Parodontiitin hoidon yhteydessä doksisykliiniä käytetään systeemisesti 20 mg kahdesti päivässä. Lääke on hyvin siedetty, eikä sen ole havaittu aiheuttavan sivuvaikutuksia tai mikrobiflooran muutoksia lumekontrolloiduissa seurantatutkimuksissa.

Kirjallisuustutkielman tarkoituksena on selvittää, miten subantimikrobiaali-annoksisella doksisykliinillä on vaikutusta hoidon tehoon parodontologisen hoidon tukena. Kirjallisuuskatsauksessa käsitellään doksisykliinin farmakologisia ominaisuuksia ja vaikutusta inflammatoriseen kudosisasteeseen, sen kliinisiä hyötyjä parodontologisen anti-infektiivisen hoidon tukena ja lääkityksen mahdollisia mikrobi- ja sivuvaikutuksia.

Tutkielma perustuu tieteelliseen kirjallisuuteen: meta-analyysiin, kriittisiin katsauksiin ja alkuperäisartikkeleihin.

Avainsanat: krooninen parodontiitti, parodontiitin hoito, metallomatriksiproteinaasi, subantimikrobiaalinen doksisykliini

SISÄLLYSLUETTELO

1. JOHDANTO.....	1
2. TETRASYKLIINIT	2
2.1 Tetrasykliinien farmakologista tausta.....	2
2.2 Tetrasykliinien käyttö- ja vasta-aiheet sekä haitat	2
2.3 Doksisykliini.....	3
2.3.1. Farmakokinetiikka.....	3
2.3.2. Resistenssi	3
3. MATALA-ANNOKSINEN DOKSISYKLIINI.....	4
4. METALLOMATRIKSIPROTEINAASIT PARODONTIITIN PATOGENEESISSÄ.....	4
5. KLIINISET SEURANTATUKIMUKSET.....	5
5.1 Krooninen parodontiitti.....	5
5.1.1 Kliiniset hoitotutkimukset	6
5.1.2 Tupakoitsijat.....	13
5.1.3 Biokemialliset mittaukset	15
5.2. Diabeetikot.....	19
5.3. Geriatriset potilaat.....	21
5.4. Postmenopausaaliset naiset.....	22
5.4.1. Tulehdusmarkerit	25
5.5. Mikrobiologiset vaikutukset	28
5.6. Haittavaikutukset	28
6. JOHTOPÄÄTÖKSET JA POHDINTAA	29
7. LÄHDELUETTELO	34

1. JOHDANTO

Parodontiumin kudosten tuhoutuminen on seurausta biofilmin, pääasiassa Gram-negatiivisten anaerobisten paropatogeenien aiheuttamasta kontrolloimattomasta tulehdusvasteesta. Parodontiitin synnyn ja etenemisen mekanismi on monimuuttujainen. Plakin sisältämien toksiinien, entsyymien ja potentiaalisten parodontopatogeenien metaboliittien ajatellaan olevan isännän puolustusvasteen laukaisevia tekijöitä. Isäntäsolut tuottavat ja vapauttavat proinflammatorisia välittäjäaineita, reaktiivisia happiradikaaleja (ROS), prostaglandiineja ja proteinaaseja (Sorsa ym. 2006). SDD:llä on potentiaalia vaikutusta tiettyihin seerumin tulehduksellisiin biomarkkereihin.

Doksisykliini on tetrasykliiniperheeseen kuuluva semisynteettinen antibiootti, jota käytetään infektioiden hoidossa mm. Lymen tautiin, koleraan, syyhlikseen, parodontiittiin, klamydiainfektioihin ja malariaan. Doksisykliinillä on proteinaaseja inhiboiva ominaisuus. Parodontiitin hoidossa sen teho perustuu muihin kuin antibakteerisiin ominaisuuksiin. (Griffin ym. 2010) Tulehtuneessa parodontaalikudoksessa matriksimetalloproteinaaseja (MMP:ita) vapautuu ylimäärin, jolloin ne hajottavat matriksin sidekudosta. Erityisesti PMN-solujen tuottama MMP-8 on tehokas hajottamaan tyypin I kollageenia, mikä on keskeinen kollageenityyppi parodontaaliligamentissa, ienkudoksessa ja alveoliluussa (Sorsa 2011 ym). Doksisykliini hillitsee sinkkiriippuvaisia MMP:ita. (Ryan ja Gu 2015)

Lumekontrolloiduissa satunnaistetuissa hoitotutkimuksissa on osoitettu, että subantimikrobiaalinen doksisykliini (SDD) parantaa saavutettua parodontiitin hoitotulosta, kun sitä liitetään hygieniavaiheen hoidon (hammaskiven ja biofilmin poiston sekä juuren pinnan kuntoutuksen) tueksi jälkiseurantajaksoon. SDD-tukihoidon on todettu vähentävän taskusyvyvyyttä ja lisäävän kliinistä kiinnitystasoa lumelääkitykseen verrattuna (Preshaw ym. 2004, Ryan ja Gu 2015). Lääkityksen ei ole osoitettu muuttavan merkittävästi suun (Walker ym. 2000) tai suoliston mikrobiflooraa (Walker ym. 2005), eikä aiheuttavan lumelääkitystä enemmän sivuvaikutuksia. (Ryan ja Gu 2015)

Tutkielmassa käsitellään SDD:n hyötyä kroonisen parodontiitin hoidossa ja mahdollisia sivu- ja haittavaikutuksia.

2. TETRASYKLIINIT

Klorotetrasykliini eristettiin vuonna 1947 *Streptomyces aureofaciens* -nimisestä bakteerista. Myöhemmin löydettiin tetrasykliini, jonka mukaan lääkeaineryhmä on nimetty. Lukuisia uusia yhdisteitä on kehitelty muuntelemalla luonnollisia tetrasykliinejä ja luomalla uusia semisynteettisiä ja synteettisiä yhdisteitä.

2.1 Tetrasykliinien farmakologista tausta

Tetrasykliinien bakteeriostaattinen vaikutus perustuu bakteerien proteiinisynteesin estoon. Tetrasykliinit koostuvat nelirenkaisesta runko-osasta, johon on liittynyt useita sivuryhmiä. Molekyylin yläpuoliskolla oleva neljänteen hiileen sitoutunut dimetyyliryhmä on välttämätön tetrasykliinien antimikrobiaaliselle ominaisuudelle. (Griffin ym. 2010) Neljänteen hiileen sitoutuneen dimetyyliryhmän poisto vähentää tetrasykliinin antibioottisia ominaisuuksia, mutta lisää sen ei-antibioottisia ominaisuuksia. (Sapadin ym. 2006)

Molekyylin alapuoliskolla on useampia happiryhmiä, joilla on merkittävä rooli sitoutumisessa eukaryoottisiin ja prokaryoottisiin kohteisiin ja tämän alueen muutokset vähentävät tai eliminoivat lääkeaineen tehokkuutta. Tämä alue on myös välttämätön metalli-ionien kelaatiossa. Tetrasykliinien sitoutuminen MMP:iin ajatellaan välittyvän sinkki-ionien katalyyttisen ja rakenteellisen kelaation avulla. Doksisykliinin parempi teho MMP:n inhibiittorina verrattuna muihin tetrasykliineihin perustuu sen lisääntyneeseen affiniteettiin sinkki-ioneihin. (Griffin ym. 2010)

2.2 Tetrasykliinien käyttö- ja vasta-aiheet sekä haitat

Tetrasykliinit tehoavat gram-positiivisten ja gram-negatiivisten bakteerien lisäksi mykoplasmoihin, riketsioihin ja klamydioihin. Tetrasykliineillä hoidettavia bakteerinfektioita ovat esimerkiksi hengitystie- ja virtsatieulehdukset, luuinfektiot, riketsia, yearsinia, kolera ja sukupuolitaudit. Yleisimmin esiintyviä haittoja tetrasykliinien käytöstä ovat superinfektiot ja ruuansulatuskanavan häiriöt, allergiset ihoreaktiot ja fotodynaamiset reaktiot. Munuais- ja maksavauriot sekä yliherkkyysoireet ja oraalisten ehkäisytablettien tehon heikentyminen ovat harvinaisempia haittoja.

Tetrasykliinit konsentroituvat luukudokseen, joten ne voivat aiheuttaa luusto- ja hammasvaurioita erityisesti sikiölle, lapsille ja varhaisnuorille, joilla hampaiden kehitys on vielä kesken (suosituksissa < 8–12 vuotiaat). Seurauksena voi olla hampaiden värjäytyminen ja hammaskiilteen hypoplasia. Tetrasykliinit kulkeutuvat sikiöön ja imeytyvät äidinmaitoon, joten niitä ei suositella raskauden ja imetyksen aikana. Muita vasta-aiheita ovat allergia- ja yliherkkyysoireet lääkeaineelle ja ahtauma ruokatorven kanavassa. Potilaille, joilla ilmenee munuaisten tai maksan vajaatoimintaa, tulee tetrasykliinejä antaa harkiten. (Duodecim Lääketietokanta)

2.3 Doksisykliini

Doksisykliini on tetrasykliinien perheeseen kuuluva semisynteettinen antibiootti, jota käytetään infektioiden hoitoon mm. Lymen tautiin, koleraan, syyhilikseen, parodontiittiin klamydiainfektioihin ja malariaan. Doksisykliinin proteaaseja inhiboivaa ominaisuutta erityisesti hyödynnetään parodontiitin hoidossa matala-annoksisena, subantimikrobiaalisena (SDD, subantimicrobial dose doxycycline, annos 20 mg x 2), jolloin teho perustuu muihin kuin sen antibakteerisiin ominaisuuksiin. (Griffin ym. 2010)

2.3.1. Farmakokinetiikka

Suun kautta otettuna doksisykliini imeytyy hyvin maha-suolikanavasta. Vajaa 90% sitoutuu plasman proteiineihin. Doksisykliini on rasvaliukoinen, kudoshakuinen ja sen jakautumistilavuus on 0,75 L/kg. Doksisykliini jakautuu nopeasti ja sen pitoisuudet mm. keuhkoissa, sapessa ja munuaisissa kohoavat seerumipitoisuutta korkeammaksi. Doksisykliini kertyy kehittyvään luustoon. Doksisykliini metaboloituu maksassa ja erittyy ulosteeseen inaktiivisina konjugaatteina sekä munuaisten kautta aktiivisessa muodossa. Puoliintumisaika on 16–18 tuntia. Alkoholi saattaa vähentää doksisykliinin puoliintumisaikaa. (Duodecim Lääketietokanta)

2.3.2. Resistenssi

Primaaristi doksisykliinille resistenttejä bakteerikantoja ovat useimmat A-ryhmän streptokokit, *Proteus*-lajit, *Enterobacter aerogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia*- ja *Providencia*-lajit. Mahdollisesti resistenssiä on kehittynyt myös stafylokokki-, pneumokokki-

ja enterobakteeri-lajeissa. Resistentti voi vaihdella alueittain, mikrobikohtaisesti tai ajallisesti. Resistenssi perustuu pumppumeکانismiin, jolloin doksisykliiniä poistetaan mikrobista tai hajottamalla doksisykliiniä entsyymaattisesti. Mikrobit voivat myös estää lääkeaineen kiinnittymisen ribosomiin suoja proteiinien avulla. (Duodecim Lääketietokanta)

3. MATALA-ANNOKSINEN DOKSISYKLIINI

Parodontiitin hoidossa SDD-lääkityksellä tavoitellaan MMP:ien inhibitiioon perustuvaa isännän vasteen modulointia. Mekanismeja, joilla doksisykliini vaikuttaa MMP:n tasoihin ja aktiivisuuteen ovat mm. aktiivisen MMP:n suora inhibitio kationikelaatiolla (Griffin ym. 2011), latentin MMP:n oksidatiivisen aktivaation inhibitio (Sorsa ym. 2006), PMN-solujen tuottamien happiradikaalien, sekä inflammatoristen sytokiinien, kuten IL-1:n, IL-6:n ja TNF- α :n ekspression inhibitio. (Preshaw ym. 2004)

4. METALLOMATRIKSIPROTEINAASIT PARODONTIITIN PATOGENEESISSÄ

Parodontiitti on seurausta aktiivisten MMP:n ja niiden endogeenisten inhibiittorien välisestä epätasapainosta. Parodontiitin eteneminen aktiivisen vaiheen aikana on seurausta kollageenisäikeiden ja ekstrasellulaarimatriksin hajoamisesta (Kumar ym. 2014). MMP:t erittyvät esiasteina (prekursoreina), jotka vaativat aktivaation toimiakseen. Kudoksissa on MMP:n kudoshinhibiittorieita (TIMPS, "tissue inhibitors of metalloproteinases"). Kaikki MMP-perheen jäsenet hajottavat vähintään yhtä ekstrasellulaarimatriksin komponenttia. MMP:n pääluokat ovat kollageenaasit, gelatinaasit, stromelyysit, ja matrilyytit (Kumar ym. 2014). MMP eritystä ja aktivaatiota säännöstelevät pääasiassa bakteerit, bakteerien tuotteet ja isännän sytokiinit (Sorsa ym. 2006). MMP:ita tuottavia soluja ovat parodontaalikudoksen fibroblastit, keratinosyytit, makrofaagit, PMN- ja endoteelisolut. (Ryan ja Gu 2015)

Inflammituneessa parodontaalikudoksessa MMP:ita vapautuu ylimäärin. Merkittävimmät kollagenolyttiset MMP:t, jotka ovat yhteydessä parodontologiseen tulehdukseen ja sairauteen, ovat MMP-8 ja MMP-13. Erityisesti PMN-solujen tuottama MMP-8 on tehokas hajottamaan tyypin I kollageenia, mikä on keskeinen kollageenityyppi parodontaaliligamentissa, ienkudoksessa ja alveoliluussa (Sorsa ym. 2011). MMP-13:n

(kollagenaasi-3:n) ekspresointi lisääntyy monissa patologisissa kudosta tuhoavissa tiloissa kuten artriitissa, parodontiitissa, kroonisissa haavoissa, ateroskleroosissa ja monen tyyppisissä maligneissa tuumoreissa (Sorsa ym. 2006). MMP-1, MMP-8 ja MMP-13 aloittavat tyypin I kollageenin hajottamisen, MMP-2 ja MMP-9 päättävät denaturoidun kollageenin tuhoamisen. (Gursoy ym. 2013)

Ienkudoksessa, ientaskunesteessä ja sylki-/suuhuuhteessa on todettu PMN-solujen tuottamien MMP-8:n ja MMP-9:n sekä luusta ja epiteelisolusta lähtöisin olevan MMP-13:n määrän ja aktivaation asteen lisääntyneen parodontiitin aktiivisuuden ja vakavuuden lisääntyessä ja vähentyvän hygieniavaiheen hoidon seurauksena. MMP-8:a tuotetaan inflammatorisissa taudeissa kuten astmassa, parodontiitissa, artriitissa ja bronkiitissa. Yksi merkittävimpiä MMP-8:n tuottajia ovat PMN-solut. PMN-tyypin MMP-8 on sensitiivinen ROS:sta riippuvalle aktivaatiolle ja inaktivaatiolle. (Sorsa ym. 2006)

MMP-8 (kollagenaasi 2) on katalyyttisesti kompetentti proteinaasi tyypin I kollageenin ja ekstrasellulaarimatriksin hajoamisessa parodontiitin ja peri-implantiitin kudostuhossa. MMP-8:n pitoisuudet nousevat parodontitiissa, peri-implantiitissa ja kardiovaskulaarisissa taudeissa sairaisissa kudoksissa paikallisesti ja systeemisesti seerumissa ja plasmassa. (Sorsa ym. 2011)

MMP-9:a (gelatinaasi B:tä) erittävät keratinosyytit, osteoklastit, eosinofiilit, neutrofiilit ja makrofaagit. MMP-9:n tuotannon ja aktivaation on havaittu lisääntyneen monessa inflammatorisessa sairaudessa, kuten parodontiitissa, peri-implantiitissa ja perikoronitiitissa sekä maligneissa tuumoreissa. MMP-9:n substraatteja ovat gelatiini, kollageeni IV ja V sekä elastiini. (Kumar ym. 2013)

5. KLIINiset SEURANTATUKIMUKSET

5.1 Krooninen parodontiitti

Ensimmäiset kliiniset seurantatutkimukset SDD:n käytöstä kroonisen parodontiitin tukihoidona julkaistiin 2000-luvun vaihteessa. Tähän kirjallisuustutkimukseen on valikoitu kaksoisokkoutetut, satunnaistetut ja lumelääkekontrolloidut rinnakkaisutkimukset. Hoitoprotokollana on ollut parodontologinen hygieniavaiheen hoito (HGV, biofilmin ja

hammaskiven poisto, juurtenpintojen kuntoutus ja omahoidon ohjaus) tutkimuksen alkuvaiheessa ja kliinisten ylläpitohoitokäyntien yhteydessä, sekä tukihoidona joko SDD- (doksisykliinihyklaatti 20 mg) tai ulkoisesti samannäköinen lumelääke kaksi kertaa päivässä yksi tunti ennen tai jälkeen ruokailun. Kroonisen parodontiitin luokittelu on perustunut kansainväliseen tautiluokitukseen (alkava, keskivaikea tai vaikea parodontiitti) (Armitage 1999). Tutkimukseen seuloituilla potilailla ei ollut doksisykliinin vasta-aiheita eikä yleissairauksia tai lääkityksiä, jotka olisivat voineet vaikuttaa tutkimustuloksiin. Perustutkimusasetelmaa ei toisteta tutkimusraporttien kuvauksissa vaan pelkästään kyseisten tutkimusasetelmien erityispiirteet, kuten vaihtelevat seurantajakso. Kirjallisuuskatsauksessa referoidaan aluksi seurantatutkimusten kliiniset ja tulehdusbiologiaan liittyvät tulokset ja lopuksi esitellään päätulokset ja johtopäätökset.

5.1.1 Kliiniset hoitotutkimukset

Caton ym. (2000) monikeskustutkimukseen (viisi yksikköä) rekrytoitiin 190 potilasta, joilla oli kiinnityskatoa (CAL) ja vuotavia 5–9 mm syviä taskuja (PD) vähintään kahdella hampaan pinnalla kahdessa leukaneljänneksessä. Hoitoaieryhmän (ITT; Intent-to-treat) muodosti 183 potilasta, joista tupakoi 40 SDD-ryhmässä ja 34 Lumeryhmässä ja aikaisemmin tupakoineita oli SDD-ryhmässä 69 ja Lumeryhmässä 67. Koko suun kliiniset parametrit, kiinnitystaso (CAL), ientaskusyvyys (PD) ja gingivaali-indeksi (GI), mitattiin valittujen leukaneljänneksien hampaista 6 kohdasta alkutilanteessa, 3, 6 ja 9 kuukauden kuluttua. Keskisyvät 4–6 mm taskut luokiteltiin keskivaikeaksi ja syvät ≥ 7 mm vaikeaksi parodontiitiksi. Hygieniavaiheen hoito suoritettiin tutkimukseen kelpuutetuille leukaneljänneksille. Tutkimuksessa 171 potilasta oli mukana hoitajakson päättymiseen saakka, 87 SDD- ja 84 Lumeryhmästä. Tilastoanalyysiin otettiin kaikki potilaat, joilla oli vähintään yksi seurantakäynti ja puuttuvat käyntitiedot imputoitiin dataan.

Potilaskohtaiset keskimääräiset taskujen madaltumiset ja kiinnitystason paranemiset olivat alkutilanteen 4–6 mm:n ja ≥ 7 mm:n taskuissa SDD-ryhmässä merkittävästi parempia kaikissa seurantakohdissa verrattuna Lumeryhmään (Taulukko 1). SDD-lääkitys vähensi alkutilanteen ≥ 7 mm:n taskuissa kiinnitystason ≥ 2 mm:n menetyksen ilmaantumista 92 % verrattuna lumelääkitykseen 9 kk:n seurannassa ($P < 0.05$) (Taulukko 2).

Taulukko 1. Yksilölliset keskimääräiset kliinisen kiinnitystason (CAL:n) ja taskusyvyyden (PD:n) muutokset alkutilanteen keskisyvissä ja syvissä taskuissa SDD- ja Lume-ryhmissä eri tutkimusajankohtina (mm, KA ± SD) (HGV = hygieniavaiheen hoito) (Caton ym. 2000, muokattu).

Seuranta-aika (kk)	Keskisyvät taskut (4–6 mm)		Syvät taskut (≥ 7 mm)	
	HGV + SDD N=90	HGV + Lume N=93	HGV + SDD N=90	HGV + Lume N=93
PD-vähennemä				
3	0,82 ± 0,05*	0,60 ± 0,05	1,55 ± 0,10*	0,93 ± 0,10
6	0,91 ± 0,05*	0,68 ± 0,05	1,75 ± 0,12*	1,14 ± 0,12
9	0,95 ± 0,05	0,69 ± 0,05	1,68 ± 0,12*	1,20 ± 0,12
CAL-lisäys				
3	0,86 ± 0,05*	0,71 ± 0,05	1,38 ± 0,10*	0,91 ± 0,10
6	0,98 ± 0,05*	0,83 ± 0,05	1,59 ± 0,13*	1,14 ± 0,13
9	1,03 ± 0,05*	0,86 ± 0,05	1,55 ± 0,13*	1,17 ± 0,13

* $P < 0,05$; SDD versus Lume

Taulukko 2. SDD:n vaikutus kliinisen kiinnitystason (CAL:n) ja taskusyvyyden (PD:n) parantumiseen sairailta hammaspinnoilla alkutilanteessa ≥ 4 mm syvissä taskuissa verrattuna lumekontrolliin, %-osuudet pinnoista (HGV = hygieniavaiheen hoito) (Caton ym. 2000, muokattu).

Seuranta-aika (kk)	HGV + SDD	HGV + Lume	HGV + SDD	HGV + Lume
	≥ 2 mm (%)		≥ 3 mm (%)	
Muutos				
PD-vähennemä				
3	24,8	16,4	6,8	2,7
6	28,2	19,7	7,3	4,0
9	29,9	22,0	7,9	4,7
CAL-lisäys				
3	28,3	22,8	9,3	5,8
6	31,6	27,8	11,4	8,8
9	34,3	30,7	12,5	10,0

SDD-hoidon jälkeisiä vaikutuksia seurattiin 3 kk:n ajan. Catonin ym. (2001) 3kk:n jatko-seurantaan osallistui SDD-ryhmästä 77 potilasta ja Lumeryhmästä 74. Tupakoivia oli SDD-ryhmässä 33 ja Lumeryhmässä 24, sekä aikaisemmin tupakoineita oli SDD-ryhmässä 53 ja Lumeryhmässä 52. Seurantajakson loppuun osallistui 72 potilaista SDD-ryhmästä ja 74 potilasta Lumeryhmästä. Hoitojakson aikana saavutetut kiinnitystasojen paranemistulokset olivat ennallaan lisäseurannan jälkeen molemmissa ryhmissä, mutta ero ryhmien välillä ei ollut merkitsevä. Tarkkoja arvoja raportissa ei ilmoitettu.

Novakin ym. (2002) tutkittavilla oli vähintään 20 hammasta, CAL \geq 5 mm vähintään 30%:lla pinnoista. Kliiniset parametrit, PD, CAL, ienverenvuoto (BOP), GI ja plakki-indeksi (PI), rekisteröitiin kuudelta hammaspinnalta lukuun ottamatta viisaudenhampaita alkutilanteessa, 1, 3, 6 ja 9 kk:n kuluttua suuhygienistin suorittaman parodontologisen hoidon päättymisestä. Lääkitys kesti 6 kk ja viimeinen käyntikerta oli 3 kk lääkityksen lopettamisesta. Protokollan mukainen (”per protocol”) tilastanalyysi käsitti tutkimuksen suunnitelman mukaisesti loppuun saakka läpikäyneiden 20 potilaan 3427 taskupintaa; SDD-ryhmässä 1608 ja Lumeryhmässä 1475. Tupakoinnin lopettaneita oli SDD-ryhmässä kaksi ja Lumeryhmässä kolme, sekä tupakoitsijoita SDD-ryhmässä neljä ja Lumeryhmässä viisi. SDD-ryhmässä \geq 7 mm:n taskuissa taskusyvytydet olivat madaltuneet merkittävästi enemmän jokaisena seuranta-ajankohtana verrattuna kontrolliryhmään ja 4–6 mm:n taskuihin 1. kk:n aikana. SDD-ryhmässä saavutettu \geq 7 mm:n taskujen madaltuminen oli n. 2-kertainen verrattuna Lumeryhmään kaikkina seuranta-aikoina, ollen luokkaa 1,5 mm (Taulukko 3).

Taulukko 3. Taskusyvytyksien (PD) ja kiinnitystason (CAL:n) muutokset SDD- ja Lumeryhmissä seurantajakson aikana (mm, KA \pm SD) (HGV = hygieniavaiheen hoito) (Novak ym. 2002, muokattu).

Seuranta HGV jälkeen (kk)/ lääkityksen kesto (vk)	Keskisyvät taskut (PD 4–6mm)		Syvät taskut (PD \geq 7 mm)	
	HGV + SDD	HGV + Lume	HGV + SDD (N = 248)	HGV + Lume (N = 175)
PD-vähennemä				
1 kk/7 vk	1,17 \pm 0,21*	0,71 \pm 0,21	2,55 \pm 0,58*	1,26 \pm 0,58
3 kk/15 vk	1,28 \pm 0,26	0,99 \pm 0,26	2,92 \pm 0,58*	1,64 \pm 0,58
5.25 kk/24 vk	1,30 \pm 0,23	0,85 \pm 0,23	2,86 \pm 0,65*	1,49 \pm 0,65
8.25 kk**	1,20 \pm 0,26	0,97 \pm 0,26	3,02 \pm 0,66*	1,42 \pm 0,66
CAL-lisäys				
8.25 kk**			1,78	1,24

* $P < 0.05$; SDD versus Lume ja **3 kk lääkityksen lopettamisesta

Molemmissa hoitoryhmissä suurin hoidon vaikuttavuus saavutettiin 3 kk:n seurannassa ja hoitovaste säilyi loppuun saakka molemmissa ryhmissä. Syvissä \geq 7 mm:n taskuissa PD madaltui \geq 4 mm SDD-ryhmässä n. 40 %:ssa ja Lumeryhmässä n. 10 %:ssa, sekä \geq 3 mm SDD-ryhmässä n. 55 %:ssa ja Lumeryhmässä n. 24 %:ssa. Vähäistä yksittäisten taskujen syvenemistä \geq 7 mm:n taskuissa havaittiin molemmissa ryhmissä; \geq 4 mm SDD-ryhmässä 0,12 %:ssa ja Lumeryhmässä 0,68 %:ssa. ($P < 0,05$; GEE-analyysi)

Preshaw'n ym. (2004) monikeskustutkimukseen (kuusi yksikköä) osallistui 210 potilasta, joilla oli vähintään kahdessa hammasekstantissa kahdessa eri hampaassa kahdella ei vierekkäisellä vuotavalla pinnalla 5–9 mm:n tasku ja kiinnityskato. Diagnoosi vahvistettiin röntgenkuvin. Hoitoaieryhmiin satunnaistettiin SDD-lääkitykseen 107 ja lumelääkitykseen 103. Lumeryhmästä poistui yksi koehenkilö ennen tutkimuksen aloitusta (N = 102). Potilaat kävivät omissa tutkimuskeskuksissaan koko suun arvioinnissa alkutilanteessa, 3, 6 ja 9 kk:n kuluttua. Potilaista 157 osallistui tutkimuksen loppuun saakka. Tilastoanalyysiin otettiin potilaat, joista oli vähintään yksi seurantamittaus ja puuttuvat tiedot imputoitiin aineistoon. CAL:n ja PD:n yksilölliset keskimääräiset paranemiset olivat suurempia SDD-ryhmässä kuin kontrolliryhmässä seurantakäynneillä, erot olivat merkittäviä 9 kk:n kontrollissa ($P < 0,05$). Alkutilanteen 4–6 mm:n ja ≥ 7 mm:n taskuissa, sekä CAL:n PD:n madaltumiset olivat merkittävästi suurempia SDD-ryhmässä verrattuna Lumeryhmään (Taulukko 4).

Taulukko 4. Yksilöiden keskimääräiset taskusyvyyden (PD:n) ja kiinnitystason (CAL:n) muutokset alkutilanteen keskisyvissä ja syvissä taskuissa SDD- ja Lumeryhmissä eri tutkimusajankohtina (mm, KA \pm SD) (HGV = hygieniavaiheen hoito) (Preshaw ym. 2004, muokattu).

Seuranta-aika (kk)	Keskisyvät taskut (4–6 mm)		Syvät taskut (≥ 7 mm)	
	HGV + SDD N = 107	HGV + Lume N = 102	HGV + SDD N = 107	HGV + Lume N = 102
PD-vähennemä				
3	1,09 \pm 0,05*	0,91 \pm 0,06	1,88 \pm 0,10	1,76 \pm 0,13
6	1,19 \pm 0,05**	1,03 \pm 0,06	2,15 \pm 0,12**	1,52 \pm 0,18
9	1,29 \pm 0,05***	0,96 \pm 0,06	2,31 \pm 0,12**	1,77 \pm 0,13
CAL-lisäys				
3	1,03 \pm 0,05	0,88 \pm 0,06	1,69 \pm 0,11	1,59 \pm 0,14
6	1,19 \pm 0,05	1,09 \pm 0,05	1,96 \pm 0,13*	1,44 \pm 0,17
9	1,27 \pm 0,05***	0,94 \pm 0,05	2,09 \pm 0,13*	1,60 \pm 0,15

*** $P < 0,001$; ** $P < 0,01$; * $P < 0,05$; SDD versus Lume

Pintakohtaisessa tarkastelussa prosenttiosuus pinnoista, joissa todettiin kiinnitystason lisäystä ja taskupintojen madaltumista ≥ 2 mm ja ≥ 3 mm oli keskimäärin suurempi SDD-ryhmässä verrattuna Lumeryhmään ($P < 0,05$; GEE analyysi). SDD- lääkituksen hyöty verrattuna lumelääkkeeseen oli ilmeistä syvissä ≥ 6 mm taskuissa: taskusyvyys oli madaltunut ≥ 2 mm 62,3 %:ssa SDD-ryhmässä ja 45,0 %:ssa Lumeryhmässä, sekä ≥ 3 mm 36,7 %:ssa SDD-ryhmässä ja 20,6 %:ssa Lumeryhmässä. Myös kiinnitystason lisäys oli suurinta syvissä alkutilanteen ≥ 6 mm:n taskuissa. (Taulukko 5)

Taulukko 5. SDD:n vaikutus kliinisen kiinnitystason (CAL) ja taskusyvytyden (PD) parantumiseen sairailta hammaspinnoilla 9 kk:n lääkitysjakson jälkeen verrattuna lähtötaskusyvytyteen (mm, KA \pm SD), %-osuudet pinnoista (HGV = hygieniavaiheen hoito) (Preshaw ym. 2004, muokattu).

Muutos alkutilanteesta	Kaikki pinnat (≥ 4 mm alussa)		Syvät taskupinnat (≥ 6 mm alussa)	
	HGV + SDD-20 N = 3465 % (N)	HGV + Lume N = 2964 % (N)	HGV + SDD-20 N = 1151 % (N)	HGV + Lume N = 998 % (N)
PD-vähennemä				
≥ 2 mm (%)	42,9* (1487)	31,1 (923)	62,3* (717)	45,0 (449)
≥ 3 mm (%)	15,4* (535)	9,1 (271)	36,7* (422)	20,6 (206)
CAL-lisäys				
≥ 2 mm (%)	42,3* (1464)	32,0 (949)	58,3** (671)	44,0 (439)
≥ 3 mm (%)	15,4** (532)	10,6 (315)	32,2*(382)	20,0 (200)

* $P < 0,01$; ** $P < 0,05$; SDD versus Lume (GEE mallitus adjustoitu yksilöiden pintakohtaisiin korrelaatioihin)

Leen ym. (2004) tutkimukseen ei otettu tupakoitsijoita tai viimeisen vuoden aikana tupakoineita. Rekrytoituilla oli vähintään 4 hampaassa 5–9 mm:n ientasku kolmessa tai neljässä leukaneljänneksessä. Tutkimuksessa selvitettiin CAL:n ja PD:n muutoksia neljän hampaan kuudelta pinnalta alkutilanteeseen nähden 1, 3, 6 ja 9 kk:n kuluttua. Lääkeryhmät satunnaistettiin 2 viikkoa parodontologisen hygieniavaiheen hoidon jälkeen. Tiedot analysoitiin protokollaan täysin sitoutuneista 41/66:sta (62 %) potilaasta. Hoitojakson aikana molemmissa ryhmissä PD ja CAL kohenivat alkutilanteeseen verrattuna. Muutokset olivat SDD- ryhmässä merkittävästi suurempia kuin Lume ryhmässä kaikkina tutkimusajankohtina alkutilanteeseen verrattuna ($P < 0,05$). (Taulukko 6)

Taulukko 6. Potilaskohtaiset keskimääräiset taskusyvytyden (PD) ja kliinisen kiinnitystason (CAL) muutokset (mm, KA \pm SD) SDD- ja Lume-ryhmissä eri tutkimusajankohtina (HGV = hygieniavaiheen hoito) (Lee ym. 2004, muokattu)

Seuranta-aika (kk)	HGV + SDD N = 24	HGV + Lume N = 17	HGV + SDD N = 24	HGV + Lume N = 17
	PD-vähennemä		CAL-lisäys	
1	1,41 \pm 0,03*	0,95 \pm 0,03	0,67 \pm 0,07*	0,10 \pm 0,03
3	1,52 \pm 0,05 *	1,04 \pm 0,05	0,96 \pm 0,06 *	0,50 \pm 0,06
6	1,61 \pm 0,05 *	1,61 \pm 0,05	1,42 \pm 0,05 *	0,63 \pm 0,06
9	1,63 \pm 0,07 *	1,19 \pm 0,06	1,56 \pm 0,06*	0,80 \pm 0,05

* $P < 0,05$; SDD versus Lume

Gürkan tutkimusryhmissään selvitti SDD-tukihoidon vaikutusta 35 potilaalla (Gürkan ym. 2005, Gürkan ym. 2008). Hampaita oli vähintään 14, joista vähintään kolme jokaisessa

leukaneljänneksessä. CAL oli ≥ 5 mm vähintään 30 %:ssa pinnoista ja jokaisessa leukaneljänneksessä oli vähintään kaksi vuotavaa ≥ 6 mm:n taskua. Koko suun papillavuotoindeksi (PBI) ja PI määritettiin, PD ja CAL mitattiin kuudelta hampaan pinnalta. Kliiniset mittaukset toistettiin alkutilanteessa, 3 kk:n (lääkkeen lopettamispäivänä), 6 kk:n (3 kk lääkkeen lopettamisen jälkeen), 9kk:n ja 12 kk:n seurannoissa. Tilastoanalyysi käsitti tutkimuksen täysin protokollaan osallistuneiden 26 potilaan (13 kummassakin ryhmässä) 3422 taskupintaa. Tupakoitsijoita oli SDD-ryhmässä 4 ja lumeryhmässä 5. PD:n ja CAL:n keskimääräinen paraneminen oli suurempaa SDD-ryhmässä kuin Lumeryhmässä lääkityksen lopetusvaiheessa ja 6 kk:n kuluttua, mutta ero ei ollut tilastollisesti merkittävä. Yhdeksän ja 12 kk:n seurannat eivät tuoneet PD- ja CAL-muutosten keskiarvoihin merkittävää eroa ryhmien välille. (Taulukko 7). Alun perin syvissä ≥ 7 mm:n taskuista SDD ryhmässä suurempi osuus parani ≥ 3 mm verrattuna Lumeryhmään; 3 kk:n kohdalla 66,4 % versus 55,1 % ($P > 0,05$), 6 kk:n kuluttua 73,5 % versus 49,7 % ($P = 0,011$) ja 9 kk:n kohdalla 79,9 % versus 50,6 % ($P > 0,05$). CAL-muutosten, PBI:n ja PI:n suhteen ei saatu merkittäviä ryhmien välisiä eroja (Gürkan ym. 2005, Gürkan ym. 2008).

Taulukko 7. Potilaskohtaiset koko suun PD- ja CAL-muutosten keskiarvot (mm, KA \pm SD) (HGV = hygieniavaiheen hoito) (Gürkan ym. 2008, muokattu)

Seuranta-aika (kk)	Keskisyvät taskut (PD 4–6 mm)		Syvät taskut (PD ≥ 7 mm)	
	HGV + SDD N = 748	HGV + Lume N = 686	HGV + SDD N = 376	HGV + Lume N = 314
PD vähenemä				
3	1,74 \pm 0,52	1,52 \pm 0,40	3,05 \pm 0,87	2,78 \pm 0,63
6	1,81 \pm 0,57	1,46 \pm 0,55	3,38 \pm 0,77*	2,57 \pm 0,96
9	1,78 \pm 0,66	1,62 \pm 0,50	3,44 \pm 0,98	2,63 \pm 1,30
12	1,76 \pm 0,64	1,63 \pm 0,50	3,50 \pm 0,89	2,90 \pm 1,02
CAL lisäys				
3	1,00 \pm 0,43	1,00 \pm 0,33	1,84 \pm 0,68	1,74 \pm 0,89
6	1,12 \pm 0,44	0,78 \pm 0,64	1,89 \pm 0,71	1,76 \pm 0,96
9	1,14 \pm 0,55	1,01 \pm 0,39	2,16 \pm 0,64	1,56 \pm 1,21
12	1,05 \pm 0,62	0,99 \pm 0,47	2,22 \pm 0,73	1,60 \pm 1,15

* $P < 0,05$; SDD versus Lume

Tutkijat arvioivat vaste-eron merkitsevyyttä NNT -arvolla (NNT, ”Number Needed to treat”) koskien alun perin syvissä taskuissa saavutettavaa ≥ 3 mm:n taskujen alenemaa. Näin arvioiden 6 ja 9 kk:n seuranta-ajankohtina saavutettiin kliinisesti merkitsevä ero hoitojen välillä; 6 kk:n NNT = 4,2; 95%:n luottamusväli 2,70–5,71 ja 9 kk:n NNT = 3,4; 95%:n luottamusväli 2,22–7,34 SDD-ryhmän hyväksi.

Choin ym. (2006) alkavan kohtalaisen parodontiitin 4 kk:n SDD-tukihoidon seurannassa, sekä PD:n aleneminen, että CAL:n lisäys olivat merkittävästi suurempia SDD-ryhmässä verrattuna Lumeryhmään (Taulukko 8). Taskusyvyvydet huomioitiin yksittäisistä 4–7 mm syvistä taskuista.

Taulukko 8. Yksilökohtainen taskusyvyys (PD) ja kiinnitystaso (CAL) SDD- ja Lumeryhmässä (mm, KA ± SD) (HGV = hygieniavaiheen hoito) (Choi ym. 2006, muokattu).

Seuranta- aika (kk)	HGV + SDD-20 (N = 15)	HGV + Lume N = 17	HGV + SDD-20 (N = 15)	HGV + Lume N = 17
	PD		CAL	
0	5,4 ± 1,2	5,5 ± 1,3	6,4 ± 0,9	6,1 ± 1,1
4	3,8 ± 1,5*/**	4,4 ± 1,5*	4,2 ± 1,5*/**	5,5 ± 1,2*

* $P < 0,05$ verrattuna alkutilanteeseen ja ** $P < 0,05$; SDD versus Lume

Emingil on julkaissut eri tutkimusryhmien kanssa aiheeseen liittyen kolme artikkelia (Emingil ym. 2004, Emingil ym. 2008, Emingil ym. 2011). Tukimukseen rekrytoidulla (N = 30) oli vähintään 14 hammasta ja vähintään 8 pintaa, jossa PD ≥ 5mm ja CAL ≥ 4 mm. GI, PI, PD ja CAL rekisteröitiin koko suusta alkutilanteessa, 3, 6, 9 ja 12 kuukauden kuluttua. Lääkeryhmät allokoitiin hygieniavaiheen hoidon jälkeen. Tutkimukseen sitoutui täysin 20 potilasta; SDD-ryhmässä viisi naista ja viisi miestä, sekä Lumeryhmässä kuusi miestä ja neljä naista. Tupakoivia oli SDD-ryhmässä kolme ja Lumeryhmässä viisi. CAL oli suurempi alkutilanteessa Lumeryhmässä.

Taulukko 9. Koko suun keskimääräiset taskusyvyvydet (PD) ja kiinnitystasot (CAL) testi- ja lumeryhmässä eri tutkimusajankohtina hoitoon loppuun saakka osallistuneilla (mm, KA ± SD) (HGV = hygieniavaiheen hoito) (Emingil ym. 2004, muokattu).

Seuranta- aika (kk)	HGV + SDD (N = 10)	HGV + Lume (N = 10)	HGV + SDD (N = 10)	HGV + Lume (N = 10)
	PD		CAL	
0	3,62 ± 0,20	3,97 ± 0,16	3,91 ± 0,21	4,72 ± 0,25**
3	2,38 ± 0,09*	2,62 ± 0,14*	3,58 ± 0,29	4,50 ± 0,29
6	2,26 ± 0,10*	2,57 ± 0,14*	3,74 ± 0,32	4,68 ± 0,23
9	2,09 ± 0,12*/**	2,64 ± 0,18*	3,62 ± 0,33	4,69 ± 0,21
12	2,03 ± 0,13*/**	2,65 ± 0,17*	3,70 ± 0,32	4,67 ± 0,23

* $P < 0,05$ verrattuna alkutilanteeseen ja ** $P < 0,05$; SDD versus Lume

Molemmissa ryhmissä PD:n ja CAL:n potilaskohtaiset keskiarvot paranivat merkittävästi kaikkina seuranta-ajankohtina verrattuna lähtötilanteeseen (Taulukko 9). Myös GI- ja PI-arvot kohentuivat.

5.1.2 Tupakoitsijat

Tupakoinnin vaikutuksesta SDD-tukihoitoon on julkaistu vain yksi satunnaistettu, täysin sokkoutettu, lumekontrolloitu rinnakkaisseuranta (Needleman ym 2007). Protokollan mukaiseen tutkimukseen osallistui yhteensä 34 vaikeaa parodontiittia sairastavaa potilasta. Heillä oli vähintään 16 hammasta, joissa kahdessa PD \geq 6 mm ja luukato \geq 30% vähintään kahdessa neljänneksessä poissulkien kolmannet molaarit. Potilaat olivat tupakoineet vähintään 10 savuketta päivässä vähintään vuoden ajan. Ienvetäytymät, CAL, PD, BOP ja PI rekisteröitiin kuudelta pinnalta alkutilanteessa, 4, 6 ja 12 kk:n kuluttua. Tupakka-altistus arvioitiin potilaan kertomana päivittäin poltettujen savukkeiden ja tupakointivuosien määrällä, sekä yksilöttestein sisään hengitetyn monoksidin määrällä ja syljen kotiniinin pitoisuudella.

Tutkimuksen keskeytti kahdeksan potilasta, joiden viimeisen käynnin tiedot imputoitiin hoitoaieanalyysissä. Tilastoanalyysiin hyväksyttiin alkutilanteen \geq 5 mm taskut. Yksilötason kliinisessä vasteessa ei saatu 6 kk:n kuluttua ryhmien välille perustilastomenetelmällä eroa. CAL:n ja PD:n paremmisaikaero säilyi, kun tupakointialtistus potilaan kertomana ja yksilöttestein huomioitiin, BOP:n suhteen vain potilaan kertomus huomioiden.

Preshaw ym. (2005) arvioivat SDD:n roolia keskivaikean tai vaikean parodontiitin (CAL ja PD 5–9 mm, BOP+ ja röntgenkuvissa todettu alveoliluukato) tukihoitona tupakoitsijoilla ja tupakoimattomilla. Meta-analyysiin otettiin kaksi tutkimusasetelmaltaan identtistä tutkimusta. Potilasaineisto koostui 328 tutkimuksen loppuun osallistuneista potilaasta ja tilastoanalyysit perustuivat hoitoaiepopulaatioihin; 183 potilasta Caton ym. (2000) tutkimuksesta ja 209 potilasta Preshaw ym. (2004) tutkimuksesta. Lääkitysaika oli 9 kk. Tupakoimattomien joukossa oli entisiä tupakoitsijoita. SDD-ryhmän tupakoimattomat potilaat saavuttivat parhaimmat CAL- ja PD-vasteet ja lumelääkettä ottavat tupakoijat vastaavasti huonoimmat. SDD-ryhmässä sekä tupakoitsijoilla että tupakoimattomilla oli paremmat CAL- ja PD-tulokset verrattuna kontrolliryhmissä oleviin tupakoitsijoihin ja tupakoimattomiin potilaisiin. (Taulukot 10, 11, 12 ja 13).

Taulukko 10. Taskusyvyyden (PD:n) ja kiinnitystason (CAL:n) muutokset alkutilanteessa keskisyvissä 4–6 mm taskuissa tupakoitsijoilla ja tupakoimattomilla SDD- ja Lumeryhmissä (mm, KA ± SD) (HGV = hygieniavaiheen hoito) (Preshaw ym. 2005, muokattu).

Seuranta-aika (kk)	Tupakoimattomat		Tupakoivat	
	HGV + SDD N = 116	HGV + Lume N = 135	HGV + SDD N = 84*	HGV + Lume N = 63
PD muutos				
3	1,06 ± 0,05	0,82 ± 0,04	0,85 ± 0,05	0,66 ± 0,06
6	1,14 ± 0,04	0,91 ± 0,04	0,95 ± 0,05	0,76 ± 0,07
9	1,22 ± 0,04**	0,88 ± 0,04	1,01 ± 0,06*	0,80 ± 0,06
CAL muutos				
3	1,01 ± 0,04	0,87 ± 0,05	0,87 ± 0,04	0,71 ± 0,06
6	1,15 ± 0,04	1,02 ± 0,04	1,00 ± 0,05	0,86 ± 0,07
9	1,23 ± 0,05**	0,96 ± 0,05	1,03 ± 0,06*	0,85 ± 0,07

* $P < 0,05$; SDD versus oma Lumeryhmä tupakointiluokittain, ** $P < 0,05$ ryhmien välinen ero

Taulukko 11. Taskusyvyyden (PD:n) ja kiinnitystason (CAL:n) muutokset syvissä ≥ 7 mm:n taskuissa tupakoitsijoilla ja tupakoimattomilla SDD- ja Lumeryhmissä (mm, KA ± SD) (HGV = hygieniavaiheen hoito) (Preshaw ym. 2005, muokattu).

Seuranta-aika (kk)	Tupakoimattomat		Tupakoivat	
	HGV + SDD N = 116	HGV + Lume N = 135	HGV + SDD N = 84*	HGV + Lume N = 63
PD muutos				
3	1,92 ± 0,10	1,43 ± 0,10	1,51 ± 0,12	1,20 ± 0,14
6	2,06 ± 0,11	1,46 ± 0,12	1,77 ± 0,13	1,27 ± 0,17
9	2,16 ± 0,11**	1,53 ± 0,11	1,80 ± 0,14	1,62 ± 0,16
CAL muutos				
3	1,66 ± 0,10	1,28 ± 0,10	1,42 ± 0,12	1,21 ± 0,14
6	1,81 ± 0,12	1,39 ± 0,18	1,71 ± 0,14	1,37 ± 0,12
9	1,89 ± 0,12*	1,43 ± 0,12	1,71 ± 0,15	1,58 ± 0,17

* $P < 0,05$; SDD versus oma Lumeryhmä tupakointiluokittain, ** $P < 0,05$; ryhmien välinen ero

Taulukko 12. Kiinnitystason (CAL:n) paraneminen ja taskusyvyyden (PD:n) madaltuminen pintojen prosenttiosuuksina 9 kk:n kuluttua alkutilanteen taskusyvyyden ollessa ≥ 4 mm (HGV = hygieniavaiheen hoito) (Preshaw ym. 2005, muokattu).

Muutos	Tupakoimattomat		Tupakoivat	
	HGV + SDD N = 3891	HGV + Lume N = 4100	HGV + SDD N = 3 042	HGV + Lume N = 2193
CAL ≥ 2 mm	43,1**	32,1	32,3	29,4
CAL ≥ 3 mm	15,9*	10,9	11,5	9,0
PD ≥ 2 mm	42,8**	29,5	28,4*	20,8
PD ≥ 3 mm	15,0**	7,8	7,5	5,1

* $P < 0,05$ ja ** $P < 0,001$; SDD versus oma Lumeryhmä tupakointiluokittain (GEE-mallitus adjustoitu yksilöiden pintakohtaisiin korrelaatioihin)

Taulukko 13. CAL:n paraneminen ja PD:n madaltuminen pintojen prosenttiosuuksina 9 kk:n kuluttua alkutilanteen taskusyvytyden ollessa $PD \geq 6\text{mm}$ (HGV = hygieniavaiheen hoito) (Preshaw ym.2005, muokattu).

Muutos	Tupakoimattomat		Tupakoivat	
	HGV + SDD N = 1250	HGV + Lume N = 1330	HGV + SDD N = 925	HGV + Lume N = 733
CAL ≥ 2 mm	59,1*	43,3	44,1	36,8
CAL ≥ 3 mm	32,6*	19,2	21,3	15,0
PD ≥ 2 mm	62,8**	44,4	45,2*	31,4
PD ≥ 3 mm	36,9**	18,5	20,0	13,4

* $P < 0,01$ ja ** $P < 0,001$; SDD versus oma Lumeryhmä tupakointiluokittain (GEE mallitus adjustoitu yksilöiden pintakohtaisiin korrelaatioihin)

5.1.3 Biokemialliset mittaukset

SDD-lääkityksen vaikutusta parodontiumin paranemiseen ja kudonsvaurioon liittyviä sytokiineja ja tulehduksen välittäjäaineita on tutkittu paikallisesti ientaskunesteestä, (Choi ym. 2004, Lee ym. 2004, Emingil ym. 2004, Gurkan ym. 2005, Needleman ym 2007, Emingil ym. 2008, Gurkan ym. 2008, Tüter ym. 2010, Emingil ym. 2011) ienkudoksista (Choi ym. 2004), ja systeemisestä verenkierrosta (Lee ym. 2004, Tüter ym. 2010).

Lee ym. (2004) totesivat SDD:llä olevan merkittävä vaikutus 4–9 mm:n syvissä taskuissa MMP-8:n ja -13:n konsentraatioon (Taulukko 14). Keskimääräinen potilaskohtainen MMP-aktiivisuuden alenema oli merkittävästi suurempi SDD-ryhmässä kuin Lumeryhmässä, erityisesti 9 kk:n kohdalla ($P < 0.05$)

Taulukko 14. Potilaskohtaiset MMP-8 ja -13 määrän muutokset (KA \pm SD) SDD- ja Lumeryhmissä tutkimusajankohtina verrattuna lähtötilanteeseen (HGV = hygieniavaiheen hoito) (Lee ym. 2004, muokattu).

Seuranta-aika (kk)	HGV + SDD	HGV + Lume	HGV + SDD	HGV + Lume
	MMP-8 määrä		MMP-13 määrä	
3	-0,83 \pm 0,19	-0,66 \pm 0,33	-0,73 \pm 0,15	-0,48 \pm 0,12
6	-1,21 \pm 0,19	-0,89 \pm 0,13	-1,07 \pm 0,20	-0,78 \pm 0,13
9	-1,46 \pm 0,19*	-1,02 \pm 0,14*	-1,26 \pm 0,20*	-0,85 \pm 0,12*
	MMP-8 volyymi		MMP-13 volyymi	
0	3,53 \pm 0,34	3,22 \pm 0,32	2,42 \pm 0,17	2,41 \pm 0,27
9	1,99 \pm 0,15	2,66 \pm 0,23	1,40 \pm 0,04	1,84 \pm 0,18

* $P < 0.05$; SDD versus Lume

Tüterin ym. (2010) 6 viikon pilottiutkimukseen rekrytoitiin 41 parodontiittipotilaan lisäksi parodontaalisesti terveitä yksilöitä kontrolliryhmäksi (N = 17). Koehenkilöistä otettiin 12 tunnin paastoverikoe HsCRP:n määrittämistä varten. Parodontaalisesti sairaiden ja terveiden välillä oli merkittävä ero ientaskunesteen MMP-8- ja MMP-13 tasoissa alkutilanteessa ($P < 0,001$) ja 6 vk:n kuluttua ($P < 0,04$, Lume vs. terveet; $P = 0,02$ SDD vs. terveet). MMP-8 oli vähentynyt merkittävästi enemmän SDD-ryhmässä kuin Lumeryhmässä ($P < 0,002$). SDD- ja Lumeryhmässä MMP-13-taso laski hoitajakson aikana. Muutos oli tilastollisesti merkittävä vain SDD-ryhmässä ja ryhmien välillä ei ollut merkittävää eroa määrässä alku- tai lopputilanteessa. HsCRP tasoissa oli tilastollisesti merkittävä ero sairaiden ja terveiden välillä alkutilanteessa ja 6 vk:n kuluttua. SDD- ja Lumeryhmässä HsCRP-tasot laskivat merkittävästi hoitajakson aikana ($P = 0,004$ Lume; $P = 0,003$ SDD vastaavasti), mutta SDD- ja Lumeryhmän välillä ei havaittu tilastollisesti merkittävää eroa missään vaiheessa.

Choi ym. (2004) tutkivat 3 kk:n SDD-hoidon vaikutusta ientaskunesteen MMP-8:n pitoisuuteen ja ienkudoksen MMP-9, TIMP-1 ja IL-6-tasoihin. Ientaskunestenytytteet kerättiin alkutilanteessa, 30, 60, 90 ja 120 päivän kuluttua hygieniavaiheen hoidosta. Iennäytteet kerättiin alussa ja lopussa. Molemmissa ryhmissä MMP-8-tasot laskivat asteittain tutkimusjakson aikana. SDD-ryhmässä lasku oli tilastollisesti merkittävä joka seuranta-ajankohtana alkutilanteeseen verrattuna ($P < 0,05$) sekä 120 päivän kuluttua verrattuna lumeryhmään ($P < 0,05$). Seurantajakson lopussa TIMP-1 tasot olivat kasvaneet alkutilanteeseen verrattuna tilastollisesti merkittävästi molemmissa ryhmissä, mutta ero ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkittävä. MMP-9 ja IL-6-tasot laskivat enemmän SDD-ryhmässä, mutta eivät merkittävästi tutkimusajankohtien välillä, eikä tasoissa todettu merkittävää eroa ryhmien välillä (Taulukko 15).

Taulukko 15. Ientaskunesteen ja ienkudoksen MMP:n, TIMP-1:n ja IL-6:n pitoisuudet SDD-la Lumeryhmissä (HGV = hygieniavaiheen hoito) (Choi ym. 2004, muokattu).

Seuranta-aika (kk)	HGV + SDD				HGV + Lume			
	Ientasku ng/ml (N=15)	Ienkudos ng/mg (N=7)	Ienkudos pg/mg (N=7)	Ientasku ng/ml (N=17)	Ientasku ng/mg (N=11)	Ienkudos pg/mg (N=11)		
	MMP-8	MMP-9	TIMP-1	IL-6	MMP-8	MMP-9	TIMP-1	IL-6
0	407,13±114,45	11,19±6,74	7,10±6,35	15,92±7,38	378,71±189,39	12,97±12,28	5,94±4,72	16,56±8,67
1	235,35±134,58*	-	-	-	364,04±219,27	-	-	-
2	157,50±95,95*	-	-	-	236,60±186,16	-	-	-
3	102,70±67,64*	-	-	-	208,56±124,54	-	-	-
4	63,77±53,33**	6,21±3,92	15,56±4,33*	7,38±4,86	229,13±168,09	19,85±19,15	12,78±11,82*	15,17±9,09

* $P < 0,05$; ero alkutilanteeseen tilastollisesti merkittävä, **ero ryhmien välillä tilastollisesti merkittävä

Emingil tutkimusryhmineen selvitti MMP-8:n (Emingil ym. 2004) ja extrasellulaarisen matriksimetalloproteaasi-induktorin (EMMPRIN, Emingil ym. 2008) pitoisuuksia sekä sytokiini-kemokiini tasoja (Emingil ym. 2011) SDD-tukihoidon yhteydessä. Ientaskunestenäytteet kerättiin periopaperiliuskoilla ennen kliinisten parametrien mittausta kahdesta eri neljänneksessä sijaitsevasta yksijuurisen hampaan mesiobukkaalipinnan syvästä 5–8 mm:n taskusta alkutilanteessa, 3, 6, 9 ja 12 kk:n kuluttua lääkityksen aloittamisesta. MMP-8 kokonaismäärät laskivat verrattuna alkutilanteeseen molemmissa ryhmissä ensimmäisen 6 kk:n aikana pysyen vakaana tutkimuksen loppuun saakka. MMP-8:n kokonaismäärä oli 3 kk:n kohdalla 50 % matalampi SDD-ryhmässä verrattuna Lumeryhmään ja 70 % 6 kk:n kohdalla vastaavasti. Ryhmien välillä saavutettiin tilastollisesti merkitsevä ero vain 6 kk:n kohdalla ($P = 0,018$). MMP-8:n konsentraatiot laskivat lääkityksen jälkeen ollen matalimmillaan 3 kk:n kohdalla, ja alkutilanteeseen verrattuna merkittävästi alemmat 3 ja 6 kk:n kohdalla molemmissa ryhmissä ($P < 0,02$), mutta ryhmien välillä ei ollut merkittäviä eroja.

EMMPRIN:n yksilötason määritykset arvioitiin kahden näytteen keskiarvona. SDD-ryhmässä kokonaismäärä laski merkittävästi 3 ja 6 kk:n kuluttua verrattuna alkutilanteeseen ($P < 0,025$), mutta Lumeryhmässä tasot eivät laskeneet merkittävästi verrattuna alkutilanteeseen. SDD-ryhmässä EMMPRIN:n kokonaismäärän väheneminen oli merkittävästi suurempi 3 kk:n ($P < 0,02$) ja 6 kk:n ($P < 0,002$) seurannassa verrattuna Lumeryhmään. EMMPRIN-konsentraatioissa ei ollut eroja alkutilanteen ja 3 ja 6 kuukauden kuluttua kummassakaan ryhmässä, mutta konsentraatio oli merkittävästi alempi SDD-ryhmässä 3 ja 6 kuukauden kuluttua ($P < 0,05$).

Jatkotutkimuksessa (Emingil ym. 2011) ientaskunestenäytteestä määritettiin TNF- α , IL-6, IL-4, IL-10, IL-13, IL-17, MIP-1 α , MIB-1 β , MCP-1 ja RANTES. SDD-ryhmässä IL-10 kokonaismäärä oli merkittävästi suurempi kuin Lumeryhmässä 9 kuukauden kuluttua ($P < 0,05$). TNF- α -, IL-4-, IL-6- ja IL-13-tasoissa ei havaittu tilastollisesti merkittäviä muutoksia kummassakaan ryhmässä alkutilanteeseen verrattuna. SDD-ryhmässä TNF- α -taso oli matalampi kuin Lumeryhmässä, mutta ryhmien välillä ei ollut tilastollista merkitsevyyttä. SDD-ryhmässä IL-17 oli merkitsevästi matalampi verrattuna Lumeryhmään 3 ja 12 kk:n kohdalla ($P < 0,05$). Ientaskunesteen IL-6 konsentraatio lisääntyi tilastollisesti merkittävästi molemmissa ryhmissä alkutilanteeseen verrattuna, mutta ryhmien välillä ei ollut tilastollista merkitsevyyttä. TNF- α -, IL-13-, IL-17-, IL-4- ja IL-10-konsentraatioissa ei ollut tilastollista

merkitsevyyttä ryhmien välillä. Keskisyvissä 4–6 mm:n taskuissa IL-10 taso kohosi tilastollisesti merkitsevästi SDD-ryhmässä verrattuna lumeryhmään 3 kk:n kuluttua ($P < 0,05$). TNF- α ja IL-17 tasot laskivat tilastollisesti merkitsevästi SDD-ryhmässä tutkimuksen aikana verrattuna Lumeryhmään. Alkutilanteen syvissä ≥ 7 mm:n taskuissa IL-6 taso oli merkitsevästi matalampi SDD-ryhmässä verrattuna Lumeryhmään 6, 9 ja 12 kk:n kuluttua ($P < 0,05$). IL-13-tasot laskivat merkittävästi SDD-ryhmässä verrattuna lumeryhmään kaikkina tutkimusajan kohtina.

SDD-ryhmässä MCP-1 oli tilastollisesti merkittävästi matalampi kuin lumeryhmässä 3 kk:n kuluttua ($P < 0,05$), ja keskisyvissä 4–6 mm taskuissa MIP-1 α -taso 12 kuukauden kuluttua. Muissa kemokiineissä ei ollut eroa ryhmien välillä. SDD-ryhmässä MIP-1 α -, MIB-1 β - ja MCP-1-tasot olivat tilastollisesti merkittävästi matalammat SDD-ryhmässä verrattuna lumeryhmään syvissä ≥ 7 mm:n taskuissa 12 kuukauden kuluttua. MIP-1 α -, MIB-1 β - ja RANTES-konsentraatiot nousivat tilastollisesti merkitsevästi molemmissa ryhmissä alkutilanteeseen verrattuna. SDD-ryhmässä muutokset MIP-1 α -, MIB-1 β - ja MCP-1-konsentraatioissa olivat suurempia kuin Lumeryhmässä 3 ja 6 kuukauden kuluttua. RANTES-konsentraatiot olivat molemmissa ryhmissä samankaltaiset koko tutkimusjakson ajan taskusyvyydestä riippumatta.

Gürkan ym. (2005) ja Gürkan ym (2008) töissä parodontiittipotilaiden lisäksi rekrytoitiin systeemisesti ja parodontaalisesti terveet kuusi miestä ja viisi naista kontrolleiksi TGF- β_1 -tutkimusta varten. Ientaskunestenäytteet kerättiin yksijuuristen hampaiden mesiobukkaaliselta pinnalta yläoikeasta neljänneksestä ja 6–8 mm:n taskuista paperiluiskoilla 30 s:n ajan alkutilanteessa, 3, 6, 9 ja 12 kk:n seurantakäynneillä ennen kliinistä tutkimusta. Terveiltä kontrolleilta otettiin vertailunäytteet vuotamattomista korkeintaan 3 mm:n ientaskuista. Kolmen kuukauden kuluttua SDD-ryhmässä TGF- β_1 :n kokonaismäärä ja pitoisuus olivat merkittävästi lisääntyneet verrattuna alkutilanteeseen sekä lume- että terveiden kontrollien ryhmään ($P < 0,025$). Kuuden kuukauden kohdalla molemmissa testiryhmissä TGF- β_1 -konsentraatio oli samalla tasolla kuin alkutilanteessa. Alkutilanteessa TGF- β_1 -konsentraatio oli terveessä ryhmässä merkittävästi korkeampi kuin lumelääke- ja SDD-ryhmässä.

Needleman ym. (2007) vertasivat paperiliuskalla kahdeksasta alkutilanteessa syvimmästä mesiobukkaalisesta taskusta 15 s:n ajan kerätyistä ientaskunestenäyteistä kollageenin hajoaamistuotteen ICTP:n ("carboxyterminal telopeptide cross-link fragment of type I

collagen”) kokonaismäärää tupakoivilla ja tupakoimattomilla parodontiitti potilailla. Alkutilanteessa lumeryhmässä BOP oli 10 % suurempi verrattuna SDD-ryhmään. ICTP:n määrän vähenemisen oli merkittävästi nopeampaa SDD-ryhmässä verrattuna Lumeryhmään monitasoaikasarjamenetelmällä analysoitaessa vastaten kliinistä paranemisvastetta.

5.2. Diabeetikot

SDD:n vaikutusta glykolysoituneeseen hemoglobiiniin (HbA1c:hen) on pilotoitu tyypin 2 diabeetikoilla keskivaikean ja vaikean parodontiitin hoidon yhteydessä. Diabetes oli diagnosoitu vähintään 6 kk aikaisemmin ja potilailla oli säännöllinen insuliini ja/tai oraalinen hypoglykeemia lääkitys. (Engelbretson ym. 2011, Gillowski ym. 2012, Deo ym. 2010). Potilaille tehtiin tutkimuksen alussa ei-kirurginen parodontiitin hoito, joka sisälsi omahoidon.

Engelbretson ym. (2011) tutkimusaineistossa esiintyi diabeteksen elinkomplikaatioita: 18 %:lla retinopatiaa, 55 %:lla neuroptiaa ja 9 %:lla nefropatiaa. Hampaistossa oli CAL \geq 5mm vähintään yhdellä pinnalla joka neljänneksessä. Potilaat satunnaistettiin kolmeen ryhmään: SDD (N = 15, keski-ikä 53.2 ± 3 v), ADD (Antimicrobial dose doxycycline) (N = 15, keski-ikä 54.4 ± 2 v) ja Lume (N = 15, keski-ikä 53.8 ± 2 v). Kaksi kertaa päivässä 3 kk:n ajan otettavat lääkitykset olivat 14 päivän ajan: SDD + Lume * 2 / ADD + Lume * 1 ja Lume + Lume * 1 / Lume + Lume * 2. Kolmannesta viikosta eteenpäin otettiin SDD * 2 / Lume * 2 / Lume * 2. Kliiniset parametrit rekisteröitiin ja verikokeet otettiin alussa ennen parodontologista hoitoa, 1 ja 3 kk kuluttua. HbA1c ja glukoositaso määritettiin tuoreista verinäytteistä. Hoitoaieanalyysissä käytettiin viimeisintä HbA1c:n mitaustulosta. Keskiarvo HbA1c laski SDD- ryhmässä 0,43 %-yksikköä, nousi ADD- ryhmässä 0,35 %-yksikköä ja Lumeryhmässä 0,15 %-yksikköä. Ryhmien välillä havaitut muutokset eivät olleet tilastollisesti merkittäviä 1. kk:n kuluttua alkutilanteesta. Toteutuneen hoitoprotokolla-analyysin mukaan 3 kk:n kuluttua keskimääräiset HbA1c-tasot laskivat SDD-ryhmässä 0,9 %-yksikköä ($7,2 \pm 2,2$ % $>$ $6,3 \pm 1,1$ %), mikä kuvastaa 12,5 %:n kohentumista (N = 9; $P = 0,07$). ADD- ryhmässä HbA1c-taso hieman nousi ($7,5 \pm 2,0$ % $>$ $7,8 \pm 2,1$ %) ja Lumeryhmässä ei muuttunut ($8,5 \pm 2,0$ % $>$ $8,5 \pm 2,6$ %). Positiivisesti hoitoon vastanneiden osuus (HbA1c-tasot paranivat) SDD- ryhmässä oli merkittävästi suurempi verrattuna muihin ryhmiin (SDD 78 %, ADD 28%, Lume 66 %; $P < 0,05$).

Gillowski ym. (2012) aineiston (36–68 v.) potilailla oli vähintään 14 hammasta ja vähintään 4:n ei-vierekkäisen hampaan ientaskusyvyys ≥ 4 mm. Keski-ian, BMI:n, ja diabeteshistorian suhteen SDD- (N = 17) ja Lumeryhmien (N = 17) välillä ei ollut alkutilanteessa eroja. PD:n ja CAL:n tulokset analysoitiin erikseen ≥ 4 mm syviltä pinnoilta. SDD- ryhmässä alkutilanteen PD ≥ 4 mm paranivat tilastollisesti merkittävästi enemmän kuin Lumeryhmässä ($P < 0,05$), mutta CAL:n ja BOP% suhteen muutoksissa ei todettu ryhmien välistä eroa. HbA1c-tasoissa ei todettu muutoksia hoitojen seurauksena eikä ryhmien välillä. Raportista ei ilmene, käytettiinkö hoitoaie'en vai toteutununeen hoitoprotokollan analyysiä. Potilasryhmien koko PD:n ja CAL:n muutosten suhteen oli etukäteen arvioitu voimalaskelmien avulla.

Tutkimuksessa selvitettiin lisäksi ientaskunesteen MMP-8 konsentraatio ja määrä tutkimuksen alussa ja 3 kk lääkityksen jälkeen. Näytteet kerättiin periopaperilla 1 mm:n syvyydestä 30 s:n ajan etuhampaiden syvimmästä taskusta. SDD- ryhmässä ientaskunesteen määrä ja MMP-8 taso laskivat huomattavasti alkutilanteeseen verrattuna ($P < 0.01$), mutta ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkittävää eroa. Ientaskunesteen MMP-8-tasot laskivat SDD-ryhmässä 3 kk:n kuluttua, mutta tilastollisesti merkittävästi vain MMP-8 kokonaismäärän osalta ($P < 0,05$). Lumeryhmässä MMP-8-taso ja -konsentraatio nousivat 3 kuukauden aikana. (Gillowskin ym. 2012)

Deo ym. (2010) potilailla (N = 20; ikä $37,1 \pm 3,96$ v.) ei ollut vakavia diabeteksen komplikaatioita ja muita merkittäviä sairauksia. Hygieniavaiheen hoidon jälkeen aloitettu SDD-/Lume-lääkitys kesti 6 kk. Kukaan ei keskeyttänyt tutkimusta. PD- ja CAL-vasteet olivat keskimäärin paremmat SDD-ryhmässä verrattuna Lumeryhmään (Taulukko 17).

Taulukko 16. Taskusyyksien (PD:n) ja kiinnitystason (CAL:n) muutokset SDD- ja Lumerymissä (mm, KA \pm SD) (HGV = hygieniavaiheen hoito) (Deo ym. 2010, muokattu)

	Muutos		Ero
	HGV & SDD N = 10	HGV & Lume N = 10	
PD	3,06 \pm 0,09*	2,54 \pm 0,10	0,52 \pm 0,10 \square
CAL	2,25 \pm 0,09*	1,58 \pm 0,25	0,67 \pm 0,08 \square

* $P < 0,05$; SDD versus Lume

5.3. Geriatriset potilaat

Mohammadin ym. (2005) pilottitutkimukseen osallistui 24 \geq 65 vuotiasta laitoshoidossa olevaa potilasta. Heillä oli vähintään 5 hammasta, joissa oli CAL ja PD 5–9 mm vähintään kahdella ei-vierekkäisellä pinnalla. Osallistujilla hyväksyttiin subanalgeettinen annos aspiriinia antikoagulanttina. Koko suun CAL, PD ja BOP rekisteröitiin alkutilanteessa 3, 6 ja 9 kk:n kuluttua. Hoitajat jakoivat lääkkeet 12 tunnin välein yksi tunti ennen ruokailua 9 kk:n ajan hygieniavaiheen hoidon jälkeen. Yksilötasolla alun perin keskisyvien ja syvien taskujen PD:n ja CAL:n paraneminen alkutilanteesta oli merkittävästi suurempaa SDD-ryhmässä verrattuna Lumeryhmään kaikkina seuranta-ajankohtina (Taulukko 17).

Taulukko 17. Potilaskohtaiset taskusyvyyden (PD:n ja kiinnitystason (CAL) muutokset testiryhmissä alkutilanteen keskisyvissä 4–5 mm:n ja syvissä \geq 6 mm:n taskuissa 3, 6 ja 9 kk kuluttua alkutilanteesta (HGV = hygieniavaiheen hoito) (Mohammad ym. 2005, muokattu).

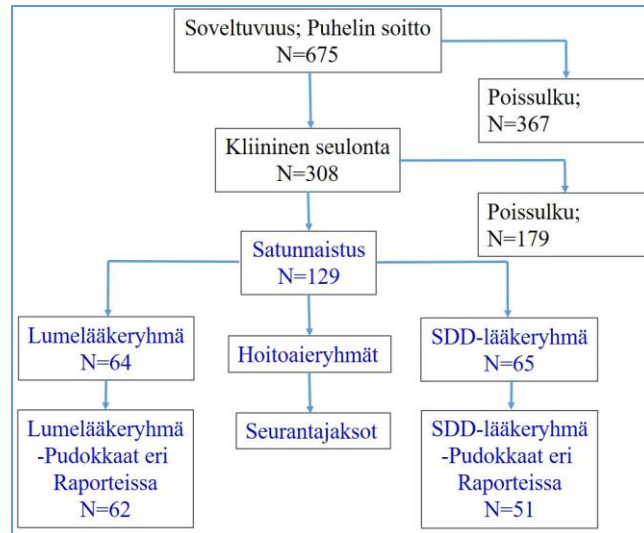
Seuranta aika (kk)	HGV + SDD N = 12	HGV + Lume N = 12	HGV + SDD N = 12	HGV + Lume N = 12
	PD 4–5 mm		PD \geq 6 mm	
PD muutos				
3	1,64 \pm 0,10*	0,63 \pm 0,10	2,62 \pm 0,30*	0,75 \pm 0,32
6	1,45 \pm 0,14*	0,67 \pm 0,14	3,06 \pm 0,27*	0,81 \pm 0,29
9	1,57 \pm 0,11*	0,63 \pm 0,11	3,22 \pm 0,29*	0,98 \pm 0,31
CAL muutos				
3	1,27 \pm 0,25*	0,33 \pm 0,25	1,46 \pm 0,54*	0,20 \pm 0,59
6	1,98 \pm 0,28*	0,33 \pm 0,28	3,17 \pm 0,51*	0,23 \pm 0,56
9	2,14 \pm 0,21*	0,02 \pm 0,21	3,18 \pm 0,59*	0,25 \pm 0,64

* $P < 0,05$; SDD versus Lume (Voima-analyysi > 80 %)

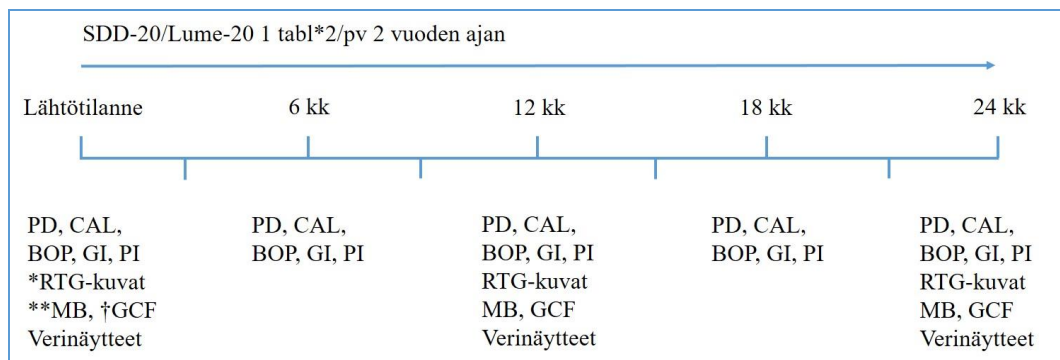
Yhdeksän kuukauden kuluttua SDD-ryhmässä ei havaittu CAL:n etenemistä ≥ 2 mm tai ≥ 3 mm yhdelläkään pinnalla, mutta Lumeryhmässä CAL eteni ≥ 2 mm 17,4 %:lla ja ≥ 3 mm 11,1 %:lla pinnoista. SDD-ryhmässä taskujen syvenemistä ei havaittu, mutta Lumeryhmässä PD:t olivat kasvaneet ≥ 2 mm 4,8 %:lla ja ≥ 3 mm 1,9 %:lla pinnoista. BOP väheni merkittävästi enemmän alkutilanteesta SDD-ryhmässä verrattuna kuin Lumeryhmään 3, 6 ja 9 kk kuluttua. Tutkimustulos indikoi SDD:n tehostavan PD:n ja CAL:n paranemista, sekä ehkäisevän kiinnityskadon etenemistä geriatrisilla potilailla, joilla kudosten paraneminen voi olla heikentynyt nuoriin verrattuna. Taskujen matalenemat ja kiinnitystason lisäykset vastaavat aikuisväestössä tehtyjä tutkimuksia.

5.4. Postmenopausaaliset naiset

SDD- tukihoitoa on tutkittu parodontologisen ylläpito-hoidon vaiheessa postmenopausaalisilla naisilla (PM-naisilla) (Payne ym. 2007, Reinhardt ym. 2007, Walker ym. 2007, Golub 2008, Golub ym. 2010, Reinhardt 2010, Payne ym. 2011, Payne ym.2013) (Kuvat 1 ja 2).



Kuva 1. Potilasaineiston kuvaus: Potilaat satunnaistettiin kahteen SDD-ryhmään (N =65) ja lumeryhmään (N = 64). Kaksi SDD-ryhmän potilasta vetäytyi tutkimuksesta alkutilanteessa.



Kuva 2. Tutkimusprotokollan kuvaus: PD = taskusyvyys, CAL = kliininen kiinnityskato, BOP = ienverenvuoto, GI = gingivaali-indeksi, PI = plakki-indeksi, *4 Pysty BW-kuvaa sivualueilta sekä luuntiheusmittaukset lannerangasta ja reisiluun kaulasta, **Mikrobinäytteet ja †Ientaskunestenäytteet kahdesta erillisistä ≥ 5 mm:n taskupinnasta.

Alkuperäinen tutkimusasetelma oli kaksi vuotta kestävä kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu, kaksikeskus kliininen rinnakkaisseuranta. Potilaiden rekrytointi aloitettiin puhelinseulonnalla

(N = 675), minkä jälkeen sopivat potilaat kutsuttiin kliiniseen seulontaan (N = 308). Seulonnan läpäisi 136 potilasta, joille tehtiin radiologiset mittaukset lannerangan tai reisiluunkaulan alueella osteopenian toteamista varten. Tutkimusaineisto koostui 129:sta, 45–70-vuotiaista naisista, joilla oli vähintään 9 poskihammasta. Heillä oli vähintään kahdella pinnalla vuotavia ≥ 5 mm taskuja, kliinistä kiinnityskatoa ja radiologisesti todettu alveoliluun katoa. (Kuva 1) Potilaista 21 % tupakoi. Potilaita ohjeistettiin ottamaan kahdesti päivässä kalsiumia (1200 mg) ja D-vitamiinia (400 IU) vähintään 1 tunti lume-/SDD-lääkkeen oton jälkeen. Potilaat kirjasivat päivittäin haittavaikutukset ja yhtäaikaiset lääkkeet ja lääkkeiden otto kerrattiin kaikilla 3–4 kk:n välein toistuvilla hoitokäynneillä. PD, suhteellinen CAL (RCAL; Florida probe[®]), ja PI määritettiin kaikista vuotavista posteriorisista hammasvälipinnoista alkutilanteessa ennen lääkityksen aloitusta ja joka 6. kk kahden vuoden ajan. Kliinisen kiinnitystason muutoksena hyväksyttiin ≥ 2 mm:n ero alkutilanteen arvosta. RCAL:n, BOP:n ja PD:n mittaukset toistettiin 6 ja 18 kk:n käynnillä 12 satunnaisesti valitulle potilaalle keskihajonnan arviointia varten. Vähintään 85 % mittauskohdista oli ± 1 mm:n sisällä. (Reinhardt ym. 2007) Tutkimuksen suoritti loppuun SDD-ryhmästä 55 ja lumeryhmästä 62 potilasta (Kuva 1). Tilastoanalyysivaiheessa todettiin, että 23 lumeryhmän ja 17 SDD-ryhmän potilasta olivat saaneet seurantajakson aikana luumetaboliaan vaikuttavia lääkityksiä, ja heidät suljettiin pois luutasoanalyyseistä. (Reinhardt ym. 2007, Payne ym. 2007, Reinhardt 2010). Potilaista 60 täytti protokollan mukaiset kriteerit (28 lume ja 32 SDD-ryhmästä) 1. vuoden aikana ja 43 potilasta 2. vuoden aikana (19 lume ja 24 SDD-ryhmästä).

Tulosten primaarianalyysinä oli hoitoaieanalyysi huomioiden kaikki kerätty data. Protokollan mukaisesta analyysistä poistettiin seurannan aikana luumetaboliaan vaikuttavia lääkeaineita saaneet. SDD-ryhmässä 64 (80 %) ja lumeryhmästä 62 (97 %) osallistui tutkimuksen loppuun saakka. Tutkimusjakson aikana SDD-ryhmässä menetettiin 4 ja lumeryhmässä 7 hammasta.

Hoitoaieanalyyseissä > 90 % keskimääräisistä PD- ja RCAL-arvoista eivät kummassakaan hoitoryhmässä merkittävästi muuttuneet (RCAL $> -1,5$ mm $< 1,5$ mm, PD > -2 < 2 mm) kahden vuoden aikana. Regressiomallintamisen perusteella todennäköisyys suuremmalle taudin etenemiselle oli 19 % matalampi SDD -ryhmässä kuin Lumeryhmässä (OR = 0,81 %, 95% CI: 0,67–0,97; $P = 0,03$). Kahden vuoden kuluttua SDD-ryhmässä osoitettiin suhteellinen 20 %:n väheneminen etenevistä RCAL -pinnoista (RCAL ≥ 1.5 mm, PD ≥ 2 mm) ja 46 %:n suhteellinen lisäys paranevista RCAL- -pinnoista (PD ≤ -2 mm, RCAL ≤ -1.5 mm) Lumeryhmään verrattuna. Protokollaan sitoutuneilla potilailla oli SDD- ryhmässä 21 %:n

matalampi todennäköisyys taudin etenemiselle verratuna Lumeryhmän potilaisiin (OR = 0,79 %; 95% CI: 0,62–1,01, $P = 0,07$). Todennäköisyys (OR) suuremmalle PD:n syvenemiselle oli 15 % matalampi SDD-ryhmässä kuin Lumelääkeryhmässä, mutta muutos ei ollut tilastollisesti merkittävä. (Reinhardt ym. 2007)

Ainoa hoitotehoon vaikuttava lisätekijä oli yhtäaikaisesti otetut muut lääkkeet. Vain tutkimukseen liittyvien lääkkeiden käyttäjillä sairauden etenemisen riski 2 vuoden kuluttua oli merkittävästi pienempi (46 %) SDD-ryhmässä verrattuna Lumeryhmään, mutta protokollaan sitoutuneiden kohdalla ei eroa voitu tilastollisesti vahvistaa. Tupakoimattomilla SDD- lääkitys vähensi BOP:n todennäköisyyttä suhteessa Lumeryhmään, mutta tupakoivilla vähäisessä määrin. (Reinhardt ym. 2007)

SDD:n vaikutusta alveolaariluun korkeuteen, kvantitatiiviseen (RA, radiograafinen absorptiometri) ja semikvantitatiiviseen (CADIA, computer-assisted densitometric analysis) tiheyteen tutkittiin ylä- ja alaleuan molaari-premolaari alueilta standardoidusti otetuista neljästä vertikaalisesta purusiivekekuvasta (Kuva 2) (Payne ym. 2007) ja luumuutosten suhdetta kliinisiin muuttujiin (Payne ym. 2013) ensimmäisen ja toisen vuoden käyntikerroilla alkutilanteeseen verrattuna. Valtaosassa hammaspinnoista (81–95 %) ei todettu merkittävää muutosta röntgenkuvissa. Hoitoaieanalyysin mukaan ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkittävää eroa alveoliluun korkeuden suhteen. Keskimääräiset tiheysarvot RA ja CADIA olivat hieman paremmat SDD-ryhmässä, mutta ryhmät eivät eronneet tilastollisesti toisistaan. Toteutuneissa hoitoryhmissä ei havaittu tiheysmittauksissa ryhmien välistä eroa. SDD-ryhmässä (N = 32) alveoliluun korkeus lisääntyi (0,4 mm, vähintään $2 * SD$) 3,3 % pinnoista, mutta Lumeryhmässä alveoliluunkorkeuden lisääntymistä ei havaittu lainkaan. Regressiomalliin perustuen SDD-ryhmässä oli 36 % matalampi riski (OR) alveoliluun korkeuden menetykselle verrattuna Lumeryhmään ($P = 0,03$). SDD-ryhmässä alveoliluun tiheyden alenema (CADIA) oli Lumeryhmään verrattuna pienempää: tupakoimattomilla ($P = 0,05$), ensimmäisen molaarin ja toisen premolaarin väleissä ($P = 0,008$), lähtötilanteessa $PD \geq 5\text{mm}$ ($P = 0,03$). Alveoliluun korkeuden vakaus oli varmempaa SDD-ryhmässä ≥ 5 vuotta MP- naisilla ($P = 0,05$) ja protokollaan sitoutuneilla potilailla ($P = 0,03$). (Payne ym. 2007)

Satunnaisesti valitun 13 potilaan radiograafiset mittaukset toistettiin keskihajonnan arviointia varten (Payne ym. 2013). Vähintään yhdelle vuosittaiselle tutkimuskäynnille osallistui 117 potilaista. Pintakohtaisessa analyysissä 1. vuoden PD:n ja RCAL:n muutokset eivät ennustaneet 2. vuoden alveoliluun tiheyden tai korkeuden muutosta, eikä 1. vuoden luun

tiheyden muutos 2. vuoden alveoliluun korkeuden muutoksia. Alkutilanteen ientaskusyvyys oli yhteydessä myöhempään alveolaariluun tiheyden ja korkeuden menetykseen ($P < 0,05$) ja riski myöhempään alveolaariluun korkeuden menetykseen oli merkittävästi suurempaa ≥ 7 mm:n taskupinnoilla (OR = 2,29; 95% CI: 1,2–4,39; $P = 0,012$; SDD versus Lume). Riski luunkorkeuden madaltumiselle oli suurempi niillä pinnoilla, joissa taskut syvenivät ja ilmaantui alveolaariluun tiheyden katoa jo ensimmäisenä vuonna verrattuna muuttumattomiin pintoihin ($P < 0,0001$). (Payne ym 2013)

5.4.1. Tulehdusmarkkerit

SDD:n vaikutusta kollageenin hajoamisen luun biomarkkereihin selvitettiin paikallisesti (Golub ym. 2008) ja systeemisesti (Golub ym. 2010). Potilailta kerättiin ientaskunestettä kahdesta 5–9 mm syvästä taskusta steriilillä paperiliuskalla 10 s:n ajan sekä otettiin verinäytteet alkutilanteessa, 1 ja 2 vuoden kuluttua ennen kliinisten parametrien mittausta (Kuva 2). Ientaskunesteen määrä mitattiin välittömästi kalibroidulla mittarilla (Periotron®). Potilaskohtaisista ientaskunesteen yhteisnäytteistä määritettiin kollageenaasin kokonaisaktiivisuus, IL-1 β , MMP-1, MMP-8 ja MMP-13 ja kollageenin hajoamistuote ICTP. Verinäytteistä analysoitiin luun remodellaation biomarkkerit: luun muodostumista kuvaava osteokalsiini, luunmuodostuksen ja osteoblastien aktiivisuuden biomarkkeri luuspesifinen alkalinen fosfataasi sekä ICTP ja CTX (carboxi terminal telopeptide region of type I collagen).

Hoitoaieanalyysin mukaan SDD-ryhmässä kollageenaasiaktiivisuus madaltui n. 50 % kahden vuoden aikana verrattuna alkutilanteen arvoon ($P = 0,01$). Lumeryhmässä vastaavat arvot pienenevät vain hieman. Linearisessa regressiomallissa SDD-ryhmän kollageenaasiaktiivisuuden mediaani oli 22 % matalampi verrattuna Lumeryhmään hoitoaieanalyysissä (95% CI: 5–37 %, $P = 0,01$) ja 29 % protokolla analyysissä (95% CI: 4–48 %, $P = 0,02$). Tupakoimattomilla mediaanitasot yhden vuoden jälkeen olivat 40 % matalammat SDD-ryhmässä verrattuna lumeryhmään (95% CI: 22–53 %, $P < 0.0001$). Kahden vuoden kuluttua ero oli 17 %, mutta tilastollista eroa ei enää todettu. Tupakoivilla vastaavaa ei havaittu. ICTP:n arvot laskivat enemmän SDD-ryhmässä kuin Lumeryhmässä. Kollageenaasiaktiivisuudella ja ICTP:lla oli positiivinen korrelaatio kaikkina tutkimusajankohtina. Kollageenaaseista MMP-8:n osuus oli suurin (n. 80 %) ja siitä valtaosa osoittautui PMN-tyyppiseksi. SDD-ryhmässä riski MMP-8:n kohoamiselle oli

hoitoaieanalyysissä 60 % pienempi kuin Lumeryhmässä 2 vuoden jälkeen (OR = 0,40; 95% CI: 0,21–0,77; $P = 0,006$) ja vastaavasti protokolla-analyysissä 78 % (OR = 0,22; 95% CI: 0,07–0,66; $P = 0,007$) ≥ 5 v. MP- naisilla IL1 β - tasojen mediaani oli SDD- ryhmässä 51 % matalampi verrattuna lumeryhmään (OR = 0,49; 95% CI: 1–76 %; $P = 0,05$). Muissa biomarkkereissa ei havaittu merkittäviä eroja ryhmien välillä. (Golub ym 2008)

Hoitoaieanalyysin mukaan SDD-ryhmässä ei tapahtunut merkittäviä muutoksia kahden vuoden aikana verrattuna lumelääkitykseen luuspesifisen alkaliinisen fosfataasin ($P = 0,3$) ja osteokalsiinin tasoissa ($P = 0,5$). Luun resorption biomarkkerien, ICTP ja CTX, välillä oli positiivinen korrelaatio alkutilanteessa ja 1 ja 2 vuoden kuluttua. Hoitoaieanalyysiin perustuen SDD- ja lumeryhmän välillä ei havaittu tilastollisesti merkittäviä eroja ICTP- ja CTX-tasoissa. SDD-ryhmässä alkutilanteessa < 5 vuotta PM-naisilla havaittiin merkittävä ICTP:n madaltuminen 2 vuoden kuluttua ($P = 0,0003$). Havaittava määrä doksisykliiniä seerumissa ($> 0.1 \mu\text{l/ml}$) oli yhteydessä tilastollisesti merkittävästi matalampaan CTX-tasoon ($P = 0,2$). (Golub ym. 2010)

Reinhardt ym. (2010) tutkivat tulehduksen ja ientaskunesteen luun resorption biomarkkereiden (Golub ym. 2008) yhteyttä RCAL:iin ja luukatoon (Reinhardt ym. 2007, Payne ym. 2007). Muuttujien suhteita verrattiin biomarkkereiden lähtötasojen ja tason muutoksen tertiileinä alkutilanteesta 1. vuoden loppuun. Lumeryhmässä ICTP:n lähtöarvo assosioitui merkitsevästi luun tiheyden ja korkeuden alenemaan 1. ja 2. vuoden seurannassa ($P = 0,0001$), mutta SDD-ryhmässä vastaavaa ei havaittu. Ryhmien välinen ero oli merkitsevä ($P = 0,03$). Vastaava tulos saatiin myös alveoliluutason suhteen. Lumeryhmän potilailla, jotka kuuluivat alkutilanteen ICTP-pitoisuuden suhteen korkeimpaan kolmannekseen, oli lähes 2-kertainen todennäköisyys alveoliluun tiheyden ja korkeuden menetykseen verrattuna matalimpaan kolmannekseen (OR = 1,98 ja OR = 1,89 vastaavasti). Lumeryhmän potilailla ensimmäisen vuoden lisääntyneet MMP-8:n ja IL-1 β :n määrät olivat yhteydessä lisääntyneeseen riskiin myöhemmälle kiinnityskudoskadolle (RCAL) 2 vuoden seurannassa ($P = 0,02$ ja $P = 0,04$), mutta muihin parametreihin niillä ei ollut vaikutusta. SDD-ryhmässä vastaavaa merkittävää yhteyttä ei havaittu. Ensimmäisen vuoden MMP-8:n ja IL-1 β :n arvot korreloivat positiivisesti keskenään koko potilasaineistossa ($P = 0,0002$).

Payne ym. (2011) tutkivat parodontiitin hoidon vaikutusta seerumin systeemisen tulehduksen biomarkkereihin. Potilailta analysoitiin seerumista (Kuva 2) hs-CRP (high-sensitivity C-

reactive protein), sytokiinit IL-6-, IL-1 β - ja TNF- α -tasot, myeloperoksidaasi, rasvaprofiili (HDL, LDL, VLDL ja triglyseridit), MMP-2, MMP-9, MMP-8 ja TIMP-1. Hoitoaieanalyysin mukaan SDD vähensi hs-CRP:n mediaanitasoja 18 % verrattuna Lumeryhmään kahden vuoden aikana (mediaanien suhde 0,82; 95% CI: 0,70–0,97; $P = 0,02$). Keskiarvo hs-CRP-taso oli alkutilaneessa SDD ryhmässä korkeampi kuin Lumeryhmässä, mutta tilastollista eroa ryhmien välillä ei ollut (Taulukko 19). SDD:n vaikutus säilyi, vaikka potentiaalisti siihen vaikuttavat muut lääkitykset huomiottiin. Lumeryhmässä havaittiin IL-6:a 46 %:ssa, TNF- α :a 32 %:ssa ja SDD-ryhmässä IL-6:a 40 %:ssa ja TNF- α :a 40 %:ssa SDD-ryhmän näytteistä kahden vuoden kuluttua, erot eivät olleet merkitseviä. IL-1 β :a ei havaittu lainkaan. Seerumin MMP-9-taso väheni merkittävästi SDD-ryhmässä verrattuna Lumeryhmään 2 vuoden aikana (Taulukko 19). MMP-2-, MMP-8- ja TIMP-1-tasoissa ei todettu eroja. Protokollan mukaisessa analyysissä keskimääräinen MMP-2 taso väheni merkittävästi 2 vuoden kuluessa verrattuna Lumeryhmään ($P = 0,03$). PM-naisilla 5 vuotta, SDD-ryhmässä MMP-8/TIMP-1 suhteen mediaani väheni 49 % 2 vuoden aikana ([SDD (N = 18) / Lume (N = 20)] 0,51; 95% CI: 0,31–0,82; $P = 0,006$).

Hoitoaieanalyysin mukaan ≥ 5 vuotta PM-naisilla HDL-tasot olivat merkittävästi korkeampia kahden vuoden kuluttua SDD-ryhmässä kuin Lumeryhmässä ($P = 0,01$). VLDL:n ja triglyseridin tasojen mediaanit vähenivät SDD-ryhmässä verrattuna Lumeryhmään, mutta eivät tilastollisesti merkittävästi. Tutkimustuloksen perusteella kahden vuoden SDD:n käyttö vähentää seerumin MMP-9 ja hs-CRP-tasoja (Taulukko 18).

Taulukko 19. Potilaskohtaiset hs-CRP (erittäin herkkä CRP) ja MMP-9 ja -13 määrän muutokset SDD- ja Lumeryhmissä tutkimusajankohtina (Payne ym. 2011, muokattu).

Tulehdus- markkeri	Lume (N = 62)		SDD (N = 51)		Arvioitu hyöty	95% CI	P-arvo
	Mediaani	KA \pm SD	Mediaani	KA \pm SD			
*hs-CRP							
Alku	2,89	3,33 \pm 1,82	3,41	4,35 \pm 3,92			
1v	2,97	3,45 \pm 2,37	2,72	3,54 \pm 3,21	0,82	0,70-	0,02
2v	2,80	3,20 \pm 1,99	2,70	3,47 \pm 2,79		0,97	
**MMP-9							
Alku	347,84	344,48 \pm 42,31	333,13	341,15 \pm 45,18	-28,44	-40,17-	<0,001
1v	367,23	355,08 \pm 50,64	327,52	325,31 \pm 46,64		-16,72	
2v	360,80	355,04 \pm 56,66	314,80	322,25 \pm 49,02			

* hs-CRP (mg/l), ** MMP-9 92kD (PMN-soluperäinen)

5.5. Mikrobiologiset vaikutukset

SDD:n käytön vaikutusta subgingivaaliseen mikrobistoon ja opportunistisiin patogeeneihin sekä mikrobiston resistenttiä doksisykliinille on tutkittu 9 ja 12 kuukauden sekä kahden vuoden mittaisissa seurannoissa. Yhdeksän kuukauden ja vuoden mittaisissa seurannoissa SDD:llä ei ole havaittu olevan vaikutusta bakteerien morfotyyppien osuuksiin suun mikrobistossa (Caton ym. 2000, Caton 2001, Lee ym. 2004). SDD:llä ei ole havaittu olevan merkittävää vaikutusta parodontiitin patogeenien mm. *P. gingivaliksen* ja *P. intermedian* kolonisaatioon (Caton ym. 2000) tai opportunististen patogeenien mm. *Candidan* ja *S. aureuksen* lisääntymiseen (Caton ym. 2001, Walker ym. 2007).

Ientaskujen normaaliflooran koostumukseen SDD:llä ei ole osoitettu olevan vaikutusta (Caton 2001, Walker 2007). SDD:n käyttö saattaa vähentää pienten, keskikokoisten ja suurten spirokettojen määrää 12 kuukauden käytön jälkeen (Caton ym. 2000). Tupakoitsijoilla SDD saattaa vähentää anaerobien määrää kahden vuoden aikana (Walker 2007). SDD:n käyttö ei näyttäisi aiheuttavan resistenssiä kahden vuoden aikana antibioottiresistenssikriteerien (MIC \geq 16/ml, National Committee for Clinical Laboratory Standards) mukaan (Walker ym. 2007).

5.6. Haittavaikutukset

Haittavaikutuksista raportoitiin säännöllisesti, joko puhelimitse, kirjallisesti ja/tai vastaanottokäynnin yhteydessä. Yleisimpiä raportoituja haittavaikutuksia ovat nuha, päänsärky ja hammassärky (Caton ym. 2000, Lee ym. 2004). Haittavaikutuksia ei kuitenkaan ole osoitettu ilmaantuvan SDD-lääkityksen suhteen useammin tai vakavammin kuin lumelääkityille verrokeilla. Muita yleisiä raportoituja haittavaikutuksia ovat tulehdus ja GI-kanavan häiriöt. Dermatologisia haittavaikutuksia on havaittu olevan jopa vähemmän SDD:n käyttäjillä (2 %) kuin lumelääkkeen käyttäjillä (17 %). (Payne ym. 2007). Varsinaisesti doksisykliininen käyttöön liittyvät haitat ovat hyvin vähäisiä. Useissa tutkimuksissa SDD:n käytöstä ei ole raportoitu lainkaan haittavaikutuksia (Emingil ym. 2004, Gurkan ym. 2005, Needleman ym. 2007, Tüter ym. 2010). SDD:llä ei ole havaittu olevan haitallista vaikutusta laboratoriotesteissä (virtsa ja -verinäytteet) mitattuihin parametreihin (Caton ym. 2000, Lee ym. 2004, Payne ym. 2011)

6. JOHTOPÄÄTÖKSET JA POHDINTAA

Tutkimusten perusteella 3–9 kk:n SDD-tukihoito parantaa ei-kirurgisen parodontaalisen hoidon vastetta keskisyvissä ja syvissä taskuissa keskivaikeassa ja vaikeassa parodontiitissa. Taskusyvyyksien (PD:n) suhteen tulokset ovat näyttöön perustuvia, mutta kiinnitystasoon (CAL:n) liittyvät tulokset epävarmempia (Caton ym. 2000, Novak ym.2002, Preshaw ym. 2004, Gürkan ym. 2008). Merkitsevyyksien raja-arvoksi on asetettu erittäin tiukka $\pm 1.5 - \pm 2$ mm, joka korostuu erityisesti CAL:n kohdalla. Osassa tutkimuksia mittaukset tehtiin erityyppisillä instrumenteilla; CAL digitaalisesti (Floridaprobe[®]) ja PD manuaalasti, mikä vähentää muuttujien keskinäistä vertailukelpoisuutta tulosten arvioinnissa. Jo lyhytaikaiset tulokset alkavan ja keskivaikean parodontiitin hoidossa ovat linjassa muiden, pitempiäikaisten tutkimusten kanssa, myös diabeetikoilla (Choi ym. 2006, Deo ym. 2010).

Hoidolla saavutettu CAL:iän lisäys ja PD:iän alenema ovat systemaattisesti suurempia SDD-ryhmässä verrattuna Lumeryhmään riippumatta alkutilanteen taskusyvyyksistä, ja lisäksi hoitotulokset säilyvät 3–4 kk lääkityksen lopettamisesta (Caton ym. 2011, Choi ym. 2006, Preshaw ym. 2004). Doksisykliiniä retentoituu mineralisoituneisiin kudoksiin, ja voi olla, että sitä vapautuu mm. luusta vielä hoidon päättymisen jälkeen selittäen osittain seuranta-ajan hoitotuloksen säilymistä. Taskusyvyyksien alenemista on selitetty myös tulehduksen (BOP%) ja turvotuksen vähenemisellä sekä niihin liittyvällä ikenen vetäytymisellä eikä yksin kiinnitystason lisääntymisellä (Novak ym. 2002, Choi ym. 2006). Heidän tuloksensa perustuivat kuitenkin pieneen potilasaineistoon ja hampaiden pintakohtaiseen tilastokäsittelyyn, jolloin yksilölliset hoitovaste-erot voivat osittain peittyä.

Tupakkataustan omaavien suhteellisen suuri määrä voi osaltaan vaikuttaa tutkimustuloksiin, mutta valtaosassa tutkimuksia tupakoivat jakautuvat tasaisesti hoito- ja kontrolliryhmiin. Lee ym. (2004) ja Deo ym. (2010) sulkiivat tupakoivat ja viimeisen vuoden aikana tupakoineet pois. Meta-analyysi tukee käsitystä, että sekä tupakoimattomilla että tupakoivilla parodontiittipotilailla SDD voi parantaa hoitotuloksia (Preshaw ym. 2005). Tupakoivilla potilailla ei-kirurgisen hoidon kliiniset vasteet voidaan saada samalle tasolle kuin tupakoimattomien lääkkeettömän hoidon tulokset sekä keskisyvissä että syvissä taskupinnoissa. Needlemanin ym. (2007) tutkimus osoittaa, että kudosismodulaatioon tähtäävällä SDD interventiolla voi olla suotuinen vaikutus ei-kirurgisen parodontologisen hoidon tuloksiin tupakoivilla. Vaikka lopulliset hoitotulokset olivat verrannolliset SDD- ja Lumeryhmien välillä, paranemisen kehityskaarit olivat nopeampi SDD-ryhmässä. Tupakka-

altistuksen vaikutukset potilaskohtaisilla testeillä ovat luotettavimmat verrattuna potilaan raportoimaan altistukseen. Vaikka Needlemanin ym. (2007) tutkimusaineisto oli suhteellisen pieni, tutkimus oli korkealaatuinen ja voimalaskelmat primäärivastemuuttujan (CAL:n) suhteen oli tehty sekä harhan poistoon oli erityisesti panostettu.

SDD-hoito toimii myös geriatriisilla potilailla (Mohammad ym. 2005). Diabeetikoilla kuuden kuukauden SDD-lääkitys näyttäisi tehostavan taskujen paranemista sekä 3 ja 6 kk:n kuluessa 2-tyypin diabeetikoilla pelkästään parodontologiseen hoitoon verrattuna, mutta kiinnitystason suhteen ennuste on epävarmempi (Deo ym. 2010, Engelbretson ym. 2011, Gillowski ym. 2012).

Tutkimuksen perusteella SDD:sta saattaa olla hyötyä tupakoimattomilla ≥ 5 vuotta PM-naisilla syvien taskujen hoidossa ylläpitohoitovaiheessa (Payne ym. 2007). Yhteys suhteellisen CAL:n madaltumisen ja luuntiheyden pienenemiselle 1. ja 2. vuoden aikana oli merkittävää vain Lumeryhmässä, mikä indikoi SDD:n ehkäisevää vaikutusta taudin etenemiselle (Payne 2013). Sekä kliiniset että biokemialliset hoitovasteet olivat samansuuntaiset, mutta vaatimattomammat PM-naisilla verrattuna kroonisen parodontiitin hoitoseurantoihin. Potilaat olivat jo ylläpitohoitovaiheessa ja lähtötilanteen taskusyvyydet olivat kohtuullisia (SDD-ryhmä $3,83 \pm 1,14$ mm ja lumeryhmä $3,83 \pm 1,19$ mm), lisäksi hoidon vaikuttavuuskriteerit PD:n ja suhteellisen CAL:n osalta olivat tiukat. Tutkimusjakson aikana parodontologinen hoito tapahtui potilaiden omien hammaslääkäreiden vastaanotoilla vastaten pragmaattista kliinistä työtä kentällä.

Pelkästään hygieniavaiheen hoito näyttäisi tutkimustulosten perusteella laskevan MMP-8:n kokonaismäärää ientaskunesteessä (Choi ym. 2006, Emingil ym. 2011, Golub ym. 2008, Tuter ym. 2010). Selityksenä voisi olla suun bakteerimäärän poiston vaikutus MMP-8-tasoon. Diabeetikoilla SDD-hoidon suotuisa vaikutus MMP-8-tasoihin on yhteneväinen verrattuna muihin tutkimuksiin. (Gillowski ym. 2012)

SDD-lääkityillä MMP:itä hillitsevän ientaskunesteen TIMP-1 tasot nousevat enemmän kuin Lumeryhmässä (Choi ym. 2006, Tuter ym. 2010), mikä on todettu myös systeemisesti PM-naisilla (Payne ym. 2011). Solunulkoisen MMP:n induktorin (EMMPRIN) tasot laskivat kolmen kuukauden hoidon ja sitä seuranneen kolmen kuukauden seurannan aikana, mikä

osoittaa SDD:llä olevan terapeutista vaikutusta lääkkeen lopettamisen jälkeenkin (Emingil ym. 2011).

Emingil (ym. 2011) totesivat 3 kuukautta kestävästä SDD-lääkityksestä hillitsevän isännän kudostuhoa lisäämällä proinflammatoristen sytokiinien (IL-6, IL-17, ja TNF- α) suppressiota ja lisäämällä anti-inflammatoristen (IL-4, IL-10, IL-13) sytokiinien määrää. SDD:n vaikutus tulehduksen välittäjäaineisiin näyttäisi säilyvän vähintään 6 kk:n ajan lääkeyhityksen lopettamisesta. PM-naisilla todettiin ientaskunesteen IL-1 β -tason laskua (Golub ym. 2008).

Tuter ym. (2010) totesivat, että parodontaaliterapia laskee systeemistä hs-CRP:tä lääkeyhityksestä riippumattomasti. SDD lisäsi MMP-8- ja MMP-9-tasojen alenemaa verrattuna pelkkään hygieniavaiheen hoitoon. PM-naisilla SDD:n käyttö voi vähentää seerumin MMP-9 ja hs-CRP-tasoja (Payne ym. 2011). SDD lisäsi myös hyvän HDL-kolesterolin tasoa ≥ 5 vuotta PM-naisilla (Payne ym. 2011). Tutkimuksen mukaan ientaskunesteen kohonnut tulehduksen ja luun resorbtion biomarkkeriarvot saattavat ennustaa potilaan alttiutta parodontiitin etenemiselle (Reinhardt ym. 2010).

SDD laskee IL-6:n määrää syvissä (≥ 7 mm) taskuissa ja TNF- α :n määrää keskisyvissä taskuissa (4–6mm), sekä MCP-1-tasoa, mikä voi heikentää osteoklastien stimulaatiota ja vähentää siten luun resorbtiota (Emingil ym. 2011). ICTP:n määrän vähenemisen oli merkittävästi nopeampaa SDD-ryhmässä verrattuna Lumeryhmään (Needleman ym. 2007) vastaten kliinistä paranemistuhoa. PM-naisilla kollagenaasiaktiivisuudella ja ICTP:lla oli positiivinen korrelaatio kaikkina tutkimusajankohtina ja < 5 vuotta PM-naisilla havaittiin merkittävä ICTP:n madaltuminen 2 vuoden kuluttua. Havaittava määrä doksisykliiniä seerumissa (> 0.1 $\mu\text{l/ml}$) oli yhteydessä tilastollisesti merkittävästi matalampaan CTX-tasoon. (Golub ym. 2008, Golub ym. 2010) Kudosten haavan paranemiseen ja remodellaatioon yhdistetty TGF- β 1:n nousun lisäys SDD-lääkeyhityksellä, erityisesti ≥ 7 mm taskuissa verrattuna pelkkään parodontologiseen hoitoon on osoitettu Gürkan ym. (2008) tutkimuksessa. Tulokset kuvannevat SDD-lääkeyhityksen paranemista tukevia prosesseja parodontaalikudoksissa.

Tulokset SDD:n vaikutusta sokeriaineenvaihduntaan ja glykolysoituneeseen hemoglobiiniin, HbA1c-tasoihin, olivat ristiriitaisia. Tämä voi johtua mm. potilasaineistojen sekä diabeteksen, että parodontiitin kliinisen fenotyypin vaihteluista eri tutkimusryhmissä. Engelbretson ym. (2011) tutkimusaineiston potilailla oli merkittäviä elinkomplikaatioita ja mukana oli

tupakoivia. Gillowskin ym. (2012) tutkimukseen ei otettu mukaan elinkomplikaatioita tai diabeteksen liitännäissairauksia omaavia henkilöitä, myös tupakoivat suljettiin pois. Tutkimuksista ei ilmene hampaiden lukumäärää ja parodontiitin vaikeusasteissa oli tutkimusten välillä eroja (Deo ym. 2010, Engelbretson ym. 2011). Tutkimuksen keskeyttäneiden suurehko määrä Engelbretsonin ym. (2011) tutkimuksessa voi liittyä joko potilaiden perussairauksiin tai muiden lääkehoitojen interaktioon doksisykliinin kanssa. Potilaiden komplianssi palautettujen tablettien perusteella oli kuitenkin hyvä 80–100 %. Hoitoaieanalyysissä keskimääräiset glukoositasot eivät eronneet merkittävästi ryhmien välillä. Mitattuja glukoosiarvoja ei määritetty paastoverestä, joten ne eivät ole yhtä luotettavia kuin paastoverensokeriarvot ilmoittamaan todellista metabolista tilaa. Myöskään doksisykliini-antibioottihoidolla ei ollut itsenäistä vaikutusta glukoosiarvoihin (Engelbretson ym. 2011). Kyseisten tutkimusten perusteella ei voi ottaa kantaa SDD:n vaikutuksesta HbA1c:n arvoihin.

Yhteenvedona voidaan todeta, että SDD:llä ei näyttäisi olevan vaikutusta suun normaaliflooraan. Sen ei ole osoitettu aiheuttavan antibioottiresistenssiä, mutta se ei kiistatta tarkoita, etteikö resistenssiä voisi ilmaantua. Alustavat tulokset SDD:n systeemivaikutuksista eivät osoita kroonisen parodontiitin pitkäaikaisesta SDD-tukihoidosta olevan systeemistä terveyshaittaa, kun potilaat valikoidaan huolella.

Kliinisiä testejä voidaan hyödyntää myös SDD-hoidon indikaatioasettelussa ja hoidon päättämisen arvioinnissa. Tutkimukset tukevat IL-1 β :n ja MMP-8:n ientaskunestetestien soveltuvuutta ylläpitohoitovaiheen potilaiden sairausriskin monitorointiin. Biokemiallisten tulehdusmediaattorien sekä sidekudoksen ja luun hajoamistuotteiden monitorointi voisi olla perusteltua kliinisessä potilastyössä. Kliinisessä käytössä oleva Periosafe[®]-testi (<http://en.periopreventionnetwork.com/science/>) mittaa aktiivista MMP-8-pitoisuutta suuhuhdenäytteessä. Muita hammaslääkärin tuolinvierus käyttöön soveltuvia tulehdusta ja kudosaaurioriskin arviointiin soveltuvia testejä ei vielä ole markkinoilla.

Tähän kirjallisuuskatsaukseen valikoitiin kaksoisokkoutetut, satunnaistetut ja lumelääkekontrolloidut rinnakkaistutkimukset. Osan tutkimuksista tilastoanalyysit tehtiin toteutuneen hoitoprotokollan mukaan, mikä sulkee tutkimuksesta pois hoitoon sitoutumattomat potilaat syihin katsomatta. Toisaalta, jos satunnaistuksen mukaan ryhmien välinen koko poikkesi alkuperäisestä protokollasta ollen esimerkiksi hoitoryhmän (SDD)

osalta suhteellisesti suurempi, se voi muuttaa tutkimuksen tilastollista voimaa ja aiheuttaa hoidon vaikuttavuuden yliestimointia ja siten heikentää hoidon vaikuttavuuden yleistettävyyttä (Gupta 2011). Kliinisen eron merkitsevyyttä NNT-arvolla (NNT, ”Number Needed to treat”) voidaan käyttää tilastollisen merkitsevyyden rinnalla. Arviointi pelkästään tilastomatematisesti pienten potilasaineistojen rinnakkaishoitotutkimuksissa voi aliestimoida todellista kliinistä hyötyä mm. potilaan kokeman elämänlaadun ja lisähoitojen tarpeen suhteen. SDD-lääkitys voi merkittävästi vähentää kirurgisen hoidon tarvetta.

7. LÄHDELUETTELO

- Armitage (1999). Development of classification system for periodontal diseases and conditions. *Annals of Periodontology* 4: 1-6.
- Caton JG, Ciancio SG, Blieden TM, Bradshaw M, Crout RJ, Hefti AF ym. (2000). Treatment with subantimicrobial dose doxycycline improves the efficacy of scaling and root planing in patients with adult periodontitis. *Journal of Periodontology* 71(4): 521-532.
- Caton JG, Ciancio SG, Blieden TM, Bradshaw M, Crout RJ, Hefti AF ym. (2001). Subantimicrobial dose doxycycline as an adjunct to scaling and root planing: post-treatment effects. *Journal of Clinical Periodontology* 28(8): 782-789.
- Deo V, Gupta S, Bhongade ML & Jaiswai R (2010). Evaluation of subantimicrobial dose doxycycline as an adjunct to scaling and root planing in chronic periodontitis patients with diabetes: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *The Journal of Contemporary Dental Practise* 11(3): 1-7.
- Choi D-H, Moon I-S, Choi B-K, Paik J-W, Kim Y-S, Choi S-H ym. (2004). Effects of subantimicrobial dose doxycycline therapy on crevicular fluid MMP-8 and gingival tissue MMP-9, TIMP-1 and IL-6- levels in chronic periodontitis. *Journal Periodontal Research* 39(1): 20-26.
- Gupta SK. Intention-to-treat concept: A review (2011). *Perspect Clin Res.* 2(3): 109-112.
- Emingil G, Atilla G, Sorsa T, Luoto H, Kirilmaz L & Baylas H (2004) The effect of adjunctive low-dose doxycycline therapy on clinical parameters and gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8 levels in chronic periodontitis. *Journal of Periodontology* 75(1): 106-115.
- Emingil G, Atilla G, Sorsa T & Tervahartiala T (2008). The effect of adjunctive subantimicrobial dose doxycycline therapy on GCF EMMPRIN levels in chronic periodontitis. *Journal of Periodontology* 79(3): 469-476.
- Emingil G, Gürkan A, Atilla G & Kantarci A (2011). Subantimicrobial-dose doxycycline and cytokine-chemokine levels in gingival crevicular fluid. *Journal of Periodontology* 82(3): 452- 461.
- Engebretson SP & Hey-Hadavi J (2011). Subantimicrobial doxycycline for periodontitis reduces hemoglobin A1c in subjects with type 2 diabetes: A pilot study. *Pharmacological Research* 64(6): 624-629.
- Gilowski Ł, Kondzielnik P, Wiench R, Płocica I, Strojek K & Krzemiński TF (2012). Efficacy of short-term adjunctive subantimicrobial dose doxycycline in diabetic patients-randomized study. *Oral diseases* 18(8): 763-770.
- Golub LM, Lee HM, Stoner JA, Sorsa T, Reinhard RA, Wolff MS ym. (2008). Subantimicrobial- dose- doxycycline modulates gingival crevicular fluid biomarkers of periodontitis in postmenopausal osteopenic women. *Journal of Clinical Periodontology*; 79(8): 1409-1418.
- Griffin MO, Fricovsky E, Ceballos G & Villarreal F (2010). Tetracyclines: a pleiotropic family of compounds with promising therapeutic properties. Review of the literature. *American Journal of Physiology. Cell Physiology* 299(3): 539-548.
- Griffin MO, Ceballos G & Villarreal F (2011). Tetracycline compounds with non-antimicrobial organ protective properties: possible mechanisms of action. *Pharmacological Research* 63(2): 102-107.
- Gupta SK (2011). Intention-to-treat concept: A review. *Perspectives in Clinical Resesearch* 2(3): 109-112.

- Gursoy UK, Könönen E, Huuonen S, Tervahartioala T, Pussinen P, Suominen AL ym. (2013). *Journal of Clinical Periodontology* 40(1):18-25.
- Gürkan A, Çınarcık S & Hüseyinov A (2005). Adjunctive subantimicrobial dose doxycycline: effect on clinical parameters and gingival crevicular fluid transforming growth factor- β_1 levels in severe, generalized chronic periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology* 32(3): 244-253.
- Gürkan A, Emingil G, Çınarcık S & Berdeli A (2008). Post-treatment effects of subantimicrobial dose doxycycline in clinical parameters and gingival crevicular fluid transforming growth factor- β_1 in severe, generalized chronic periodontitis. *International Journal of Dental Hygiene* 6(2): 84-92.
- Kumar P, Kumar L, Murthy S & Gurudath G (2014). Matrix Metalloproteinases and its inhibitors: An insight. *Journal of International Oral Health* 6(1): 127-129.
- Lee JY, Lee YM., Shin SY, SEol YJ, Ku Y, Rhyu IC ym. (2004). Effect of subantimicrobial dose doxycycline as an effective adjunct to scaling and root planning. *Journal of Periodontology* 75(11): 1500-1508.
- Mohammad AR, Preshaw PM, Bradshaw MH, Hefti AF, Powala CV, Romanowicz M (2005). Adjunctive subantimicrobial dose doxycycline in the management of institutionalized geriatric patients with chronic periodontitis. *Gerodontology* 22(1): 37-43.
- Neeldeman I, Suvan J, Gilthorpe MS, Tucker R, St George G, Giannobile W ym. (2007). A randomized-controlled trial of low-dose doxycycline for periodontitis in smokers. *Journal of Clinical Periodontology* 34(4): 325-333.
- Novak MJ, Johns LP, Miller RC & Bradshaw MH (2002). Adjunctive benefits of subantimicrobial dose doxycycline in the management of severe, generalized, chronic periodontitis. *Journal of Periodontology* 73 (7): 762-769.
- Payne J, Stoner JA, Nummikoski PV, Reinhard RA, Goren AD, Wolff MS ym. (2007). Subantimicrobial dose doxycycline effects on alveolar bone loss in postmenopausal women. *Journal of Clinical Periodontology* 34(9): 776-787.
- Payne J, Golub LM, Stoner JA, Lee HM, Reinhard RA, Sorsa T ym. (2011). The effect of subantimicrobial- dose- doxycycline periodontal therapy on serum biomarkers of systemic inflammation. *Journal of American Dental Association* 142(3): 262-273.
- Payne J, Nummikoski P, Thompson DM, Golub LM & Stoner JA (2013). The association between clinical and radiographic periodontitis measurement during periodontal maintenance. *Journal of Periodontology*; 84 (10): 1382-1390.
- Preshaw PM, Hefti AF, Jepsen S, Etienne D, Walker C & Bradshaw MH (2004). Subantimicrobial dose doxycycline as adjunctive treatment for periodontitis. A review. *Journal of Clinical Periodontology* 31(9): 697-707.
- Preshaw PM, Hefti AF, Novak MJ, Michalowicz BS, Pihlstrom BL, Schoor R ym. (2004). Subantimicrobial dose doxycycline enhances the efficacy of scaling and root planning in chronic periodontitis: A multicenter trial. *Journal of Periodontology* 75(8): 1068-1076.
- Preshaw PM, Hefti AF & Bradshaw MH (2005). Adjunctive subantimicrobial dose doxycycline in smokers and non-smokers with chronic periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology* 32(6): 610-616.
- Preshaw PM, Novak MJ, Mellonig J, Magnusson I, Polson A, Giannobile WV ym. (2008). Modified-release subantimicrobial dose doxycycline enhances scaling and root planning in subjects with periodontal disease. *Journal of Periodontology* 79(3): 440-452.
- Reinhardt RA, Stoner JA, Golub LM, Wolff MS, Lee H-, Meinberg TA, Lynch JC, Ryan ME, Sorsa T & Payne JB (2007). Efficacy of sub-antimicrobial dose doxycycline in postmenopausal women: clinical outcomes. *Journal of Clinical Periodontology* 34(9): 768-775.

- Reinhardt RA, Stoner JA, Golub LM, Lee H-M, Nummikoski P & Sorsa T ym. (2010). Association of gingival crevicular fluid biomarkers during periodontal maintenance with subsequent progressive periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology* 81(2): 251-259.
- Ryan ME, Gu Y (2015) Host Modulation. Oppikirjassa Newman MG. (toim.). Carranza's Clinical Periodontology. Saunders, St. Louis.
- Sapadin AN & Fleischmajer R (2006). Tetracyclines: Nonantibiotic properties and their clinical implications. *J Am Acad Dermatol*; 54(2): 258-265.
- Sorsa T, Tjäderhane L, Kontinen YT, Lauhio A, Salo T, Lee HM ym. (2006). Matrix metalloproteinases: Contribution to pathogenesis, diagnosis and treatment of periodontal inflammation. *Annals of Medicine* 38(5): 306-321
- Sorsa T, Tervahartiala T, Leppilähti J, Hernandez M, Gamonal J, Tuomainen AM ym. (2011) Collagenase-2 (MMP-8) as a point-of-care biomarker in periodontitis and cardiovascular disease. Therapeutic response to non-antimicrobial properties of tetracyclines. *Pharmacological Research* 63(2): 108-113.
- Tüter G, Serdar M, Kurtiş B, Walker SG, Atak A, Toyman U ym. (2010). Effects of scaling and root planing and subantimicrobial dose doxycycline on gingival crevicular fluid levels of matrix metalloproteinase-8, -13 and serum levels of HsCRP in patients with chronic periodontitis. *Journal of Periodontology*; 81(8): 1132-1139.
- Walker C, Preshaw PM, Novak J, Hefti AF, Bradshaw M, Powala C (2005). Long-term treatment with sub-antimicrobial dose doxycycline has no antibacterial effect on intestinal flora. *Journal of Clinical Periodontology* 32(11): 1163-1169.
- Walker C, Puumala S, Golub LM, Stoner JA, Reinhardt R, Lee HM ym. (2007). Subantimicrobial dose doxycycline effects on osteopenic bone loss: microbiologic results. *Journal of Periodontology*; 78(8): 1590-1601.

Terveysportti: http://www.terveysportti.fi/terveysportti/dlr_laake.koti (luettu 4.6.2018)