

## **PARODONTIITTI JA RASKAUSKOMPLIKAATIOT**

Vuorinen, Anu  
Syventävien opintojen tutkielma  
Hammaslääketieteen tutkinto-ohjelma  
Lääketieteellinen tiedekunta  
Toukokuu 2020  
Pekka Ylöstalo

## TIIVISTELMÄ

Vuorinen, Anu Parodontiitti ja raskauskomplikaatiot  
Syventävien opintojen tutkielma 23 sivua

---

Parodontiitti on tulehduksellinen hampaan kiinnityskudosten sairaus. Se on maailmanlaajuisesti yleinen sairaus, joka alkaa yleensä aikuisiällä. Suomessa parodontiittiin viittaavia löydöksiä esiintyy 64 prosentilla 30-vuotiaista ja sitä vanhemmista. Parodontiitin ja yleissairauksien yhteyttä on tutkittu monen vuosikymmenen ajan. Parodontiitilla on todettu olevan yhteys sydän- ja verisuonisairauksiin, diabetes mellitukseen, keuhkohtaumatautiin ja raskauskomplikaatioihin.

Raskaus vaikuttaa parodontiumiin siten, että raskaana oleva nainen on herkempi saamaan ientulehduksen ja se voi olla vakavampi kuin normaalisti. Raskaus ei aiheuta parodontiittia, mutta se voi pahentaa sen oireita.

Parodontiitin ja raskauskomplikaatioiden yhteydestä on saatu moninaisia tutkimustuloksia osittain johtuen tutkimusmenetelmien epäyhdenmukaisuudesta ja tutkimuspopulaatioiden erilaisuudesta. Ihmisiä tutkittaessa ei ole voitu yksiselitteisesti todistaa parodontiitin ja raskauskomplikaatioiden yhteyttä. Eläinkokeilla on saatu todistettua mahdollinen biologinen malli, jolla parodontopatoogeenit voivat päästä kohtuun ja aiheuttaa raskauskomplikaatioita. Eläimiin injektoidut mikrobiannokset ovat kuitenkin olleet eri suuruusluokkaa kuin mitä suusta normaalisti pääsisi verenkierron tai muiden infektioreittien kautta kohtuun.

Eläinkokeilla on mallinnettu parodontiitin ja raskauskomplikaatioiden välistä biologista yhteyttä. Bakteerit voivat päästä sikiön ja istukan muodostamaan yksikköön suoraa reittiä leviämällä veriteitse suusta tai virtsa- ja sukupuolielinten kautta. Epäsuorassa reitissä paikallisesti tuotetut inflammatoriset välittäjäaineet vaikuttavat sikiön ja istukan muodostamaan yksikköön. Lisäksi inflammatoriset välittäjäaineet pääsevät äidin maksaan, jossa ne kiihdyttävät sytokiiniinien ja akuutin vaiheen proteiinien tuotantoa, mikä puolestaan vaikuttaa sikiön ja istukan muodostamaan yksikköön ja pahentaa kohdunsisäistä tulehdusta.

Parodontologisella hoidolla raskausaikana ei ole havaittu yhteyttä raskauskomplikaatioihin. Tutkimuksissa onkin esitetty, että parodontologinen hoito pitäisi tehdä jo raskautta suunniteltaessa, jotta siitä olisi hyötyä raskauskomplikaatioiden ehkäisyssä.

Avainsanat: ennenaikainen synnytys, matala syntymäpaino, parodontiitti, parodontopatoogeenit, raskauskomplikaatiot, pre-eklampsia, raskausmyrkytys

## SISÄLLYSLUETTELO

SISÄLLYSLUETTELO .....	3
JOHDANTO .....	5
1. PARODONTIITTI 1.1. Parodontiitin yleisyys .....	6
1.2. Etiologia.....	6
1.3. Parodontiitin hoito .....	7
1.4. Parodontiitti raskausaikana .....	7
2. NORMAALI RASKAUS .....	9
2.1. Muutokset immuunivasteessa raskausaikana.....	9
2.2. Raskauden anatomiaa ja fysiologiaa .....	9
3. RASKAUSKOMPLIKAATIOT .....	11
3.1. Tavallisimmat raskauskomplikaatiot .....	11
3.1.1. Ennenaikainen synnytys .....	11
3.1.2. Matala syntymäpaino.....	11
3.2. Kohdunsisäinen tulehdus .....	11
3.2.1 Bakteerien invaasioreitit .....	12
3.2.2 Infektioreitit .....	12
3.2.3 Infektion merkit .....	13
3.3. Raskauskomplikaatioiden riskitekijät .....	13
4. PARODONTIITIN JA RASKAUSKOMPLIKAATIOIDEN YHTEYS .....	14
4.1. Raskauskomplikaatioihin yhdistetyt parodontopatoogenit .....	14
4.1.2 Fusobacterium nucleatum.....	15
4.1.3 Porphyromonas gingivalis .....	15
4.2. Parodontopatoogeenien mahdolliset virulenssimekanismit raskauteen vaikuttavissa tulehduksissa.....	16
5. PARODONTIITIN HOIDON VAIKUTUKSET RASKAUSKOMPLIKAATIOIHIN .	18
5.1. Parodontologisen hoidon ajoitus.....	18

6. JOHTOPÄÄTÖKSET .....	20
7. LÄHDELUETTELO .....	22

## JOHDANTO

Parodontiitti on tulehduksellinen hampaan tukikudosten sairaus. Parodontiitin ja systeemisten sairauksien yhteyttä on tutkittu viime vuosikymmeninä paljon. On löydetty todistusaineistoa siitä, että suun bakteerit ja niiden tuotteet voivat levitä muualle kehoon ja aiheuttaa siellä infektion ja inflammaation. (Han & Wang 2013)

Parodontiitti on yhdistetty ateroskleroottisiin sydän- ja verisuonisairauksiin, diabetes mellitukseen, raskauskomplikaatioihin ja keuhkohtaumatautiin (Tettamanti ym. 2017). Tutkimukset pyrkivät selvittämään, millä mekanismeilla parodontopatogeenit aiheuttavat taudin syntymisen tai osallistuvat taudinkuvaan (Han ym. 2014).

Epidemiologiset tutkimukset pääosin tukevat positiivista assosiaatiota parodontiitin ja raskauskomplikaatioiden välillä (Han 2011). Näissä tutkimuksissa on kuitenkin käytetty keskenään erilaisia mittausmetodeja, ja tutkimuspopulaatiot ovat olleet toisistaan poikkeavia. Tutkimukset ovat poikenneet toisistaan esimerkiksi siinä, kuinka monta kertaa tutkittavia on seurattu raskauden aikana sekä otoskoon, tutkimuspopulaation ja äidin iän osalta. (Caneiro ym. 2020) Assosiaation voimakkuus parodontiitin ja raskauskomplikaatioiden välillä on vaihdellut tutkimusten kesken ja on saatu myös tutkimustuloksia, jotka eivät tue assosiaatiota. Tärkeä kysymys parodontiitin merkityksestä raskauskomplikaatioiden patogeneesissa jää vielä vaille vastausta ihmisille tehdyissä tutkimuksissa. (Tettamanti ym. 2017)

Eläinkokeissa on löydetty todisteita biologisista mekanismeista, joilla parodontopatogeenit voivat aiheuttaa raskauskomplikaatioita. Suun bakteerit voivat levitä veriteitse ja aiheuttaa kohdunsisäisen tulehduksen. Kohdunsisäinen tulehdus on yleinen naisilla, joilla esiintyy raskauskomplikaatioita. Mikrobit voivat edetä kohtuun mahdollisesti neljää eri reittiä: vaginan ja kohdunkaulan kautta kohtuun, veriteitse muualta kehosta, vatsakalvojen läpi munajohtimien kautta tai vahingossa kohdun sisäisen invasiivisen toimenpiteen aikana. (Han ym. 2004)

## 1. PARODONTIITTI

### 1.1. Parodontiitin yleisyys

Parodontiitti on erittäin yleinen 30-vuotiailla ja sitä vanhemmilla aikuisilla. Sitä sairastaa maailmanlaajuisesti noin 50 prosenttia väestöstä. Parodontiitin vaikeampien muotojen esiintyvyys lisääntyy 20 ja 30 ikävuosien välissä. Niitä sairastaa globaalisti noin 10 prosenttia väestöstä. (Eke ym. 2015, Könönen ym. 2019) Suomessakin parodontiittia voidaan kutsua kansantaudiksi, sillä sitä esiintyi 64 prosentilla 30-vuotiaista ja sitä vanhemmista (Aromaa ja Koskinen 2002). Amerikkalaisista naisista tautia sairastaa yli 23 prosenttia 30–54 -vuotiaista (Bobetsis ym. 2006).

### 1.2. Etiologia

Parodontiitti on tulehduksellinen hampaan kiinnityskudoksien sairaus. Hampaan kiinnityskudokset eli parodontiumin muodostavat ien, parodontaaliligamentti, juurisementti ja alveoliluu (Therapia Odontologica 2020). Huonon suuhygienian takia parodontopatoogeenit kerääntyvät ientaskuun ja muodostavat siellä järjestäytyneen biofilmin (Bobetsis ym. 2006). Biofilmin koostumus on merkittävä parodontiitin synnyssä. Geenit, ympäristökijät ja käyttäytyminen vaikuttavat myös parodontiitin syntyyn ja taudin etenemisen nopeuteen (Könönen ym. 2019).

Suurin osa parodontiittiin yhdistetyistä bakteereista on gramnegatiivisia anaerobisia bakteereja, jotka kasvavat subgingivaalisesti eli ientaskussa (Parihar ym. 2015). Maturoituneessa biofilmissä on suuri määrä virulenssitekijöitä, kuten lipopolysakkarideja (LPS). Virulenssitekijät voivat aiheuttaa parodontiumin kudosten suoraa tuhoa ja/tai käynnistää isännän tulehdusvasteen. Vaikka isännän tulehdusvasteen tehtävänä on poistaa infektion aiheuttaja, se saattaa johtaa myös parodontaalikudosten tuhoon, kuten parodontiitissa käy. (Bobetsis ym. 2006)

Parodontiitin eteneminen ja paheneminen johtuvat isännän vasteesta. On ajateltu, että lyhytaikaiset bakteremiat ja endotoksiinien vapautuminen ientaskuista voisivat saada aikaan myös systeemisen immuunivasteen aktivoitumisen. Bakteerit tai bakteerien endotoksiinit voivat systeemiseen verenkiertoon levitessään saada aikaan proinflammatoristen sytokiinien tuotannon. Sytokiinit puolestaan aktivoivat

tulehdusvasteen, mikä johtaa inflammatoristen molekyylien määrän lisääntymiseen. Niitä ovat interleukiini 6 (IL-6) ja C-reaktiivinen proteiini. (Tettamanti ym. 2017)

Parodontopatoogeneilla ja niiden virulenssitekijöillä on kyky levitä kehossa ja käynnistää sekä paikallinen että systeeminen tulehdusvaste isännässä ja synnyttää ektooppisia tulehduksia eri puolilla kehoa. Tämän takia on alettu tutkia parodontiitin yhteyttä suun ulkopuolisiin sairauksiin ja tiloihin. (Bobetsis ym. 2006)

### **1.3. Parodontiitin hoito**

Parodontiitin hoidon tarkoituksena on vähentää tulehduksen aiheuttajia ja parodontiumin inflammaatiota sekä pysäyttää kudostuhon eteneminen. Vaikka anti-infektiivinen hoito vähentää bakteerimäärää, parodontopatoogeenien osuutta sekä tilaa, jonka patogeeneit ovat kolonisoineet, monet bakteerilajeista palaavat ajan myötä. Jokapäiväinen suuhygienia onkin tärkeä osa parodontiitin pitkäaikaista hoitoa ja taudin uudelleen puhkeamisen ennaltaehkäisyä. Hammaslääkärin tai suuhygienistin tekemä ylläpitohoito on omahoidon lisäksi välttämätön hoitotulosten ylläpitämiseksi. (Könönen ym. 2019)

Parodontiitin hoito vähentää myös systeemistä matala-asteista tulehdusta kehossa. Intensiivinen mekaaninen anti-infektiivinen hoito voi aiheuttaa vaikeasta parodontiitista kärsivillä potilailla akuutin systeemisen inflammatorisen vasteen ja heikentää endoteelifunktiota. Tilanne on kuitenkin nopeasti ohimenevä ja puoli vuotta hoidon jälkeen endoteelifunktio on merkittävästi parantunut. Parodontiitin hoidon on osoitettu vähentävän sydän- ja verisuonitauteja sairastavilla potilailla ateroskleroosin biomarkkereita, kuten interleukiini 6 (IL-6) ja tuumorineroositekijä alfa (TNF- $\alpha$ ). Lisäksi diabeetikkojen verensokeriarvot ovat parantuneet parodontologisen hoidon ansiosta. (Könönen ym. 2019)

### **1.4. Parodontiitti raskausaikana**

Raskausaikana herkkyys ientulehdukselle kasvaa ja tulehdus voi olla tavallista vakavampi. Parodontiitti kehittyy raskausaikana samalla tavalla kuten muutenkin, mutta raskaushormonit vaikuttavat siihen ja pahentavat taudinkuvaa. Raskauden aikana verenvuoto ientaskumittauksen yhteydessä lisääntyy ja ientaskusyvytydet kasvavat. Nämä parodontiitin kliiniset merkit katoavat synnytyksen jälkeen. Parodontiitti ei kuitenkaan ole

yleisempi sairaus raskaana olevilla kuin ei-raskaana olevilla naisilla. Raskauden aikana estrogeeni- ja progesteronihormonit lisäävät ikenen turvotusta ja verisuonitusta. On tehty havaintoja, että ientaskujen bakteerikanta saattaisi vaihtua raskauden aika. Suun mikrobiston muutokset saattavat olla yksi selittävä mekanismi parodontiitin synnylle raskausaikana. (Tettamanti ym. 2017)

Parodontiitin paheneminen on liitetty punaisen kompleksin bakteerien lisääntymiseen ientaskussa. Punaisen kompleksin bakteereja ovat esimerkiksi *Porphyromonas gingivalis* ja *Prevotella intermedia*. Punaisen kompleksin bakteerien suhteellinen osuus ei muutu raskauden aikana, vaikka merkittäviä eroja patogeeneissa tapahtuu synnytyksen jälkeen. (Tettamanti ym. 2017)

Raskaana olevilla naisilla esiintyy enemmän *Campylobacter rectusta* kuin ei-raskaana olevilla. Sen määrä on suoraan verrannollinen raskaana olevien naisten estradiolitasoon. Kaikki tutkimukset eivät kuitenkaan ole havainneet eroja raskaana olevien naisten bakteerikannassa verrattuna ei-raskaana oleviin. Ristiriitaisten tutkimustulosten perusteella ei voida sanoa, että raskaushormonit vaikuttaisivat parodontiitin putatiivisiin patogeeneihin. (Tettamanti ym. 2017)

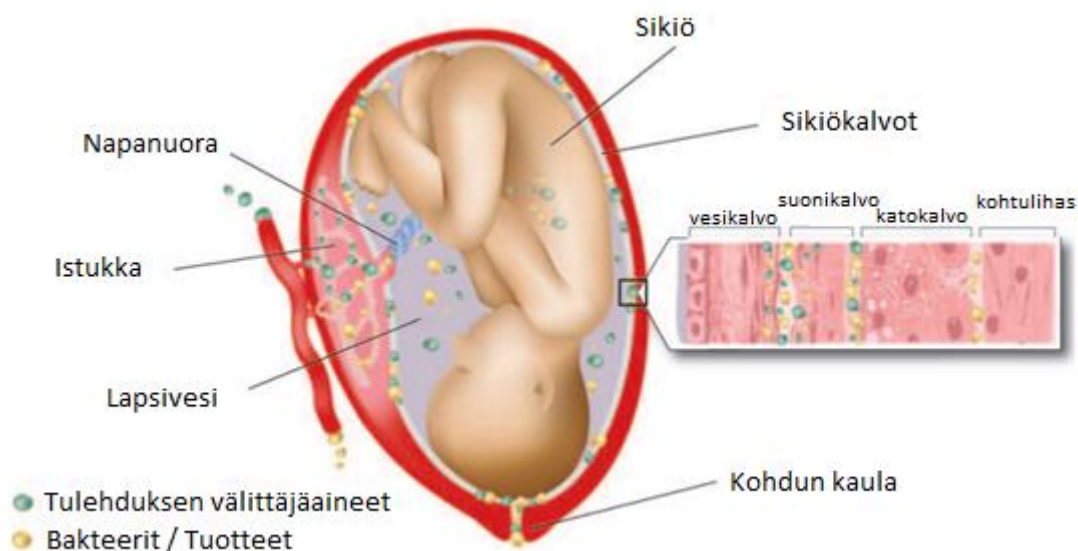
## 2. NORMAALI RASKAUS

### 2.1. Muutokset immuunivasteessa raskausaikana

Raskauden aikana immuunivasteella on ratkaiseva merkitys äidin ja sikiön välisen terveen tasapainotilan säilyttämisessä. Äidin keho suojelee itseään ulkoisia uhkia vastaan, mutta samalla se ei ala hylkiä sikiötä. (Könönen ym. 2019) Normaalissa raskaudessa spesifinen immuunivaste siirtyy kohti Th2-tyypin vastetta ja lisäksi myös inflammatorinen vaste aktivoituu. Aktivoitumista kuvaavat aktivaatiomarkkereiden lisääntynyt ekspressio monosyyteissä ja granulosyyteissä, monosyyttien sytokiinituotannon lisääntyminen, proinflammatoristen sytokiinien lisääntyminen verenkierrossa sekä tulehdusmarkerit, kuten C-reaktiivinen proteiini. (Tettamanti ym. 2017)

### 2.2. Raskauden anatomiaa ja fysiologiaa

Istukka on kokonaan sikiöstä lähtöisin olevaa kudosta. Äidin kudosta oleva kohtu tukee istukkaa sen kasvaessa. Istukassa on runsaasti verisuonia, jotta sikiö saa äidin verenkierrosta happea ja ravintoaineita sekä kuona-aineet poistuvat sikiön verenkierrosta. Sikiö on kiinni istukassa napanuoralla, jonka kautta aineiden vaihto tapahtuu. Sikiö kasvaa sikiöveden ympäröimänä sikiöpussissa, jonka seinämät muodostuvat vesikalvosta ja suonikalvosta (=sikiökalvot), jotka ovat kiinni kohdussa katokalvon ja kohtulihaksen välityksellä (Kuva1). (Madianos ym. 2013)



Kuva 1. Sikiön ja istukan anatomia sekä mahdolliset infektiokohdat. (Madianos ym. 2013, muokattu)

Raskauden etenemisen myötä prostaglandiini E<sub>2</sub> -taso (PGE<sub>2</sub>) ja inflammatoristen sytokiinien, kuten tuumorinekroositekijä alfa (TNF- $\alpha$ ) ja interleukiini-1-beeta (IL-1 $\beta$ ), tasot kasvavat tasaista tahtia sikiövedessä siihen saakka, kunnes ne saavuttavat kriittisen kynnyksen, mikä käynnistää sikiöpussin kalvojen rikkoutumisen, kohdun supistumisen ja kohdun kaulan avautumisen ja lopulta synnytyksen. Normaalista synnytystä säätelevät inflammatoriset välittäjäaineet ja niiden kertyminen laukaisee synnytyksen. Ulkoiset ärsykkeet, kuten infektiot ja tulehdukselliset stressitekijät voivat vaikuttaa laukaisumekanismiin. (Madianos ym. 2013)

### **3. RASKAUSKOMPLIKAATIOT**

Raskauskomplikaatioita esiintyy kahdesta kolmeen prosenttia ja ne ovat länsimaiden äitikuolleisuuden ja äitien sairastuvuuden suurin syy (Tettamanti ym. 2017).

Raskauskomplikaatioita ovat ennenaikainen synnytys, sikiökalvojen ennenaikainen puhkeaminen, raskausmyrkytys, keskenmeno, sikiön kasvun rajoittuminen, matala syntymäpaino, kuolleena syntyminen ja vastasyntyneen sepsis. (Han & Wang 2013)

#### **3.1. Tavallisimmat raskauskomplikaatiot**

##### ***3.1.1. Ennenaikainen synnytys***

Synnytys on ennenaikainen, kun raskaus on kestänyt alle 37 viikkoa. Vuosittain maailmassa syntyy noin 15 miljoonaa lasta ennenaikaisesti ja siihen kuolee arviolta 1,1 miljoonaa lasta. Ennenaikainen synnytys on alle viisivuotiaiden lasten toiseksi yleisin kuolinsyy ja suurin syy vastasyntyneiden kuolleisuuteen ja sairastavuuteen. Ennenaikainen synnytys altistaa vammautumiselle ja infektioille, jotka voivat johtaa kuolemaan. (Chang ym. 2014, Nadeau ym. 2015)

Monet tekijät voivat johtaa ennenaikaiseen synnytykseen; noin 20 prosenttia johtuu raskausmyrkytyksestä ja sikiön ahdinkotilanteesta. Loput johtuvat spontaanista ennenaikaisesta sikiökalvojen puhkeamisesta. Riskitekijöiden ovat primaarisia, jos ne olivat läsnä jo ennen raskautta ja sekundaarisia, jos ne kehittyivät raskauden aikana. (Parihar ym. 2015)

##### ***3.1.2. Matala syntymäpaino***

Matala syntymäpaino tarkoittaa, että lapsi painaa syntyessään alle 2500 grammaa. Keskenmenolla tarkoitetaan sikiön kuolemaa ennen raskausviikkoa 22 ja sikiön painon ollessa alle 500 grammaa. Jos sikiö kuolee 22. raskausviikon jälkeen tai on vähintään 500 gramman painoinen, käytetään termiä kuolleena syntynyt. (Kennedy & Abrams 2018)

#### **3.2. Kohdunsisäinen tulehdus**

Raskauskomplikaatioihin on jo pitkään yhdistetty kohdunsisäinen tulehdus. Kohdun sisäisiä tulehduksia ovat korioamniitti, funisiitti, amnioniitti tai villiitti (Parihar ym. 2015). On tiedossa kaksi reittiä, joita pitkin bakteerit ja muut patogeenit voivat aiheuttaa

tulehdusvasteen, joka johtaa raskauskomplikaatioihin. Mikro-organismit voivat levitä suoraan virtsa- ja sukupuolielimiin tai epäsuorasti patogeenisen tulehdusreaktion kautta. Tulehdusreaktiota välittävät paikallisesti tuotetut proinflammatoriset sytokiinit, kuten interleukiini 6 (IL-6), interleukiini 8 (IL-8) ja tuumorinekroositekijä alfa (TNF- $\alpha$ ). (Vander Haar ym. 2018)

Sytokiinit, eksotoksiinit ja endotoksiinit stimuloivat prostaglandiinisynteesiä ja aloittavat neutrofiilien kemotaksiksen, aktivaation ja infiltraation, mikä johtaa metalloproteaasien synteesiin ja vapautumiseen. Prostaglandiinit saavat aikaan kohdun supistumisen. Metalloproteaasit muuntavat kohdunkaulan kollageenia sekä tunkeutuvat sikiökalvoihin, mikä johtaa niiden repeämiseen. (Parihar ym. 2015)

Kohdunsisäisten tulehdusten on oletettu aiheutuvan yleisimmin vaginan organismeista, vaikka myös muualta peräisin olevia patogeeneja ja erityisesti suun kommensaaleja mikro-organismeja on löydetty yhä useammin komplisoituneissa raskauksissa. Tämä kasvu on tapahtunut osittain siksi, koska bakteerien tunnistusmenetelmät ovat kehittyneet. (Vander Haar ym. 2018)

Istukan mikrobiomi näyttää olevan erilainen ennenaikaisesti keskeytyneessä raskaudessa verrattuna täysiaikaiseen raskauteen. Tutkimustuloksista voidaan päätellä, että istukan bakteerikuorman kasvaminen voi vaikuttaa negatiivisesti raskauteen. On viitteitä siitä, että istukan mikrobiomi muistuttaa läheisesti suun mikrobiomia. Tätä havaintoa tukee se, että suun mikrobeja on löydetty istukasta seuraavien raskauskomplikaatioiden yhteydessä: ennenaikainen synnytys, kuolleena syntyminen ja vastasyntyneen sepsis. (Vander Haar ym. 2018)

### **3.2.1 Bakteerien invaasioreitit**

Bakteerit voivat päästä kohtuun munasarjoja pitkin, lapsivesipunktiossa neulakontaminaationa tai veriteitse. Bakteerit, joita tavallisimmin viljellään spontaanissa ennenaikaisessa synnytyksessä, ovat *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* ja *Bacteroides*-laji. Muualta kuin virtsa- ja sukupuolielimistä peräisin olevia bakteereja löydetään harvoin ennenaikaisen synnytyksen yhteydessä. (Parihar ym. 2015)

### **3.2.2 Infektioireitit**

Prostaglandiini dehydrogenoidaan korionissa, jotta ne eivät pääse myometriumiin ja aiheuta kohdun supistumista. Korionin tulehdukset vähentävät dehydrogenaasien aktiivisuutta, jolloin prostaglandiineja pääsee enemmän myometriumiin. Sikiön infektiot voivat aiheuttaa ennenaikaisen synnytyksen. Sikiön hypotalamuksen ja istukan kortikotropiinia vapauttavan hormonin määrä kasvaa infektiotilanteessa, mikä johtaa sikiön lisämunuaisen kortisolien tuotannon kasvuun. Kortisolien tuotannon kiihtyminen johtaa prostaglandiinin tuotannon lisääntymiseen. (Parihar ym. 2015)

### **3.2.3 Infektion merkit**

Kohdun sisäinen tulehdus on oireeton synnytyksen alkuun asti tai kunnes sikiökalvot puhkeavat. Yleisimmin infektio esiintyy lapsivedessä ja on huomattavissa lapsiveden sytokiiniin, kuten TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8, määrien kasvamisesta. Muita infektion merkkejä sytokiiniin lisäksi ovat C-reaktiivisen proteiinin ja ferritiinin korkeat pitoisuudet. Ennen 20. raskausviikkoa bakteerivaginoosin kroonisen infektion merkkejä ovat emätinnesteen fibronktiinin korkea pitoisuus sekä kohdunkaulan lyheneminen. (Nadeau ym. 2015)

### **3.3. Raskauskomplikaatioiden riskitekijät**

Raskauskomplikaatioille altistavat useat eri tekijät. Riskiä lisäävät äidin nuori ikä, ei-vaikoinen etninen tausta, matala sosioekonominen status, tupakointi, aliravitsemus, monikkoraskaus, diabetes mellitus, aiempi raskauskomplikaatio ja vallitseva tai aiempi virtsa- ja sukupuolielimien infektio. Arvioitaessa parodontiitin ja raskauskomplikaatioiden yhteyttä tulee ottaa huomioon, että useat riskitekijöistä ovat yhteisiä parodontiitille ja raskauskomplikaatioille, kuten ikä, etnisuus, sosioekonominen status ja tupakointi. (Kennedy & Abrams 2018)

Kroonisesta matala-asteisesta tulehdussairaudesta, kuten diabetes mellituksesta, verenpainetaudista, liikalihavuudesta tai ateroskleroosista, kärsivillä naisilla on suurempi todennäköisyys saada raskauskomplikaatio. Koska parodontiitti on myös liitetty matala-asteiseen tulehdukseen, voidaan ajatella, että parodontiittia sairastavilla on kohonnut riski raskauskomplikaatioiden kehittymiseen. (Tettamanti ym. 2017)

#### 4. PARODONTIITIN JA RASKAUSKOMPLIKAATIOIDEN YHTEYS

Äidin parodontiittia on tutkittu erityisesti kahden raskauskomplikaation riskitekijänä: ennenaikaisen synnytyksen ja matalan syntymäpainon. Vakuuttavaa tutkimustietoa ei kuitenkaan ole tukemaan yhteyttä. (Gonzales-Marin ym. 2013) Lisäksi parodontiittiin liitetään raskausmyrkytys ja sikiön kasvun hidastuma (Tettamanti ym. 2017).

Viidesosalla naisista, jotka saavat parodontiitin raskauden aikana, on suurentunut riski raskauskomplikaatioon. Raskauskomplikaatioista parodontiittiin yhdistetään useimmin ennenaikainen synnytys. Erittäin ennenaikainen synnytys eli ennen 28. raskausviikkoa arvioitiin 11,1 prosentilla naisista, joilla oli parodontiitti. Verrokkina oli parodontiumiltaan terveet naiset, joilla erittäin ennenaikaisia synnytyksiä oli noin yksi prosentti. (Tettamanti ym. 2017)

Aiheesta tehdyt epidemiologiset tutkimukset voidaan jakaa kahteen kategoriaan: tapaus-verrokkitutkimukset ja kohorttitutkimukset. Tapaus-verrokkitutkimuksissa tunnistetaan äidit, joilla oli raskauskomplikaatioita ja heidän taustansa parodontiitin osalta tutkitaan ja tietoa verrataan parodontiumiltaan terveisiin kontrolliryhmän jäseniin.

Kohorttitutkimuksissa seurataan naisia ja tutkitaan, onko parodontiittia sairastavilla naisilla suurempi todennäköisyys saada raskauskomplikaatioita kuin terveillä. Tapaus-verrokki- ja kohorttitutkimukset osoittavat parodontiitin ja raskauskomplikaatioiden esiintymistä samalla potilaalla. Kohorttitutkimukset ovat lisäksi todistaneet, että parodontiitti edeltää raskauskomplikaatiota eikä se ole raskauskomplikaation seuraus. (Bobetsis ym. 2006)

Vain riskiryhmään kuuluvilla potilailla on todettu mahdollinen yhteys parodontiitin aiheuttamaan raskauden komplisoitumiseen. Kokeellisissa peräkkäisissä analyyseissä (trial sequential analysis) kuitenkin todettiin, että riskiryhmissäkään ei vielä ole vahvaa näyttöä. (Tettamanti ym. 2017)

##### 4.1. Raskauskomplikaatioihin yhdistetyt parodontopatogeenit

Raskauskomplikaatioihin on yhdistetty parodontopatogeenista *Begeyella spp.*, *Campylobacter rectus*, *Capnocytophaga spp.*, *Eikenella corrodens*, *Fusobacterium*

*nucleatum* (*F. nucleatum*), *Peptostreptococcus micros*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens*, *Rothia dentocariosa*, *Streptococcus mutans*, *Tannerella forsythia* ja *Treponema denticola*. Raskauskomplikaatioihin liittyvien bakteerien tunnistaminen mahdollistaa varhaisen ja tarkan diagnoosin tekemisen. Näin saadaan kartoitettua riskissä olevat henkilöt. (Han & Wang 2013)

#### **4.1.2 *Fusobacterium nucleatum***

*Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*) on gramnegatiivinen anaerobi bakteeri, joka on tyypillinen löydös suuontelosta ja esiintyy useissa eri parodontiumin sairauksissa. Bakteeri on liitetty myös lukuisiin systeemisairauksiin, joita ovat esimerkiksi gastrointestinaalikanavan sairaudet, ateroskleroosi, nivelreuma ja hengitysteiden infektiot. (Vander Haar ym. 2018)

*F. nucleatum* yhdistetään suun mikrobilajeista kaikista yleisimmin myös raskauskomplikaatioihin. Sitä on tavattu istukan ja sikiön kudoksissa, kuten lapsivedessä, sikiökalvoissa, napanuoran veressä, vastasyntyneen mahan aspiraateissa sekä sikiön keuhkoissa ja mahassa. (Han & Wang 2013) *F. nucleatum* on liitetty ennenaikaiseen synnytykseen, korioamnioniittiin, kuolleena syntymiseen, vastasyntyneen sepsikseen ja äidin raskausmyrkytykseen (Vander Haar ym. 2018).

*F. nucleatumilla* on virulenssimekanismi, jonka avulla se pystyy kiinnittymään ja levittäytymään sekä epiteelin että endoteelin läpi, mikä mahdollistaa sen leviämisen veriteitse. *F. nucleatumin* osuus kausatiivisena tekijänä raskauskomplikaatioiden synnyssä on todistettu hiirillä tehdyissä eläinkokeissa. (Vander Haar ym. 2018)

#### **4.1.3 *Porphyromonas gingivalis***

*P. gingivalis* yhdistettiin ensimmäistä kertaa raskauskomplikaatioihin tilanteessa, jossa äidillä oli parodontiitti ja ennenaikainen synnytys uhkasi. *P. gingivaliksen* antigeeneja on löytynyt kohonneita määriä sikiökalvojen ja verisuonten soluista naisilla, joilla on ollut korioamnioniitti verrattuna normaaleihin raskauksiin. *Bergeyella* on löydetty usein lapsivedestä, kun kyseessä on ollut ennenaikainen synnytys. Suun bakteereita löytyy usein sekainfektiona, mikä viittaa siihen, että suun bakteerit siirtyvät yhdessä (co-translocate). Eläinkokeista saadut havainnot tukevat tätä väitettä. (Han & Wang 2013)

Tapausselostuksessa havaittiin, että äidin subgingivaalisesta plakista peräisin oleva *F. nucleatum* siirtyi istukkaan ja sikiöön aiheuttaen akuutin tulehduksen, joka johti sikiön kuolemaan (Han ym. 2010).

#### **4.2. Parodontopatogeenien mahdolliset virulenssimekanismit raskauteen vaikuttavissa tulehduksissa**

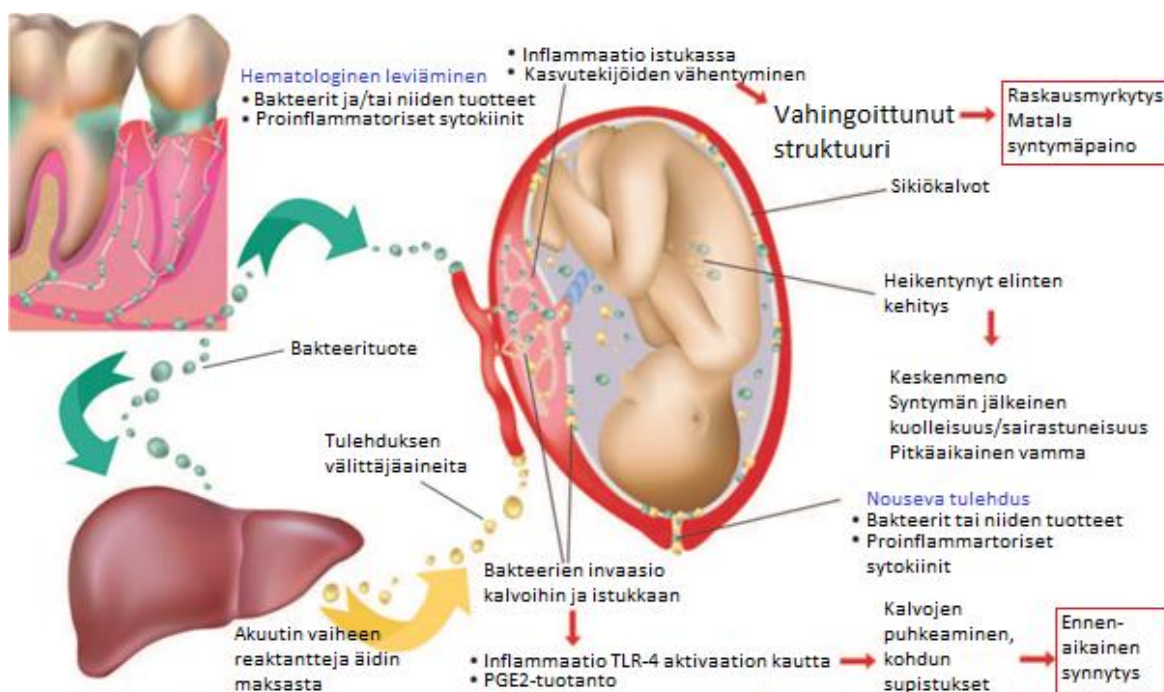
Parodontiitin ja raskauskomplikaatioiden välisen yhteyden mekanismille on kaksi hypoteesia, jotka eivät sulje toisiaan pois. Ensimmäinen hypoteesi on, että parodontiitti vaikuttaa äidin ja sikiön immuunivasteeseen systeemisesti, mikä johtaa ennenaikaiseen synnytykseen. Kasvavaa näyttöä on toisen hypoteesin puolesta. Sen mukaan suun bakteerit voisivat siirtyä suoraan raskaana olevan naisen kohtuun ja aiheuttaa siellä paikallisen tulehduksen, jota seuraa raskauskomplikaatio. Tässä viimeksi mainitussa hypoteesissa äidillä on tai ei ole kliinistä parodontiittia. Suusta siirtyvissä bakteereissa voi olla tunnettujen parodontopatogeenien lisäksi mukana myös suun normaaliflooran bakteereja. (Han 2011)

#### **4.3. Hypoteettinen malli parodontiitin ja raskauskomplikaatioiden biologisesta yhteydestä**

Elimistö pyrkii rajoittamaan ja vähentämään parodontiitin aiheuttamaa infektiota inflammaatiolla. Isännän solut aktivoivat paikallisen puolustusvasteen bakteereja ja niiden virulenssitekijöitä vastaan. Useat tutkimukset osoittavat, että sytokiinit, parodontopatogeenit ja/tai niiden virulenssitekijät voivat päästä verenkiertoon ja levitä koko kehoon ja samalla käynnistää systeemisen tulehdusvasteen ja/tai ektooppisia (virhesijaintisia) infektiota. (Madianos ym. 2013)

Hypoteettinen malli selittää, miten parodontiitti ja raskauskomplikaatiot ovat biologisesti yhteydessä toisiinsa. Mallissa on kaksi haaraa. (Kuva 2) Ensimmäinen haara on suora reitti: parodontopatogeeni ja/tai niiden patogeeniset tuotteet leviävät fetoplasentaaliseen yksikköön, missä ne käynnistävät ektooppisen infektion ja/tai saavat aikaan paikallisen inflammaatiiovasteen. Paikallinen tulehdusvaste johtaa tulehduksellisten sytokiinien ja välittäjäaineiden määrän kasvamiseen, mikä puolestaan vaikuttaa raskauskomplikaatioiden syntyyn. (Madianos ym. 2013)

Hypoteettisen mallin toinen haara on epäsuora reitti: vasteena parodontopatoogeneille hampaan kiinnityskudoksessa syntyneet inflammatoriset sytokiinit ja välittäjäaineet siirtyvät verenkiertoon ja saavuttavat fetoplasentaalisen yksikön ja tehostavat siellä välittäjäaineiden kerääntymistä. Fetoplasentaalisen yksikön lisäksi inflammatoriset välittäjäaineet ja sytokiinit pääsevät maksaan, jossa ne stimuloivat systeemisen tulehdusvasteen tuottamalla akuutin vaiheen reaktantteja. Nämä tuotteet pääsevät verenkiertoon ja sitä kautta voivat päätyä fetoplasentaaliseen yksikköön pahentaen kohdunsisäistä tulehdusta. (Madianos ym. 2013)



Kuva 2. Mahdolliset infektioreitit. (Madianos ym. 2013, muokattu)

## **5. PARODONTIITIN HOIDON VAIKUTUKSET RASKAUSKOMPLIKAATIOIHIN**

Raskaana oleville naisille annettu parodontologinen hoito vähensi merkittävästi ientaskunesteessä olevien tulehduksen välittäjäaineiden määrää ja paransi parodontiitin kliinisiä parametrejä. Hoidolla ei kuitenkaan ollut merkitystä raskauskomplikaatioiden esiintymiseen. (Penova-Veselinovic ym. 2015)

Systemaattisten katsausten mukaan tulokset vaihtelevat raskauden aikana tehtävän hoidon vaikutuksista raskauskomplikaatioihin. Näyttää siltä, että parodontologisella hoidolla ei voida estää raskauskomplikaatioita. Hoitoon liittyvä tutkimustieto on kuitenkin hyvin vähäistä eikä merkittävää. Siten ei voida vielä sanoa, voiko parodontiitin hoitamisella vähentää raskauskomplikaatioita. (Tettamanti ym. 2017)

Parodontologisen hoidon on todettu olevan turvallista raskauden aikana. Raskaana oleville naisille tehtiin hammaskiven poisto ja juurenpinnan kuntoutus sekä lisäksi hoitona oli tarvittaessa mukana systeeminen antibiootti. (Sanz & Kornman 2013)

### **5.1. Parodontologisen hoidon ajoitus**

Parodontiitin raskausaikaiset hoidot eivät ole johtaneet lopullisiin johtopäätöksiin sen hyödystä. Tutkimuksen ydinkysymys on hoidon ajoitus: raskausaika ei välttämättä ole oikea aika parodontologiselle hoidolle. Voi olla, että raskauden aikana ei saada vastetta hoidolle. Lisäksi hoito voi aiheuttaa bakteremian, joka saa aikaa systeemisen tulehduksen, mikä voi taas johtaa raskauskomplikaatioihin. Turvallisuussyistä anti-infektiivinen hoito on rajattu yhdestä kahteen hoitokertaan raskauden aikana, mikä ei välttämättä riitä estämään parodontiitin etenemistä. Parodontologisen hoidon ideaalinen aika olisi ennen hedelmöitystä. Silloin hoito voisi olla intensiivisempää kuin raskausaikana. Ennen raskautta annettava hoito voi todistaa, onko parodontiitti kausaalinen riskitekijä raskauskomplikaatioille. Jos hoito ennen raskausaikaa todetaan tehokkaaksi, se voi korostaa biologista mekanismia, jolla subkliiniset infektiot, kuten parodontiitti, johtavat kohonneeseen raskauskomplikaatorisktiin. (Michalowicz ym. 2013, Tettamanti ym. 2017)

Jos parodontiitti hoidetaan ennen raskautta, hoidon raskaudelle aiheuttama riski häviää ja se on myös vähemmän kuormittavaa naiselle. Ennaltaehkäisy on tärkeää ja klinikkojen tulisi ohjeistaa omahoidossa raskautta suunnittelevia sekä raskaana olevia naisia.

(Michalowicz ym. 2013, Tettamanti ym. 2017)

## 6. JOHTOPÄÄTÖKSET

Parodontitiin ja raskauskomplikaatioiden välisestä biologisesta mekanismista ei ole vielä riittävästi tutkimustietoa ihmisistä. Infektion synnyssä on keskeisessä asemassa isännän alttius suusta kohtuun siirtyviin patogeeneihin. Kun mekanismi ymmärretään täydellisesti, voidaan tehdä tarkoituksenmukaisia interventiotutkimuksia, joissa käytetään tehokkaita hoitomuotoja, hoidetaan oikeita ryhmiä ja mitataan merkityksellisiä asioita. (Han 2011) Vahva näyttö siitä, että parodontiitti vaikuttaa raskauskomplikaatioihin, vielä puuttuu. Mahdollisia haitallisia vaikutuksia ei voida myöskään sulkea pois. (Tettamanti ym. 2017)

Ihmisillä sekä eläimillä tehdyt tutkimukset puoltavat vahvasti sitä, että parodontitiin ja raskauskomplikaatioiden välinen syy-yhteys on uskottava. Raskaana olevien naisten parodontitiin hoito on turvallista. Vaikka hoito parantaa parodontiumin tilaa, sillä ei ole vaikutusta ennenaikaiseen synnytykseen tai matalan syntymäpainon todennäköisyyteen. (Sanz & Kornman 2013)

Parodontitiin ja raskauskomplikaatioiden yhteyttä selvitettäessä on eristettävä ennenaikaiseen synnytykseen johtavat patogeenit. Myös ennenaikaisen synnytyksen mekanismin tarkempi selvittäminen auttaa parodontitiin ja raskauskomplikaatioiden biologisen yhteyden todistamisessa. Tutkimuksissa tulisi selvittää, voidaanko raskauskomplikaatioita ennaltaehkäistä antibiooteilla. (Nadeau ym. 2015)

Parodontitiin ja raskauskomplikaatioiden yhteyden selvittämisessä biologisen mekanismin löytyminen ja todistaminen ihmisillä on keskeistä. On epäselvää, miksi parodontitiin hoitaminen ei ehkäise raskauskomplikaatioita, jos parodontiitilla ja raskauskomplikaatioilla on yhteys.

Parodontitiin haitallista vaikutusta raskauteen ei voida sulkea pois. Ennaltaehkäisy ja ennalta hoito näyttää olevan paras keino vähentää raskauskomplikaatioita. Raskautta suunnittelevien naisten informointi ja säännöllisiin suun terveystarkastuksiin kannustaminen on ennaltaehkäisevää työtä. Potilaan suun terveystottumusten tarkistaminen, omahoidon opetus sekä näiden kertaus kuuluvat hammaslääkärin tehtäviin ja auttavat potilasta huolehtimaan parodontiumin terveydestä. Hammaslääkärien ja muiden suun terveydenhoidon ammattilaisten ohella neuvolan työntekijöiden tietoutta

parodontiitista pitäisi lisätä.

## 7. LÄHDELUETTELO

- Bobetsis YA, Barros SP & Offenbacher S (2006). Exploring the relationship between periodontal disease and pregnancy complications. *The Journal of the American Dental Association* 137(2): 7S.
- Caneiro L, Lopez-Carral JM, Martin-Lancharro P, Linares A, Batalla P & Blanco-Carrion J (2020). Periodontitis as a Preterm Birth Risk Factor in Caucasian Women: A Cohort Study. *Oral health & preventive dentistry* 18(1): 77.
- Chang HH, Larson J, Blencowe H, Spong CY, Howson CP, Cairns-Smith S ym. (2014). Preventing Preterm Births: Analysis of Trends and Potential Reductions With Interventions in 39 Countries With Very High Human Development Index. *Obstetric Anesthesia Digest* 34(1): 16-17.
- Eke PI, Dye BA, Wei L, Slade GD, Thornton-Evans G, Borgnakke WS ym. (2015). Update on Prevalence of Periodontitis in Adults in the United States: NHANES 2009 to 2012. *Journal of periodontology* 86(5): 611-622.
- Gonzales-Marin C, Spratt DA & Allaker RP (2013). Maternal oral origin of *Fusobacterium nucleatum* in adverse pregnancy outcomes as determined using the 16S-23S rRNA gene intergenic transcribed spacer region. *Journal of medical microbiology* 62(Pt 1): 133-144.
- Han YW, Redline RW, Li M, Yin L, Hill GB & McCormick TS (2004). *Fusobacterium nucleatum* Induces Premature and Term Stillbirths in Pregnant Mice: Implication of Oral Bacteria in Preterm Birth. *Infection and Immunity* 72(4): 2272-2279.
- Han YW, Houcken W, Loos BG, Schenkein HA & Tezal M (2014). Periodontal disease, atherosclerosis, adverse pregnancy outcomes, and head-and-neck cancer. *Advances in Dental Research* 26(1): 47-55.
- Han YW (2011) *Oral Health and Adverse Pregnancy Outcomes – What’s Next?* Los Angeles, CA: SAGE Publications.
- Han YW & Wang X (2013). Mobile Microbiome. *Journal of Dental Research* 92(6): 485-491.
- Han Y, Fardini Y, Chen C, Iacampo K, Peraino V, Shamonki J ym. (2010). Term Stillbirth Caused by Oral *Fusobacterium nucleatum*. *Obstetrics & Gynecology* 115(2, Part 2 Suppl): 442-445.
- Kennedy C & Abrams R (2018). In Brief. *Clinical Orthopaedics and Related Research*: 1.
- Könönen E, Gursoy M & Gursoy UK (2019). Periodontitis: A Multifaceted Disease of Tooth-Supporting Tissues. *Journal of clinical medicine* 8(8): 1135.
- Madianos PN, Bobetsis YA & Offenbacher S (2013). Adverse pregnancy outcomes (APOs) and periodontal disease: pathogenic mechanisms. *Journal of Periodontology* 84: S170-S180.

- Michalowicz BS, Gustafsson A, Thumbigere-Math V, Buhlin K (2013). The effects of periodontal treatment on pregnancy outcomes. *Journal of Periodontology* 84: S195-S208.
- Nadeau HCG, Subramaniam A & Andrews WW (2015). Infection and preterm birth. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 21(2): 100-105.
- Parihar AS, Katoch V, Rajguru SA, Rajpoot N, Singh P & Wakhle S (2015). Periodontal Disease: A Possible Risk-Factor for Adverse Pregnancy Outcome. *Journal of international oral health : JIOH* 7(7): 137-142.
- Penova-Veselinovic B, Keelan JA, Wang CA, Newnham JP & Pennell CE (2015). Changes in inflammatory mediators in gingival crevicular fluid following periodontal disease treatment in pregnancy: relationship to adverse pregnancy outcome. *Journal of Reproductive Immunology* 112: 1-10.
- Sanz M & Kornman K (2013). Periodontitis and adverse pregnancy outcomes: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *Journal of Periodontology* 84: S164-S169.
- Tettamanti L, Lauritano D, Nardone M, Gargari M, Silvestre-Rangil J, Gavoglio P ym. (2017). Pregnancy and periodontal disease: does exist a two-way relationship? *ORAL & implantology* 10(2): 112.
- Vander Haar EL, So J, Gyamfi-Bannerman C & Han YW (2018). *Fusobacterium nucleatum* and adverse pregnancy outcomes: Epidemiological and mechanistic evidence. *Anaerobe* 50: 55-59.