Vilma Ahomäki

Inflammatorimarkkerit raskausgingiviitissä

Syventävien opintojen kirjallinen työ
Kevätlukukausi 2023

Vilma Ahomäki

Inflammatorimarkkerit raskausgingiviitissä

Hammaslääketieteen laitos
Kevätlukukausi 2023
Vastuuhenkilö: Dosentti Mervi Gürsoy

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

TURUN YLIOPISTO
Lääketieteellinen tiedekunta

AHOMÄKI, VILMA: Inflammatorimarkkerit raskausgingiviitissä

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 20 s
Parodontologia
Huhtikuu 2023

Tämän kirjallisuuskatsauksen tavoitteena oli kartoittaa raskaudenaikaista gingiviittiä ja tulehdusmarkkereita koskevia tutkimuksia sekä perehtyä erityisesti raskaudenaikaiseen gingiviittiin ja siihen liittyviin tulehdusvälittäjäaineisiin ienkudoksessa, syljessä ja ientaskunesteessä.

Aineistona toimivat pääasiassa PubMed-tietokannasta löytyneet raskausgingiviittiä ja sytokiinejä koskevat artikkelit, sekä yleisemmin raskausgingiviittiä ja sen merkkiaineita käsittelevät tutkimukset.

Tämän kirjallisuuskatsauksen tuloksena huomattiin, että raskausgingiviittiin ja sytokiineihin liittyviä kliinisiä tutkimuksia on tehty vielä vähän ja niiden tulokset ovat olleet osin ristiriitaisia. Sukupuolihormonien vaikutuksia eri solujen sytokiinien tuotantoon on tutkittu in vitro, mutta myös näiden tutkimuksien tulokset ovat olleet osittain ristiriitaisia ja tutkimustulosten vahvistamisessa kliinisissä tutkimuksissa ei olla vielä onnistuttu.

Sytokiinisäätelyjärjestelmä on monimutkainen, ja vaaditaan enemmän ja laajempia tutkimuksia, jotta voidaan paremmin ymmärtää raskauden vaikutusta sytokiinituotantoon ja gingiviittiin.

Avainsanat: raskausgingiviitti, sytokiinit, ientulehdus

Sisällysluettelo

1 JOHDANTO..... 1
2 GINGIVIITTI..... 1
2.1 Gingiviitin patogeneesi ja vaiheet..... 1
2.2 Plakkivälitteisen gingiviitin ja raskausgingiviitin erot..... 5
3 ISÄNNÄN VASTE GINGIVIITISSÄ..... 6
3.1 Sytokiinit gingiviitissä..... 8
3.2 Muut merkkiaineet gingiviitissä..... 9
3.3 Isännän vasteen muutos raskauden aikana..... 10
4 TULEHDUSMARKKERIT RASKAUSGINGIVIITISSÄ..... 11
4.1 Sytokiinit raskauden aikaisessa ientulehduksessa..... 11
4.2 Matriksin metalloproteinaasit..... 13
4.3 Defensiinit..... 13
5 JOHTOPÄÄTÖKSET..... 14
LÄHTEET..... 15

1 JOHDANTO

Raskauden on todettu lisäävän ientulehduksen eli gingiviitin todennäköisyyttä. Tämä ilmiö, raskausgingiviitti, tunnetaankin kliinikoiden keskuudessa hyvin. Raskaudenaikainen gingiviitti on varsin yleistä: viimeaikaisessa systemaattisessa katsauksessa sen prevalenssi todettiin olevan 67% (95% CI 56%−80%) (Chen et al., 2022).

Raskausgingiviitti luokitellaan plakkivälitteiseksi gingiviitiksi, jota modifioi raskaudenaikaiset naissukupuolihormonimuutokset (Chapple ym. 2018). Raskausgingiviitille ovat alttiimpia erityisesti ne henkilöt, joilla on sekä korkeat plakki- että syljen estrogeenitasot (Gürsoy et al, 2013). Oireet eli ikenen turvotus, punotus ja verenvuoto ovat tyypillisiä plakkivälitteiselle gingiviitille, jossa vähäinenkin biofilmimäärä voi aiheuttaa gingiviitin oireita ja jopa tavanomaista voimakkaamman reaktion ienkudoksessa (Gürsoy et al., 2008; Figuero et al, 2013). Raskausgingiviitissä voi ilmetä myös iensulkusten syventymistä, vaikka varsinaista kiinnityskudosta ei menetetä (Gürsoy et al., 2008).

Muutos ienkudoksen reagoinnissa plakkiärsytykseen on monitekijäinen. Todennäköisesti se on yhdistelmä sukupuolihormonien pitoisuuksien noususta raskauden aikana, plakin koostumuksen sekä isännän vasteen muutoksista (Carrillo-de-Albornoz et al., 2012; Gürsoy 2012). Raskauden aikana sukupuolihormonit estrogeeni ja progesteroni ovat voimakkaasti kohonneet. Tämä aiheuttaa muun muassa ienkudoksen vaskulariteetin ja permeabiliteetin muutoksia aiheuttaen ikenen turvotusta ja lisääntynyttä ienverenvuotoa (Mariotti & Mawhinney, 2013). Progesteroni ja estrogeeni osaltaan mahdollistavat raskauden jatkumisen, mutta aiheuttavat myös muutoksia raskaana olevan immuunipuolustuksessa (Chen et al., 2012; Motomura et al., 2023).

2 GINGIVIITTI

2.1 Gingiviitin patogeneesi ja vaiheet

Tulehduksen aiheuttaja gingiviitissä on hampaan pinnalle kertynyt bakteeripeite (Rosier et al., 2018), joka alkaa muodostua hampaiden pinnalle jo pian hampaiden puhdistamisen jälkeen. Suun bakteerit eivät elä suun olosuhteissa esimerkiksi syljessä, vaan niillä on taipumus kiinnittyä hampaiden pinnalle muodostaen bakteerikolonisaatioita. Bakteereilla on

tietty kolonisoitumisjärjestys, jossa edellisten bakteerien kiinnittyminen hampaan pinnalle mahdollistaa aina seuraavan bakteerilajin kiinnittymisen (Jakubovics & Kolenbrander, 2010). Muodostuva rakenne tukee bakteerien aineenvaihduntaa ja ravinnonsaantia sekä parantaa niiden kiinnittymistä hampaan pinnalle.

Suun mikrobisto koostuu noin kuudestasadasta eri bakteerilajista (Dewhirst, et al. 2010), joista osa on terveydelle haitallisia ja osa hyödyllisiä. Jotta parodontaalisairauksia voi esiintyä, tulee bakteerien välisen tasapainon muuttua (Rosier et al., 2018). Tällöin ientaskuissa olevien terveyttä ylläpitävien bakteerien osuus vähenee ja terveydelle haitallisten bakteerien osuus kasvaa. Terveen parodontiumin alueella ilmenee omanlainen, isännälle harmiton suun normaaliin mikrobistoon kuuluva bakteerilajisto. Nämä niin kutsutut kommensaalibakteerit kilpailevat elintilasta ja ravinnosta vahingollisten bakteerien kanssa, vähentäen näiden konsentraatiota iensulkuksissa sekä ylläpitävät elimistön puolustussoluja aktiivisina. Terveeseen ienkudokseen yhdistetyt bakteerit ovat yleensä gram-positiivisia aerobeja. Puolestaan parodontologisesti sairaissa ientaskussa esiintyy erityisesti gram-negatiivisia anaerobibakteerilajeja, kuten *Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Porphyromonas gingivalis, Prevorella intermedia ja Prevotella nigrescens*. Pelkkä bakteeribiofilmin dysbioosi ei kuitenkaan aiheuta hampaan kiinnityskudoksen menetystä. Kiinnityskudoksen menetyksen taustalla on ihmisen oman puolustusmekanismien aiheuttama luun tuhoutumien osteoklastien aktivoitumisen ja matriksin metalloproteinaasien erityksen seurauksena. (Newman and Carranza's Clinical Periodontology, 2019).

Gingiviitin kliiniset oireet johtuvat puolustussolujen aktivoitumisesta ja migraatiosta ienkudokseen, sekä ientaskunesteen virtauksen lisääntymisestä. Ienkudos suojaa ja pyrkii rajaamaan bakteeripeitteen aiheuttaman tulehduksen usealla mekanismilla (Schroeder & Listgarten, 1997; Dommisch & Jepsen, 2015; Fischer & Aparicio, 2022). Itsessään iensulkuksen keratinisoitunut epiteelisolukerros on tehokas mekaaninen este bakteereja vastaan (Schroeder & Listgarten, 1997). Epiteelisolujen runsas uusiutuminen, ientaskunesteen antimikrobiset aineet ja solujen väliset tiiviit liitokset suojaavat ienkudosta bakteerien pääsyltä elimistöön (Schroeder & Listgarten, 1997; Dommisch & Jepsen, 2015; Fischer & Aparicio, 2022). Sylki ja ientaskuneste huuhtelevat ientaskuja, ja myös tällä tavoin pyrkivät poistamaan bakteereja ientaskusta. Ientaskuneste sisältää useita isännän vasteeseen liittyviä merkkimolekyylejä sekä leukosyyttejä. Tämän lisäksi elimistön luonnollinen ja hankittu immuniteetti pyrkivät rajaamaan tulehduksen paikalliseksi. Ientulehdus voidaan luokitella sen kliinisen ja histologisen kuvan mukaan esivaiheen

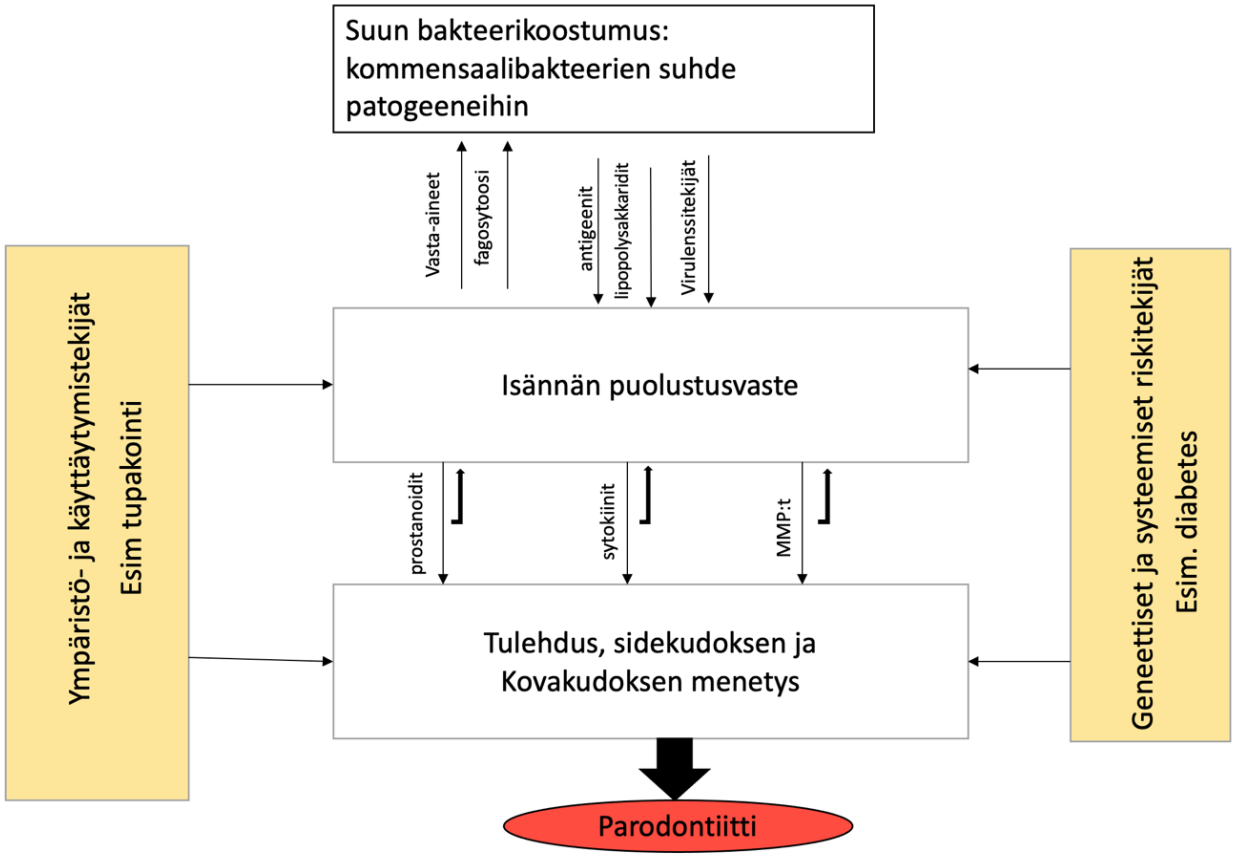
leesioon, aikaiseen leesioon, vakiintuneeseen leesioon ja edistyneeseen leesioon. (Newman and Carranza's Clinical Periodontology, 2019).

Esivaiheen leesion muutokset muodostuvat 2–4 päivässä ennen tätä täysin plakittoman ja tulehduksettoman hampaan ikeneen. Todennäköisesti esivaiheen leesio kuvaa parhaiten kliinisesti terveen ienkudoksen histologista rakennetta, sillä hampaiden pinnalla jatkuvasti oleva biofilmi ylläpitää matala-asteista tulehdusta. Matala-asteisessa tulehduksessa verisuonet laajenevat ja niiden permiabiliteetti lisääntyy, mahdollistaen neutrofiilien ja monosyyttien migraation verisuonista sidekudokseen ja lopulta iensulkukseen. (Newman and Carranza's Clinical Periodontology, 2019). Ensilinjan puolustuksesta vastaa neutrofiilit. Neurofiileillä on useita keinoja tuhota elimistöön päässeitä taudinaiheuttajia. Ne fagosytoivat taudinaiheuttajia, tuottavat reaktiivisia happiradikaaleja (ROS), ja vapauttavat voimakkaasti bakterisidisia entsyymejä (Borregaard 2010; Brinkmann & Zychlinsky, 2007). Solujenvälisten adheesiomolekyylien, kuten ICAM-1 ja E-selektiinin vapauttaminen lisääntyy verisuonten endoteelisoluissa ja mahdollistaa neutrofiilien siirtymisen sidekudokseen. Plasman vuoto pienistä verisuonista lisää ienkudoksen hydrostaattista painetta ja tämän seurauksena ientaskunesteen virtaus lisääntyy. Lisääntynyt ientaskuneste huuhtelee bakteereja sekä niiden haitallisia aineenvaihduntatuotteita ientaskusta.

Aikainen leesio muodostuu noin viikon plakkikumulaation seurauksena (Newman and Carranza's Clinical Periodontology, 2019). Aikaisessa vaiheessa gingiviitin oireet: punotus, turvotus ja verenvuoto tutkittaessa ovat jo kliinisesti nähtävillä. Oireet johtuvat kapillaarien proliferaatiosta ja vasodilataatiosta (Mariotti & Mawhinney, 2013). Aikaisen leesion vaiheessa tulehdussoluinfiltraatti koostuu pääosin neutrofiileistä sekä T-lymfosyyteistä (Newman and Carranza's Clinical Periodontology, 2019).

Vakiintuneen vaiheen leesiota kuvataan kliinisesti kroonisena ientulehduksena. Histologisesti tässä ientulehduksen vaiheessa ienkudoksessa on plasmasoluja, sekä runsaasti tulehdussoluinfiltraattia tulehtuneessa kiinnityskudoksessa. Kollageenin tuhoutuminen jatkuu. Neutrofiilit vapauttavat matriksin metalloproteinaaseja, kuten MMP-8 ja MMP-9, jotka auttavat aineita ja neutrofiilejä siirtymään helpommin sidekudoksesta epiteeliin. Ne voivat aiheuttaa myös sulkuksen epiteelin haavaumaa, joka ilmenee kliinisesti ienverenvuodon lisääntymisenä. (Newman and Carranza's Clinical Periodontology, 2019).

Edistyneessä leesiossa nähdään jo parodontiittiin viittaavia muutoksia. Gingiviitin muuttuminen parodontiitiksi on yksilöllistä, ja siihen vaikuttaa bakteerien määrä ja laatu, isännän vaste ja modifioivat tekijät, kuten ympäristö- tai geneettiset tekijät (**Kaavio 1**). Histologisesti edistyneessä vaiheessa kollageenin tuhoutuminen jatkuu parodontaaliligamentteihin ja alveolaariseen luuhun. Epiteelisolukerroksessa on neutrofiilejä ja sidekudoskerroksessa plasmasoluja. Taskuepiteeli jatkaa vaeltamista apikaalisesti. Osteoklasit aktivoituvat ja alkavat tuhota alveoliluuta pyrkimyksenään rajata tulehdus paikalliseksi. (Newman and Carranza's Clinical Periodontology, 2019). Kova- ja pehmytkudoksen tuhoutumista säätelee pääosin matriksin metalloproteinaasit (Sorsa et al., 2006). Matriksin metalloproteinaasien tuottoon ja aktivoitumiseen vaikuttaa bakteerien aineenvaihduntatuotteet, sekä immuunipuolustuksen tuottamat sytokiinit. Tämä aiheuttaa ientaskujen syvenemistä. Syvät ientaskut tarjoavat hyvät olosuhteet bakteerien lisääntymiselle. Mikäli biofilmiä ei poisteta, jatkuu krooninen tulehdus ja sen aiheuttama luun tuhoutuminen.



Kaavio 1. Parodontiitin patogeneesi (Muokattu: Gürsoy 2012).

2.2 Plakkivälitteisen gingiviitin ja raskausgingiviitin erot

Sekä tavanomaisen plakkivälitteisen ientulehduksen että raskausgingiviitin oireet ovat samanlaisia. Näihin kuuluvat ikenen turvotus, punotus ja verenvuoto ikeniä tutkittaessa (engl. bleeding on probing; BOP). Raskausgingiviitissä raskaudenaikaiset naissukupuolihormonit modifioivat tulehdusreaktiota, jonka pääaiheuttajana on plakki (Chapple et al., 2018). Raskaudenaikaisen gingiviitin oireet paikantuvat erityisesti molaareihin ja hammasväleihin (Gürsoy et al., 2008).

Terveys 2011 -tutkimuksen mukaan 43 % naisista ja 57 % miehistä kärsii iensairaudesta (THL-julkaisut, 2012). Plakkivälitteinen ientulehdus on gingiviitin yleisin muoto (Chapple et al., 2017). Sen aiheuttaja on hampaiden pinnalle kertyneen plakin sisältämien bakteerien aiheuttama infektio (Rosier et al., 2018). Tämä plakkiärsytys aiheuttaa ikenessä kroonisen tulehduksen. Puutteellinen suuhygienia on gingiviitin riskitekijä. Gingiviitti on palautuva tila, eli tulehduksen syyn poistuttua ienkudos palautuu terveeksi. Plakkivälitteisessä gingiviitissä syy on hampaiden pinnalle muodostunut biofilmi, joka voidaan ammattimaisen puhdistuksen avulla mekaanisesti poistaa plakkia retentoivien tekijöiden, kuten hammaskiven, värjäymien ja paikkaylimäärien, eliminoinnin yhteydessä. Hoitamattomana gingiviitti voi johtaa parodontiittiin. (Chapple et al., 2017; Chapple et al., 2018).

Raskaus muuttaa ienkudoksen reagointia plakkiärsytykseen ja tämä muutos on todennäköisesti monitekijäinen. Raskaudenaikaiset muutokset eivät itsessään aiheuta ientulehdusta, vaan tulehdusreaktion taustalla on hampaan pinnalla oleva bakteeribiofilmi, kuten tavanomaisessa plakkivälitteisessä gingiviitissä (Chapple et al., 2018). Nykyisessä luokittelussa raskaus luokitellaan systeemitiloihin, jossa hormonit vaikuttavat ienkudoksen toimintaan. Raskauden aikana ienkudoksen reagointi plakkiärsytykselle voimistuu; suurin raskaudenaikaisen gingiviitin riskitekijä on korkea plakki-indeksi yhdistettynä korkeaan syljen estradiolipitoisuuteen (Gürsoy et al., 2013).

Raskauden aikana naissukupuolihormonien eli estrogeenin ja progesteronin pitoisuudet kohoavat voimakkaasti ollen korkeimmillaan viimeisellä raskauskolmanneksella (Mariotti & Mawhinney, 2013). Estrogeeni ja progesteroni ovat steroidihormoneja, jotka ylläpitävät raskautta. Parodontaalikudoksissa on sekä estrogeenille (Jönsson, 2007; Mamalis et al.,

2011) että progesteronille spesifisiä reseptoreja (Kawahara & Shimazu, 2003), mikä selittää parodontiumin reagoinnin kyseisten hormonikonsentraatioiden muutoksiin.

Estrogeeni ja progesteroni aiheuttavat ienkudoksen permeabiliteetin muutoksia ja ikenen turvotusta, mikä voi johtaa nk. pseudotaskumuodostukseen ilman varsinaista kiinnityskudoksen menetystä (Mariotti & Mawhinney, 2013). Permeabiliteetin muutos aiheuttaa myös lisääntynyttä ienverenvuotoa. Vaikka sukupuolihormonien on todettu olevan yhteydessä raskaudenaikaiseen ientulehdukseen, sen molekyylitason mekanismit eivät ole vielä täysin tiedossa.

Raskaudenaikaisilla hormonivaihteluilla on todettu vaikutuksia myös suun mikrobiston koostumukseen. Espanjalaisessa kohorttitutkimuksessa raskaana olevilta naisilta kerätyistä ientaskunäytteistä eristettiin erityisesti *P. gingivalista*, ja kyseisen mikro-organismin löydös suurina määrinä näytti pahentavan ientulehduksen vaikeusastetta (Carrillo-de-Albornoz et al., 2012). Sveitsiläistutkimuksessa puolestaan todettiin 12. raskausviikolla kerätyistä subgingivaalinäytteistä suurentuneet *P. gingivalis* ja *Tannerella forsythia* määrät, jotka liittyivät ientulehdukseen (Adriaens et al., 2009). Vastaavasti suomalaisäideillä *Prevotella nigrescens* -lajin rikastuminen subgingivaalisessa biofilmissä ja ko. valtalajin assosiaatio samanaikaiseen raskausgingiviittiin havaittiin etenkin raskauden toisella kolmanneksella (Gürsoy et al., 2009). Onkin esitetty, että naissukupuolihormoneista eritoten estradioli voisi tarjota erityisesti *P. intermedia* -ryhmän bakteerilajeille välttämättömiä kasvutekijöitä lisäten kyseisten mikro-organismien kasvua (Kornman & Loesche 1980; Fteita et al., 2014), mutta raskaudenaikaisen hormonifluktuaation tarkempi vaikutus subgingivaaliseen mikrobiston muutoksiin vaatii vielä lisätutkimuksia (Ye et al. 2021).

Raskausgingiviitti saavuttaa huippunsa toisella tai viimeisellä raskauskolmanneksella (Figuero et al. 2013), joka yleensä paranee spontaanisti synnytyksen jälkeen (Gürsoy et al. 2008; Figuero et al. 2013).

3 ISÄNNÄN VASTE GINGIVIITISSÄ

Isännän vasteella tarkoitetaan immuunipuolustuksen yksilöllistä reagointia bakteeriärsytykseen. Useissa tutkimuksissa on todettu, että se vaihtelee suuresti yksilötasolla (Teng, 2006; Reher et al., 2007). Isännän vaste on monimutkainen järjestelmä,

jonka molekyylitason säätelymekanismit eivät vielä ole täysin selvillä. Yksilöllisen immuunivasteen aktivaatioon liittyviä tekijöitä ja merkkiaineita on esitelty **kaaviossa 2**.

Iensulkuksen läpi päässeet bakteerit ja bakteerien virulenssitekijät aktivoivat solujen välisiä ja molekulaarisia hankitun immuniteetin mekanismeja (Trombone et al., 2009). Bakteerit ja niiden aineenvaihduntatuotteet saavat ienkudoksen epiteelisolujen, sidekudoksen fibroblastien sekä mast-solujen tuottamaan proinflammatorisia sytokiineja ja antimikrobisia aineita, joiden tehtävänä on aktivoida neutrofiilejä. Tällaisia sytokiineja ovat esimerkiksi interleukiinit (IL)-1, -6, -8 ja tuumorinekroositekijä-α (TNF-α). (Bosshardt & Lang, 2005).

Sytokiinit jaotellaan pro- ja anti-inflammatorisiin sytokiineihin, ja niitä tuottavat immuunipuolustuksen solujen lisäksi myös esimerkiksi epiteelisolut ja fibroblastit (Miyauchi et al., 2001). Sytokiinien tarkoitus on säädellä tulehdusta siten, että immuunivaste bakteeriärsytystä vastaan on riittävän voimakas. Proinflammatoriset sytokiinit aktivoivat puolustusreaktiota ja anti-inflammatoriset sytokiinit hillitsevät reaktiota. Liian voimakas reaktio aiheuttaa immuunipuolustuksen solujen voimakkaan aktivaation, joka johtaa parodontaalikudoksessa pehmytkudoksen ja luun menetykseen, vaikka bakteeriärsytys olisikin pieni. Toisaalta liian vähäinen sytokiinien erittyminen on yhteydessä parodontaalisairauksiin (Graves, 2008).

Epiteelisolujen, dendriittisolujen, makrofagien ja NK-solujen tuottamien merkkiaineiden avulla aktivoituvat antigeenejä esittelevät solut, kuten makrofagit, dendriittisolut ja B-solut. Nämä puolestaan aktivoivat T-soluja, jotka ovat merkittävässä asemassa hankitussa immuniteetissa (Pesu, 2010). T-solut jaetaan pintarakenteensa (CD4+/CD8+) perusteella auttaja-T-soluihin (engl. T helper (Th)) sekä tappajasoluihin (engl. T killer (T)). Auttaja-T-solut jaetaan lisäksi niiden sytokiiniprofiilin perusteella alaryhmiin: Th1, Th2 ja Th17-solut sekä säätelijä (Treg) -solut. Th1-solut aktivoivat soluvälitteistä puolustusreaktiota lisäämällä makrofagien, NK-solujen ja CD8-solujen toimintaa. Th2-solut puolestaan aktivoivat vasta-ainevälitteistä puolustusreaktiota tuottamalla IL-4, -5 ja -13 ja aktivoimalla B-soluja. On arveltu, että Th1/Th2 suhde ja niiden vaihtelut voisivat selittää parodontiitin vaihtelevaa oirekuvaa; Th1 edustaen parodontiitin passiivista vaihetta ja Th2 aktiivista vaihetta (Gemmell et al., 2007).

Th17 solut tuottavat IL17, joka on proinflammatorinen sytokiini, joka aktivoi monosyyttejä ja neutrofiilejä. Sen vaikutukset ovat samankaltaisia ja kumulatiivisia IL-1β ja TNF-α proinflammatoristen sytokiinien kanssa, lisää näiden tuotantoa ja näin aktivoi myös neutrofiilejä. Se lisää myös IL-6 ja IL-8 tuotantoa fibroblasteissa. IL-17 ja Th17-solujen on todettu vaikuttavan parodontaalisairauksien syntyyn (Gaffen & Hajishengallis, 2008).

3.1 Sytokiinit gingiviitissä

Tiettyjen sytokiinien konsentraatioiden nousu ientaskunesteessä tai syljessä on yhdistetty gingiviittin ja parodontiittiin (Ramseier et al., 2009).

IL-1β on pääosin monosyyttien, makrofagien, neutrofiilien sekä fibroblastien, keratinosyyttien, epiteelisolujen, B-solujen ja osteosyyttien tuottama proinfammatorinen sytokiini. Se liittyy voimakkaasti ensilinjan puolustussolujen toimintaan, toisten tulehdusvälittäjäaineiden tuottoon, sekä osteoklastien aktivoinnin. (Delaleu & Bickel, 2004). IL-1β lisää neutrofiilien siirtymistä tulehtuneeseen kudokseen.

IL-1α on lähinnä solun sisällä oleva proteiinirakenne, jota ei normaalitilassa ole soluvälitilassa tai verenkierrossa (Dinarello, 2009). Näin ollen se vapautuu ainoastaan nekroottisista soluista, ja toimii näin oletettavasti varoitusmerkkinä solu- ja kudostuhosta (Bianchi 2007). IL-1α:n merkitys parodotaalisairauksissa on vielä varsin tuntematon, mutta kohonneita pitoisuuksia on todettu parodontiittipotilailla (Rasmussen, 2000). Sillä on myös luun tuhoutumista edistävä vaikutus.

IL-1Ra muistuttaa rakenteeltaan hyvin paljon IL-1β:aa, mutta toimii tämän antagonistina (Dinarello, 2009). Se on anti-inflammatorinen sytokiini, jolla on tärkeä merkitys tulehduskaskadin säätelyssä.

IL-18 on monosyyttien ja makrofagien tuottama proinflammatorinen sytokiini, jolla on samankaltaisia vaikutuksia kuin IL-1β:lla, eli tulehduksen vahvistaminen ja neutrofiilien toiminnan aktivointi (Preshaw & Taylor, 2011).

TNF-α eli tuumorinekroositekijä-α on yksi tärkeimpiä parodontiitissa havaittuja merkkiaineita ja sen soluvaikutukset ovat samankaltaisia kuin IL-1β:n (Graves & Cochran, 2003). Se

aktivoi neutrofiilejä, lisää solujen ja kudosten uusiutumista lisäämällä MMP:n tuotantoa. Se lisää osteoklastien määrää ja vähentää kudoksen uudelleenmuodostumalla lisäämällä fibroblastien apoptoosia. Sitä tuottavat makrofagit, sekä muut elimistön solut kohdatessaan bakteerien lipopolysakkarideja. Sen proinflammatorisiin vaikutuksiin kuuluu epiteelisolujen leukosyyttejä aktivoivien proteiinirakenteiden lisääminen ja makrofagien IL-1β tuoton lisääminen. (Newman and Carranza's Clinical Periodontology, 2019).

IL-6 on proinflammatorinen sytokiini, jolla on useita immuunipuolustusta aktivoivia tehtäviä. Sen tuottamista stimuloi muut sytokiinit, kuten IL-1β ja TNF-α, ja sitä tuottavat useat immuunipuolustuksen solut, esimerkiksi T-solut, B-solut, makrofagit, ja dendriittisolut, sekä keratinosyytit, endoteelisolut ja fibroblastit (Van Snick, 1990). Sitä erittävät myös osteoblastit ja se lisää luun resorbtiota aktivoiden osteoklasteja (Ishimi et al., 1990). Parodontiittia sairastavien soluissa, kudoksissa ja ientaskunesteessä IL-6 pitoisuus on kohonnut (Lin et al. 2005).

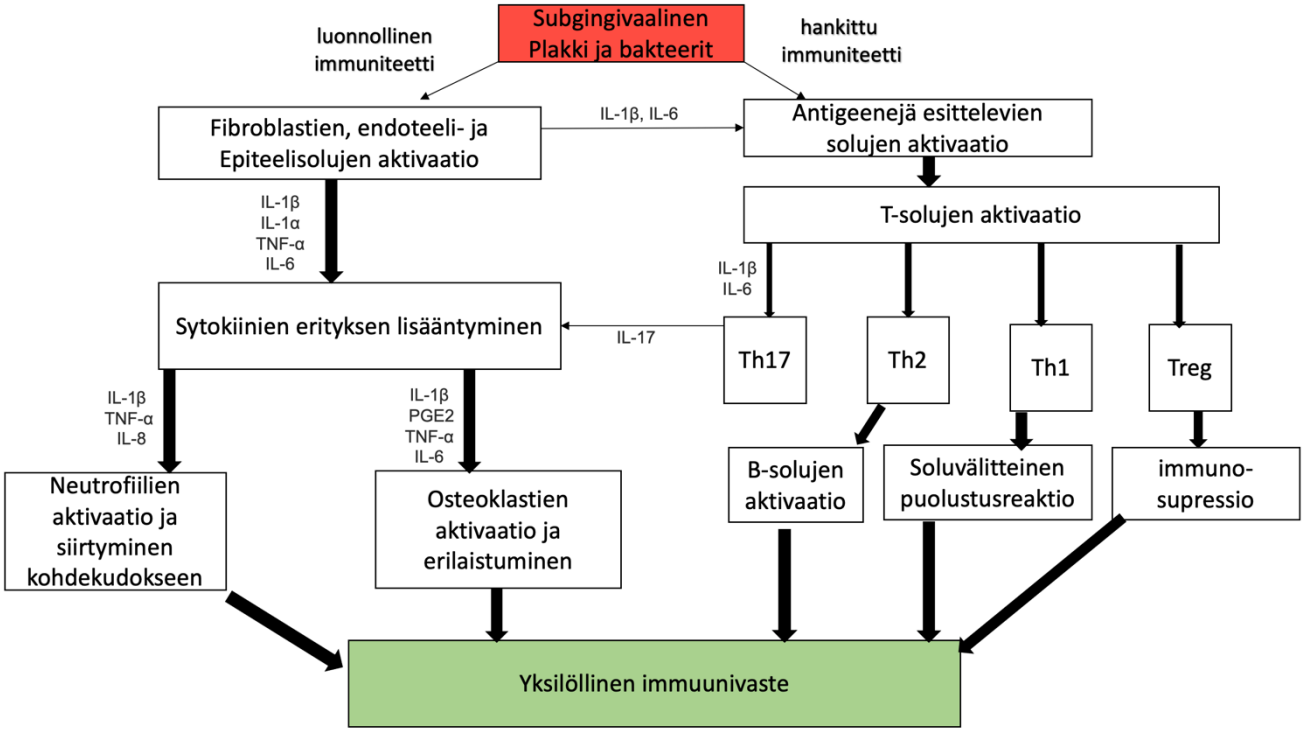
IL-10 on anti-inflammatorinen sytokiini, jolla on useita immunosupressiivisia vaikutuksia (Commins et al., 2008). Sitä tuottavat T-solut, monosyytit ja B-solut ja se vähentää Th1- sekä Th2 -solujen, monosyyttien ja makrofagien sytokiinituotantoa. Eläinkokeissa on todettu, että IL-10 erittymisen puuttuminen lisää alveolaarisen luun menetyksen todennäköisyyttä parodontiitissa (Sasaki et al., 2004).

3.2 Muut merkkiaineet gingiviitissä

IL-8 on kemokiini, eli sytokiinia muistuttava molekyylirakenne, jonka tehtävänä on leukosyyttien aktivaatio ja siirtäminen kohdekudokseen. Sen erittyminen keratinosyyteistä saa aikaan neurofiilien siirtymisen ienkudokseen (Tonetti, 1997). IL-8 tavataan myös parodotologisesti terveillä, joten voidaan olettaa sen erittymisen liittyvän parodontaalikudoksen terveyden ylläpitoon (Tonetti et al., 1998).

Prostaglandiini E2 (PGE2) on makrofagien ja fibroblastien tuottama lipidirakenne, joka johtaa matriksin metalloproteinaasien erittymisen ja osteoklastien aktiivisuuden lisääntymiseen. PGE2:n erittyminen vaikuttaa alveolaarisen luun menetykseen parodontiittipotilailla. Sen erittyminen on voimakkaasti lisääntynyt pitkälle edennyttä

parodontiittia sairastavilla verrattuna parodontologisesti terveisiin. (Garrison & Nichols, 1989).



Kaavio 2. Yksilöllisen immuunivasteen aktivaatio (mukailtu Newman and Carranza's Clinical Periodontology, 2019 mukaan).

3.3. Isännän vasteen muutos raskauden aikana

Progesteronikonsentraation nousu mahdollistaa sikiön selviämisen muun muassa vähentämällä sikiön aiheuttamaa immuunipuolustusreaktiota raskauden aikana ja mahdollistaen raskauden jatkumisen (Piccinni, 2010). Samalla kuitenkin raskaana olevan immuunipuolustuksen reagointi bakteeriärsytystä vastaan heikkenee (Chen et al., 2012). Ientaskunesteen määrän ja tulehduksen vaikeusasteen on todettu lisääntyvän raskauden aikana ilman selkeää plakin määrän lisääntymistä (Figuero et al., 2013).

Sukupuolihormonien lisääntynyt konsentraatio raskauden aikana voi heikentää neutrofiilien toimintaa ja aktiivisuutta ja siten lisätä gingiviitin todennäköisyyttä (Miyagi et al., 1993). Progesteronin on todettu lisäävän ja estrogeenin puolestaan vähentävän neutrofiilien aktiivisuutta in vitro. Progesteronin plasmakonsentraatiolla on todettu olevan vaikutus neutrofiilien aktiivisuuteen. Estrogeenin plasmakonsentraatiolla puolestaan ei havaittu

vaikutusta neutrofiilien aktiivisuuteen (Miyagi et al., 1993). Estrogeenin ja progesteronin on todettu vaikuttavan neutrofiilien siirtymiseen kohdekudokseen (Wira et al., 2015)

Soluvälitteisen immuniteetin on todettu heikentyvän raskauden aikana ja sitä on selitetty muutoksella Th1 ja Th2 solujen toiminnassa; Th1 solujen toiminta vähenee ja Th2 solujen toiminta lisääntyy (Piccinni et al., 1995; Luppi et al., 2002). Kuitenkaan raskaus ei vaikuta B-lymfosyyttien toimintaan tai vasta-aineiden tuotantoon (Brabin, 1985). On arveltu, että muutos Th1 ja Th2 solujen toiminnassa osin mahdollistaa raskauden jatkumisen (Sykes et al., 2012). Raskauden aikana myös Th17- ja Treg-konsentraatioissa tapahtuu muutoksia, jotka voivat lisätä parodontiitin todennäköisyyttä (Hays et al., 2019).

4 TULEHDUSMARKKERIT RASKAUSGINGIVIITISSÄ

4.1 Sytokiinit raskausgingiviitissä

Sukupuolihormonien vaikutuksia sytokiineihin on tutkittu in vitro-tutkimuksissa. Estrogeenillä ja progesteronilla on todettu olevan vaikutusta monosyyttien PGE2 tuottoon. Progesteroni lisäsi PGE2:n tuottoa, kun taas estrogeeni puolestaan matalilla pitoisuuksilla laski ja korkeilla pitoisuuksilla nosti PGE2:n tuottoa (Miyagi et al.,1993). Näiden hormonien on myös todettu vähentävän monosyyttien IL-1α ja IL-1β tuotantoa, mutta näiden ei todettu olevan yhteydessä kohonneeseen PGE2-tuotantoon (Morishita et al.,1999). Fibroblastien VEGF, IL-6 ja IL-8 tuoton on todettu lisääntyvän raskaana olevien estrogeeni- ja progesteronikonsentraatioilla verrattuna tilanteeseen, jossa fibroblastit eivät olleet kontaktissa näiden hormonien kanssa (Yokoyama et al., 2005). Näin ollen hormonien pitoisuuksien nousu raskauden aikana voisi selittää gingiviitin yleistymistä raskauden aikana. Toisaalta fibroblastien IL-1β stimuloidun IL-6 tuotannon on todettu myös heikentyvän korkeilla progesteronipitoisuuksilla (Lapp et al., 1995) ja tämän ilmiön edelleen voimistuvan estrogeenin vaikutuksesta. Toisaalta myös fibroblastien IL-1β stimuloidun IL-8 tuoton on huomattu heikentyvän progesteronin ja estrogeenin vaikutuksesta (Lapp & Lapp, 2005). Parodontaalilgamenttien solujen proinflammatoristen sytokiinien (IL-1α, IL-1β, IL-6) tuotannon on todettu heikentyvän estrogeenin vaikutuksesta (Shu et al., 2008), kuitenkin on todettu myös, ettei estrogeenillä ole vaikutusta näiden solujen sytokiinituotantoon (Jönsson et al., 2008).

Sytokiinikonsentraatioiden muutoksia raskaudenaikaisessa gingiviitissä on tutkittu kliinisesti vielä vähän ja tutkimustulokset ovat olleet osittain ristiriitaisia.

Figuero kumppaneineen (2010) totesi tutkimuksessaan, ettei eroa PGE2 konstentraatioiden välillä ollut verrattaessa raskaana olevia ja ei-raskaana olevia. Kuitenkin IL-1β konsentraatio oli merkittävästi korkeampi raskaana olevilla, mutta korrelaatiota raskausgingiviitin kanssa ei löydetty, eikä muutoksia konsentraatiossa raskauden aikana havaittu. Samassa tutkimuksessa vahvistettiin gingiviitin kliinisen merkkien lisääntyessä raskaana olevilla huolimatta hyvästä plakkikontrollista, mutta tutkimuksen mukaan nämä muutokset eivät johdu myöskään hormonikonsentraatioiden muutoksesta.

Otenio kumppaneineen (2012) tutki IL-1β, IL-6, TNF-α ja iNOS konsentraatioita raskaana olevien ja ei-raskaana olevien parodontologisesti sairaiden ja terveiden ienkudoksessa. TNF-α:n konsentraatio ei-raskaana olevilla todettiin raskaana olevia hieman korkeammaksi parodontologisesti sairailla, kuitenkaan konsentraatioissa ollut merkittävää eroa raskaana olevien ja ei-raskaana olevien välillä.

Bieri kumppaneineen (2013) tutki raskaana olevien subgingivaalisen plakin konsentraatiota sekä sytokiinikonsentraatioita ja kliinistä näkymää (BOP) ja vertasivat valittuja muuttuja 46 viikkoa synnytyksen jälkeiseen tilanteeseen. Tässä tutkimuksessa todettiin myös, ettei tutkittujen sytokiinien (IL-1, IL-8, TNF) konsentraatioissa ollut eroa verrattaessa raskauden aikaista tilannetta synnytyksen jälkeiseen tilanteeseen. Tutkimuksessa kuitenkin huomattiin, että tutkittujen bakteerien määrä ja laatu vaikutti sytokiinien konsentraatioon.

Mahdollisia uusia merkkiaineita raskausgingiviitin havaitsemiseksi on löydetty. Annexin-1 on anti-inflammatorinen proteiini, jota on löydetty ienkudoksesta (Hassan et al., 2018). Sen pitoisuus havaittiin olevan huomattavasti korkeampi raskausgingiviittiä sairastavilla verrattuna parodontologisesti terveisiin raskaana oleviin. Tämän molekyylin pitoisuus ei ollut myöskään kohonnut ei-raskaana olevilla, joilla oli gingiviitti (Hassan et al., 2018). Myös oksidatiivista stressiä merkkaavien aineiden (ROS) pitoisuuksia on tutkittu raskauden aikana, ja näiden on todettu olevan koholla raskaana olevien syljessä verrattuna ei-raskaana oleviin (Gümüş et al., 2015).

Raskausajan diabeteksen on todettu vaikuttavan sytokiinien määrään ientaskunesteessä. IL-10 todettiin olevan korkeampi raskausajan diabeetikoilla verrattuna kontrolliryhmään. Tämän arveltiin johtuneen voimakkaammasta tulehdusreaktiosta, jota arvioitiin BOP:in ja plakki-indeksin avulla (Özçaka et al., 2016). VEGF:n konsentraation on todettu olevan raskaudenaikaisilla diabeetikoilla korkeampi ja sen vaikuttavan käänteisesti parodontaalikudoksen menetykseen ja ientaskujen syventymiseen (Surdacka et al., 2011).

4.2 Matriksin metalloproteinaasit

Matriksin metalloproteinaasien (MMP) konsentraatioiden on todettu muuttuvan sukupuolihormonien vaikutuksesta. MMP:n korkean pitoisuuden ientaskunesteessä on todettu olevan yhteydessä raskauskomplikaatioihin (Kim et al., 2013; Park et al., 2013). Raskauden vaikutuksia syljen ja ientaskunesteen MMP konsentraatioihin on tutkittu ja tulokset ovat olleet vaihtelevia (Lapp et al., 2003; Gürsoy, 2012; Özgen et al., 2021).

Useiden matriksin metalloproteinaasien IL-1β stimuloidun tuoton on todettu vähentyneen progesteronin vaikutuksesta (Lapp et al., 2003), ja tämä voisi osaltaan selittää, miksi raskausgingiviitti ei itsessään johda kiinnityskudoksen menetykseen ja parodontiittiin. Toisaalta on huomattu, että raskaana olevien naisten ientaskunesteessä MMP8 ja MMP9 -pitoisuudet ovat korkeammat verrattuna ei-raskaana oleviin (Özgen Öztürk et al., 2021). Ilmiö jatkuu myös synnytyksen jälkeen. MMP8 ja -9 konsentraatioiden muutosta voidaan mahdollisesti hyödyntää tulehduksen voimakkuuden arviointiin raskauden aikana.

4.3 Defensiinit

Ihmisten defensiinit ovat luonnollisen immuniteetin antimikrobisia aineita, ja ne jaetaan α-, ja β-defensiineihin: α-defensiinejä tuottavat pääosin neutrofiilit ja β-defensiinejä puolestaan epiteelisolut (Dommisch & Jepsen 2015).

β-defensiinejä tutkittaessa on todettu, että β-defensiini-1 ja -2 määrä vähenee syljessä raskauden aikana, ja puolestaan β-defensiini-3 pysyy muuttumattomana (Gürsoy et al., 2016). Tästä voidaan päätellä, että näiden defensiinien säätelystä vastaa erilliset järjestelmät, ja että β-defensiini-3 voisi toimia suojaavana tekijänä raskausgingiviittiä vastaan.

5 JOHTOPÄÄTÖKSET

Raskausgingiviitin sytokiinejä käsitteleviä tutkimuksia on tehty vielä vähän. In vitro -tutkimuksissa progesteronin ja estrogeenin on todettu vaikuttavan solujen sytokiinituotantoon, mutta näiden vahvistaminen ja yhdistäminen raskausgingiviittiin in vivo -tutkimuksissa ei olla vielä onnistuttu. In vitro -tutkimuksien ristiriitaisuutta selittänee hormonikonsentraatioiden erilaisuus tutkimuksissa. Tutkimuksissa ongelmana on ollut myös pienet otoskoot, sekä verrokki- ja kontrolliryhmien välinen heterogeenisyys. Kaikissa tutkimuksissa myöskään raskaana olevien tutkittujen parodontologinen status ennen raskautta ei ollut tiedossa. Saatavilla olevat tutkimusmenetelmät ovat vaikeuttaneet myös sytokiinien konsentraatioiden, erityisesti pienten muutosten, havaitsemista. Tehdyissä tutkimuksissa on tutkittu vain tiettyjen, hyvin rajattujen sytokiinien konsentraatioita, eivätkä siten mahdollista sytokiinisäätelyjärjestelmän kokonaisuuden ymmärtämistä ja sen muutosten havaitsemista raskauden aikana.

Raskausgingiviitti ilmiönä on kuitenkin kliinisesti hyvin tiedetty ja havaittu useissa tutkimuksissa. On vahvistettu, ettei raskausgingiviitti itsessään muutu parodontiitiksi ilman modifioivia tekijöitä, kuten diabetesta tai tupakointia. Kuitenkin raskausgingiviitin molekyylitason mekanismit ovat vielä epäselviä.

Sytokiinejä raskausgingiviitissä tulisikin tutkia lisää, jotta voitaisiin ymmärtää laajemmin sytokiinisäätelyjärjestelmän muuttumista raskauden aikana ja sen vaikutusta raskaana olevien parodontaaliterveyteen. Kliinisiä tutkimuksia, joissa on suuremmat otoskoot, tarvitaan myös lisää.

LÄHTEET

Adriaens LM, Alessandri R, Spörri S, Lang NP, Persson GR. Does pregnancy have an impact on the subgingival microbiota? J Periodontol 2009;80:72-81.

Bianchi ME. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. J Leukoc Biol 2007; 81:1-5.

Bieri RA, Adriaens L, Spörri S, Lang NP, Persson GR. Gingival fluid cytokine expression and subgingival bacterial counts during pregnancy and postpartum: a case series. Clin Oral Investig 2013;17:19-28.

Borregaard N. Neutrophils, from marrow to microbes. Immunity 2010;33:657-670.

Bosshardt DD, Lang NP. The junctional epithelium: from health to disease. J Dent Res 2005;84:9-20.

Brabin BJ (1985). Epidemiology of infection in pregnancy. Rev Infect Dis 1985;7:579-603.

Brinkmann V, Zychlinsky A. Beneficial suicide: why neutrophils die to make NETs. Nat Rev Microbiol 2007;5:577-582.

Carrillo-de-Albornoz A, Figuero E, Herrera D, Cuesta P, Bascones-Martınez A. Gingival changes during pregnancy: III. Impact of clinical, microbiological, immunological and socio-demographic factors on gingival inflammation. J Clin Periodontol 2012;39:272-283.

Chapple IL, Bouchard P, Cagetti MG, et al. Interaction of lifestyle, behaviour or systemic diseases with dental caries and periodontal diseases: Consensus report of group 2 of the joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal diseases. J Clin Periodontol 2017;44(Suppl 18):S39-S51.

Chapple ILC, Mealey BL, Van Dyke TE, et al. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. J Clin Periodontol 2018;45(Suppl 20):S68-S77.

Chen P, Hong F, Yu X. Prevalence of periodontal disease in pregnancy: A systematic review and meta-analysis. J Dent 2022;125:104253.

Chen SJ, Liu YL, Sytwu HK. Immunologic regulation in pregnancy: from mechanism to therapeutic strategy for immunomodulation. Clin Dev Immunol 2012;2012:258391.

Commins S, Steinke JW, Borish L. The extended IL-10 superfamily: IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26, IL-28, and IL-29. J Allergy Clin Immunol 2008;121:1108-1111.

Delaleu N, Bickel M. Interleukin-1 beta and interleukin-18: regulation and activity in local inflammation. Periodontol 2000 2004;35:42-52.

Dewhirst FE, Chen T, Izard J, Paster BJ, Tanner ACR, Yu WH, et al. The human oral microbiome. J Bacteriol 2010;192:5002-5017.

Dinarello CA: Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. Annu Rev Immunol 2009;27:519-550.

Dommisch H, Jepsen S. Diverse functions of defensins and other antimicrobial peptides in periodontal tissues. Periodontol 2000 2015;69:96-110.

Figuero E, Carrillo-de-Albornoz A, Herrera D, Bascones-Martínez A. Gingival changes during pregnancy: I. Influence of hormonal variations on clinical and immunological parameters. J Clin Periodontol 2010;37:220-229.

Figuero E, Carrillo-de-Albornoz A, Martín C, Tobías A, Herrera D. Effect of pregnancy on gingival inflammation in systemically healthy women: A systematic review. J Clin Periodontol 2013;40:457-473.

Fischer NG, Aparicio C. Junctional epithelium and hemidesmosomes: Tape and rivets for solving the "percutaneous device dilemma" in dental and other permanent implants. Bioact Mater 2022 19;18:178-198.

Fteita D, Könönen E, Söderling E, Gürsoy UK. Effect of estradiol on planktonic growth, coaggregation, and biofilm formation of the *Prevotella intermedia* group bacteria. Anaerobe 2014;27:7-13.

Gaffen SL, Hajishengallis G. A new inflammatory cytokine on the block: Re-thinking periodontal disease and the Th1/Th2 paradigm in the context of Th17 cells and IL-17. J Dent Res 2008;87:817-828.

Garrison SW, Nichols FC. LPS-elicited secretory responses in monocytes: altered release of PGE. J Periodontal Res 1989;24:88-95.

Gemmell E, Yamazaki K, Seymour GJ. The role of T cells in periodontal disease: homeostasis and autoimmunity. Periodontol 2000 2007;43:14-40.

Graves DT, Cochran D. The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. J Periodontol 2003;74:391-401.

Graves D. Cytokines that promote periodontal tissue destruction. J Periodontol 2008;79(8 Suppl):1585-1591.

Gümüş P, Emingil G, Öztürk VÖ, Belibasakis GN, Bostanci N. Oxidative stress markers in saliva and periodontal disease status: modulation during pregnancy and postpartum. BMC Infect Dis 2015;15:261.

Gürsoy M. Pregnancy and periodontium. A clinical, microbiological, and enzymological approach via a longitudinal study. Annales Universitatis Turkuensis. 2012.

Gürsoy M, Gürsoy UK, Liukkonen A, Kauko T, Penkkala S, Könönen E. Salivary antimicrobial defensins in pregnancy. J Clin Periodontol 2016;43:807-815.

Gürsoy M, Gürsoy UK, Sorsa T, Pajukanta R, Könönen E. High salivary estrogen and risk of developing pregnancy gingivitis. J Periodontol 2013;84:1281-1289.

Gürsoy M, Haraldsson G, Hyvönen M, Sorsa T, Pajukanta R, Könönen E. Does the frequency of *Prevotella intermedia* increase during pregnancy? Oral Microbiol Immunol 2009;24:299-303.

Gürsoy M, Pajukanta R, Sorsa T, Könönen E. Clinical changes in periodontium during pregnancy and post-partum. J Clin Periodontol 2008;35:576-583.

Hassan MN, Belibasakis GN, Gumus P, Öztürk VÖ, Emingil G, Bostanci N. Annexin-1 as a salivary biomarker for gingivitis during pregnancy. J Periodontol 2018;89:875-882.

Hays A, Duan X, Zhuetal J. Down-regulated Treg cells in exacerbated periodontal disease during pregnancy. Int Immunopharmacol 2019;69:299-306.

Ishimi Y, Miyaura C, Jin CH, et al. IL-6 is produced by osteoblasts and induces bone resorption. J Immunol 1990;145:3297-3303.

Jakubovics NS, Kolenbrander PE. The road to ruin: The formation of disease-associated oral biofilms. Oral Dis 2010;16:729-739.

Jönsson D. The biological role of the female sex hormone estrogen in the periodontium--studies on human periodontal ligament cells. Swed Dent J 2007;Suppl 187:11-54.

Jönsson D, Nebel D, Bratthall G, Nilsson BO. LPS-induced MCP-1 and IL-6 production is not reversed by oestrogen in human periodontal ligament cells. Arch Oral Biol 2008;53:896-902.

Kawahara K, Shimazu A. Expression and intracellular localization of progesterone receptors in cultured human gingival fibroblasts. J Periodontal Res 2003;38:242-246.

Kim A, Lee ES, Shin JC, Kim HY. Identification of biomarkers for preterm delivery in mid-trimester amniotic fluid. Placenta 2013;34:873-878.

Kornman KS, Loesche WJ. The subgingival microbial flora during pregnancy. J Periodontal Res 1980;15:111-122.

Lapp CA, Thomas ME, Lewis JB. Modulation by progesterone of interleukin-6 production by gingival fibroblasts. J Periodontol 1995;66:279-284.

Lapp CA, Lohse JE, Lewis JB, Dickinson DP, Billman M, Hanes PJ, Lapp DF. The effects of progesterone on matrix metalloproteinases in cultured human gingival fibroblasts. J Periodontol 2003;74:277-288.

Lapp CA, Lapp DF. Analysis of interleukin-activated human gingival fibroblasts: modulation of chemokine responses by female hormones. J Periodontol 2005;76:803-812.

Lin SJ, Chen YL, Kuo MY, et al: Measurement of gp130 cytokines oncostatin M and IL-6 in gingival crevicular fluid of patients with chronic periodontitis. Cytokine 2005;30:160-167.

Luppi P, Haluszczak C, Betters D, Richard CA, Trucco M, DeLoia JA. Monocytes are progressively activated in the circulation of pregnant women. J Leukoc Biol 2002;72:874-884.

Mamalis A, Markopoulou C, Lagou A, Vrotsos I. Oestrogen regulates proliferation, osteoblastic differentiation, collagen synthesis and periostin gene expression in human periodontal ligament cells through oestrogen receptor beta. Arch Oral Biol 2011;56:446-455.

Mariotti A, Mawhinney M. Endocrinology of sex steroid hormones and cell dynamics in the periodontium. Periodontol 2000 2013;61:69-88.

Miyauchi M, Sato S, Kitagawa S, Hiraoka M, Kudo Y, Ogawa I, Zhao M, Takata T. Cytokine expression in rat molar gingival periodontal tissues after topical application of lipopolysaccharide. Histochem Cell Biol 2001;116:57-62.

Miyagi M, Morishita M, Iwamoto Y. Effects of sex hormones on production of prostaglandin E2 by human peripheral monocytes. J Periodontol 1993;64:1075-1078.

Morishita M, Miyagi M, Iwamoto Y. Effects of sex hormones on production of interleukin-1 by human peripheral monocytes. J Periodontol 1999;70:757-760.

Motomura K, Miller D, Galaz J, Liu TN, Romero R, Gomez-Lopez N. The effects of progesterone on immune cellular function at the maternal-fetal interface and in maternal circulation. J Steroid Biochem Mol Biol 2023;229:106254.

Newman, Michael G. et al. Newman and Carranza's Clinical Periodontology. Thirteenth edition. Philadelphia, PA: Elsevier, 2019. Print.

Otenio CC, Fonseca I, Martins MF, Ribeiro LC, Assis NM, Ferreira AP, Ribeiro RA. Expression of IL-1β, IL-6, TNF-α, and iNOS in pregnant women with periodontal disease. Genet Mol Res. 2012;11:4468-4478.

Park CW, Yoon BH, Kim SM, Park JS, Jun JK. The frequency and clinical significance of intra-amniotic inflammation defined as an elevated amniotic fluid matrix metalloproteinase-8 in patients with preterm labor and low amniotic fluid white blood cell counts. Obstet Gynecol Sci 2013;56;167-175.

Pesu M. Auttaja-T-solut - immuunivasteen kapellimestarit. Duodecim 2010;126:2179-2187.

Piccinni MP. T cell tolerance towards the fetal allograft. J Reprod Immunol 2010;85:71-75.

Piccinni MP, Giudizi MG, Biagiotti R, Beloni L, Giannarini L, Sampognaro S, et al. Progesterone favors the development of human T helper cells producing Th2-type cytokines and promotes both IL-4 production and membrane CD30 expression in established Th1 cell clones. *J Immunol* 1995;155:128-133.

Preshaw PM, Taylor JJ. How has research into cytokine interactions and their role in driving immune responses impacted our understanding of periodontitis? J Clin Periodontol 2011; 38:60-84.

Ramseier CA, Kinney JS, Herr AE, Braun T, Sugai JV, Shelburne CA, et al. Identification of pathogen and host-response markers correlated with periodontal disease. J Periodontol 2009;80:436-446.

Rasmussen L, Hanstrom L, Lerner UH. Characterization of bone resorbing activity in gingival crevicular fluid from patients with periodontitis. J Clin Periodontol 2000;27:41-52.

Reher VG, Zenobio EG, Costa FO, Reher P, et al. Nitric oxide levels in saliva increase with severity of chronic periodontitis. J Oral Sci 2007;49:271-276.

Rice WG, Ganz T, Kinkade JM. Jr, Selsted ME, Lehrer RI, Parmley RT. Defensin-rich dense granules of human neutrophils. Blood 1987;70:757-765.

Rosier BT, Marsh PD, Mira A. Resilience of the oral microbiota in health: Mechanisms that prevent dysbiosis.J Dent Res 2018;97:371-380.

Sasaki H, Okamatsu Y, Kawai T, et al: The interleukin-10 knockout mouse is highly susceptible to. J Periodontal Res 2004;39:432-441.

Schroeder HE, Listgarten MA. The gingival tissues: the architecture of periodontal protection. Periodontol 2000 1997;13:91-120.

Shu L, Guan SM, Fu SM, Guo T, Cao M, Ding Y. Estrogen modulates cytokine expression in human periodontal ligament cells. J Dent Res 2008;87:142-147.

Surdacka A, Ciężka E, Pioruńska-Stolzmann M, Wender-Ożegowska E, Korybalska K, Kawka E, Kaczmarek E, Witowski J. Relation of salivary antioxidant status and cytokine levels to clinical parameters of oral health in pregnant women with diabetes. Arch Oral Biol 2011;56:428-436.

Sykes L, MacIntyre DA, Yap XJ, Teoh TG, Bennett PR. The Th1:Th2 dichotomy of pregnancy and preterm labour. Mediat Inflamm 2012;2012:967629.

Sorsa T, Tjäderhane L, Konttinen YT, Lauhio A, Salo T, Lee HM, et al. Matrix metalloproteinases: contribution to pathogenesis, diagnosis and treatment of periodontal inflammation. Ann Med 2006;38:306-321.

Teng YT. Protective and destructive immunity in the periodontium: Part 1 - innate and humoral immunity and the periodontium. J Dent Res 2006;85:198-208.

Terveys 2011. Terveys, toimintakyky ja hyvinvointi Suomessa 2011. Toim. Koskinen S, Lundqvist A, Ristiluoma N. THL-julkaisut, raportti 68, 2012. Saatavilla: https://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/90832/Rap068_2012_netti.pdf?sequence. [Viitattu 30.5.2023].

Tonetti MS. Molecular factors associated with compartmentalization of gingival immune responses and transepithelial neutrophil migration. J Periodontal Res 1997;32:104-109.

Tonetti MS, Imboden MA, and Lang NP: Neutrophil migration into the gingival sulcus is associated with transepithelial gradients of interleukin-8 and ICAM-1. J Periodontol 1998; 69:1139-1147.

Trombone AP, Ferreira SB Jr., Raimundo FM, de Moura KC, Avila-Campos MJ, Silva JS, et al. Experimental periodontitis in mice selected for maximal or minimal inflammatory reactions: increased inflammatory immune responsiveness drives increased alveolar bone loss without enhancing the control of periodontal infection. J Periodontal Res 2009;44:443-451.

Van Snick J. Interleukin-6: an overview. Annu Rev Immunol 1990;8:253-278.

Wira CR, Rodriguez-Garcia M, Patel MV. The role of sex hormones in immune protection of the female reproductive tract. Nat Rev Immunol 2015;15:217-230.

Ye C, Kapila Y. Oral microbiome shifts during pregnancy and adverse pregnancy outcomes: Hormonal and Immunologic changes at play. Periodontol 2000 2021;87:276-281.

Yokoyama M, Hinode D, Masuda K, Yoshioka M, Grenier D. Effect of female sex hormones on *Campylobacter rectus* and human gingival fibroblasts. Oral Microbiol Immunol 2005;20:239-243.

Özçaka Ö, Ceyhan-Öztürk B, Gümüş P, Akcalı A, Nalbantsoy A, Buduneli N. Clinical periodontal status and inflammatory cytokines in gestational diabetes mellitus. Arch Oral Biol 2016;72:87-91.

Özgen Öztürk V, Meriç P, Sorsa T, Tervahartiala T, Bostanci N, Nwhator SO, Emingil G. Regulation of matrix metalloproteinases-8, -9 and endogenous tissue inhibitor-1 in oral biofluids during pregnancy and postpartum. Arch Oral Biol 2021;124:105065.