

HOVEDBUDSKAP

Forståelse av periodontittpatogenesen hos nikotinmisbrukere er en forutsetning for optimal periodontal behandling. I et helseperspektiv, bør samtlige pasienter ved orale undersøkelser bli spurt om nikotinvaner. Sigarett- og e-sigarettøykere, og snusbrukere bør innrulleres i et forebyggende program som inkluderer motivasjon til nikotinslutt og regelmessige kontroller av oral helse og periodontal status. Sigarettøykere bør informeres om økt risiko for periodontittutvikling og redusert sannsynlighet for vellykket periodontal behandling. For denne gruppen er det spesielt viktig å tilby en strukturert periodontal støttebehandling som inkluderer motivasjon til røykeslutt.

FORFATTERE

Anna M Heikkinen, DDS, ph.d. Adjungert professor, Institutt for folkehelse, Institutt for orale og maxillofaciale sykdommer, Universitetet i Helsinki og Helsingfors universitetssykehus, Helsinki, Finland
Knut N Leknes, DDS, ph.d. professor. Det medisinske fakultet, Institutt for klinisk odontologi - Periodonti, Universitetet i Bergen, Bergen, Norge
Anders Gustafsson, DDS, ph.d. professor. Institutt for tannmedisin, Karolinska Institutet, Stockholm, Sverige
Christian Damgaard, DDS, ph.d. associated professor (førsteamanuensis). Fakultet for helse og medisin, Institutt for odontologi, Københavns Universitet, København, Danmark
Dagmar Bunæs, DDS, ph.d. associated professor (førsteamanuensis), Det medisinske fakultet, Institutt for klinisk odontologi - Periodonti, Universitetet i Bergen, Bergen, Norge

Korresponderende forfatter: Dagmar Bunæs, Det medisinske fakultet, Institutt for klinisk odontologi - Periodonti, Universitetet i Bergen, Aarstadveien 19, N-5009 Bergen. E-post: Dagmar.bunes@uib.no

Akseptert for publisering 01.08.2021.

Artikkelen har gjennomgått ekstern faglig vurdering.

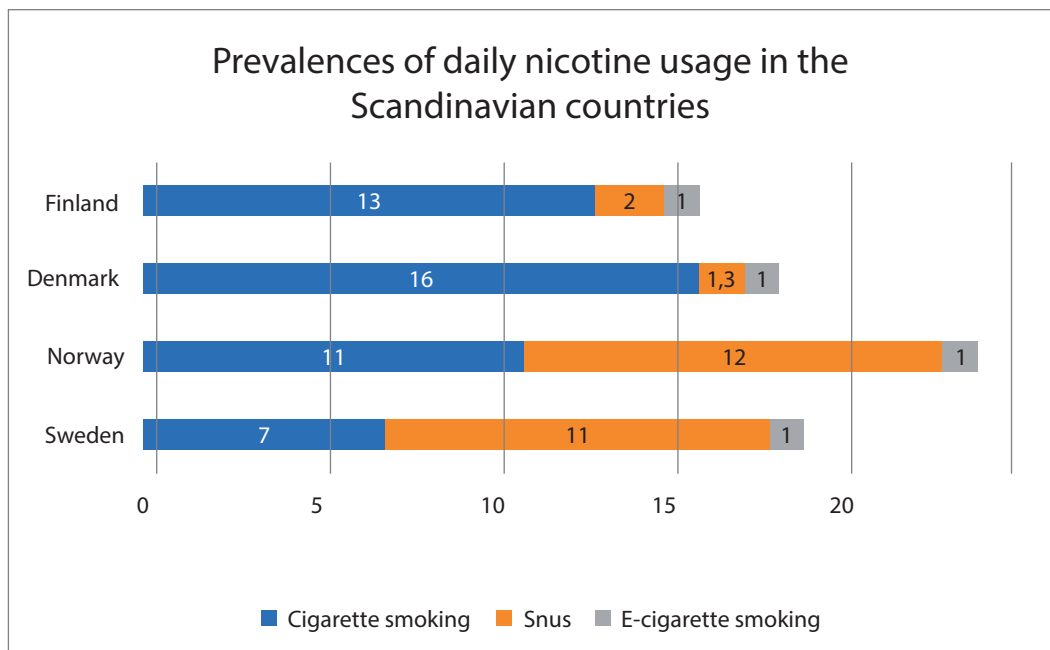
Heikkinen AM, Leknes KN, Gustafsson A, Damgaard C, Bunæs D. Tobakksprodukters påvirkning på periodontal helse og resultatet etter periodontal behandling. *Nor Tannlegeforen Tid.* 2022; 132: 130–8.

Nøkkelord: periodontitt, røyking, snus, e-sigaretter, betennelse, oralt mikrobiom, periodontal behandling, røykeslutt

Tobakksprodukters påvirkning på periodontal helse og resultatet etter periodontal behandling

Anna M. Heikkinen, Knut N. Leknes, Anders Gustafsson, Christian Damgaard og Dagmar Bunæs

Mellom 15–25 % av den nordiske befolkningen bruker nikotin daglig i form av sigaretter, e-sigaretter eller snus. Til tross for overraskende liten dokumentasjon på effekten av røykeslutt på periodontitt, har omfattende forskning dokumentert negative effekter av sigarettøyking på periodontal helse og resultater etter periodontal behandling. Røykere har mer periodontitt, mer alvorlig periodontalt festetap og mindre vellykket resultat etter periodontal behandling. Den skadelige effekten av sigarettøyking på vertens inflammasjonsrespons i samspill med en dysbiotisk biofilm i periodontale lommer, utgjør viktige årsaksfaktorer. Snus og e-sigaretter fører også til periodontale miljøendringer, men en negativ effekt på periodontitt er ikke godt dokumentert. Denne oversikten presenterer aktuell kunnskap om hvordan sigaretter, e-sigaretter og snus påvirker periodontitt. Den presenterer også biologiske sammenhenger mellom sigarettøyking og periodontitt, og i hvilken grad røyking påvirker periodontal behandling. I tillegg diskuteres negative effekter av snus og e-sigaretter på periodontalt vev.



Figur 1. Prevalens av tobakksbruk. Prevalens av daglig sigarettøyking, snusbruk og e-sigarettøyking i de skandinaviske landene

Daglige brukere av nikotinprodukter utgjør mellom 15–24 % av befolkningen i de skandinaviske landene (2). Prosentandelen av daglige sigarettøykere og snus- og elektronisk sigarettbrukere (e-sigarett) i Skandinavia er presentert i Figur 1 (1). Nedgangen i sigarettøyking har det siste tiåret delvis blitt oppveiet av en mer kompleks bruk av andre nikotinprodukter som snus og elektroniske sigaretter (e-sigaretter), dobbeltbruk og økning i antall tidvise brukere av nikotinprodukt (3,4). I Sverige og Norge er snus nå den mest utbredte formen for nikotinmisbruk, mens sigarettøyking er mest vanlig i Finland og Danmark (5). Betydelig flere menn enn kvinner bruker snus i alle de fire landene, men kjønnsforskjellene er mindre for sigarettøyking enn for snus (5). I Norge bruker omlag 18 % av 16–24-åringene snus daglig, mens i Sverige er andelen 11 % blant 16–29-åringene (6,7). Antall daglige sigarettøykere har gått ned, og er henholdsvis 1 % i aldersgruppen 16–24 år i Norge og 4 % blant 16–29 år i Sverige (6,7). I Danmark og Finland er sigarettøyking fortsatt utbredt, også i den unge befolkningen: 13 % av 15–29-åringene røyker daglig i Danmark (8) og 7 % av 14–18-åringene i Finland (9).

Den postulerte helsegevinsten ved endring i tobakkforbruksmønsteret er kontroversielt, siden det ikke finnes gode oppfølgingsstudier. Dokumentasjonen er nesten utelukkende basert på kohorter bestående av 20–35 år gamle deltakere med naturlig lav prevalens av periodontitt (10). Vitenskapelig dokumentasjon på at snus og e-sigaretter har klinisk effekt på periodontitt er begrenset, men det finnes indikasjoner på at bruken har en negativ innvirkning på pe-



Figur 2. Kliniske orale manifestasjoner av snusbruk. Hyperkeratotiske lesjoner i oral slimhinne og gingivale retraksjoner på området der snusen regelmessig plasseres.

riodontal helse (11). Videre har snus en lokal effekt på periodontalt vev, klinisk synlig i form av bløtvevslesjoner og gingivale retraksjoner i områder der snusporjonen er plassert (Figur 3). Det er en dokumentert årsakssammenheng mellom sigarettøyking og periodontitt, og den vitenskapelige dokumentasjonen er i stor grad basert på kohortstudier som rapporterer at det er betydelig høyere forekomst av periodontitt og mer alvorlige periodontitttilfeller blant røykere sammenlignet med ikke-røykere (12). Ifølge svenske data fra 2010 var den relative risikoen for periodontittutvikling ti ganger høyere for røykere (13). Sigarettøykere har økt tann- og festetap, mer bein- og festetap og dypere periodontale lommer (Figur 3). Mottageligheten for periodontitt er doseavhengig med høyere forekomst og økt tann- og festetap blant storrøykere (14).

Sigarettøyking skiller seg fra snus- og e-sigarettbruk ved en mer kompleks innånding og eksponering av mer enn 5000 ulike forbrenningsprodukter i tillegg til tilsetningsstoffet nikotin (15). E-sigaretter er elektroniske enheter som består av en væskebeholder for e-juice, og en batteridrevet fordampner. E-væsken inneholder vanligvis tre ingredienser: et bærestoff i væskeform (propylenglykol og/eller vegetabilisk glyserin), nikotin (selv om noen e-sigaretter er nikotinfrie) og smakstilsetninger (16). Bruk av e-sigaretter («damping»), innebærer innånding av aerosoler frigjort fra den oppvarmede e-væsken. Det er en utfordring å studere effekten e-sigaretter har på periodontal helse, siden enhetstypene og innholdet i e-væsker stadig er i endring (17). Nikotinholdende e-væskeskapsler er ikke tillatt for salg «over-the-counter» i Norge og Finland. Svensk snus er et finmalt, fuktig tobakksprodukt som varmes opp (pasteurisering) under produksjonen for å drepe mikroorganismer og redusere nivået av tobakks-spesifikke nitrosaminer (TSNA). Mengden nikotin som absorberes gjennom slimhinnen i munnen vil avhenge av fuktighetsinnhold, pH, produktets fysiske egenskaper og hvordan tobakken holdes og flyttes rundt i munnen (11). På grunn av reduserte TSNA-nivåer i svensk snus oppfattes den som en mindre skadelig form for tobakk sammenlignet med fermentert røykfri tobakk og sigarettøyking (18). Snus er godkjent for salg i Norge og Sverige.

Periodontalvev og den orale mikrobiota, er det første som blir utsatt for tobakksprodukter og røykstoffer som frigjøres fra forbrenning og aerosoler. Dermed er det økologiske miljøet som bevarer periodontal helse under intenst stress på grunn av de mange giftige forbindelsene som frigjøres fra nikotinavhengende produkter. De skadelige effektene som tobakk og e-sigaretter har på utviklingen av periodontitt er avhengig av dose og konsentrasjon, i tillegg til de opportunistiske bakteriene som er til stede i gingival sulcus og den spesifikke immuninflammatoriske vertsresponsen. Målet med denne artikkelen er å gjennomgå og presentere aktuell



Figur 3. Kliniske orale manifestasjoner hos en periodontittpasient som røyker. Alvorlig periodontitt hos en sigarettøyker preget av gingivale retraksjoner, moderate kliniske tegn på gingival inflammasjon og misfarging av tennene.

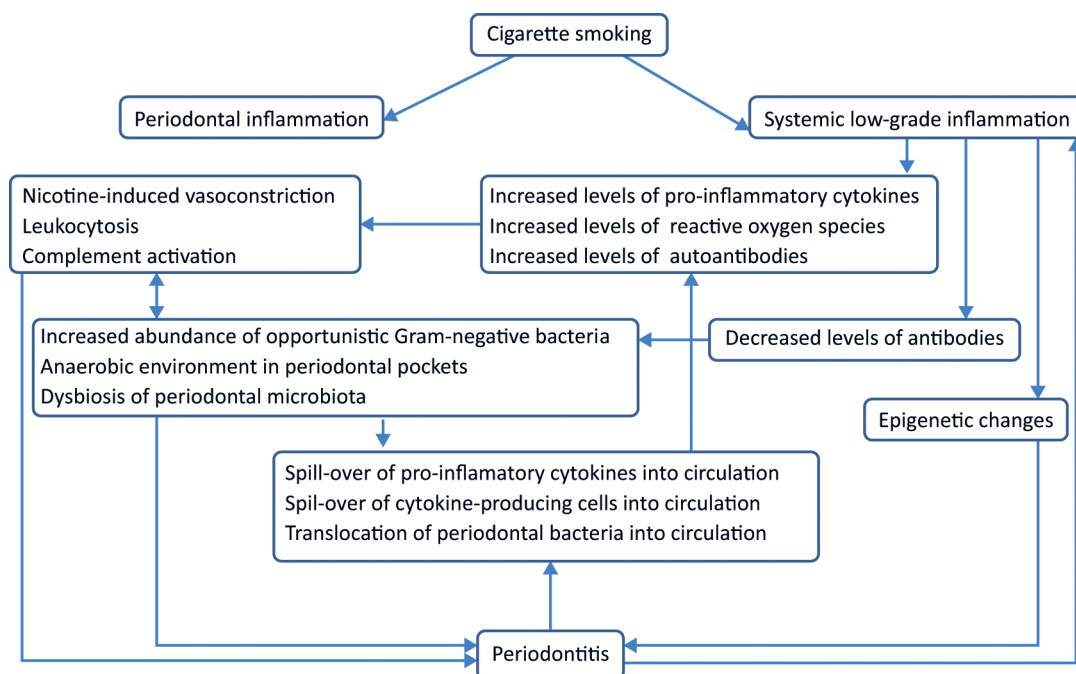
kunnskap om patologiske mekanismer til ofte brukte nikotinpreparater på periodontitt og innvirkningen de har på periodontal behandling.

Effekten av sigarettøyking og andre nikotinpreparater på subgingivalt mikrobiota

Det kan være komplisert å forstå hvordan tobakksprodukter og nikotinmisbruk forstyrrer orale biofilmer, siden tobakksrøyking fremkaller både en direkte og en indirekte effekt på sammensetningen av subgingival mikrobiota. Produktene induserer en direkte effekt på biofilmdannelse og modning, og indirekte ved å påvirke vertens immunrespons (Figur 4). Sigarettøyking ser ut til å forsterke dysbiose av periodontal mikrobiota i tillegg til at det fremmer kolonisering av bakterier assosiert med periodontitt (19).

Subgingivalt mikrobiota og sigarettøyking

I flere tiår har subgingivale mikrobiologiske prøver fra røykere og ikke-røykere blitt analysert med dyrkingsbaserte metoder, og resultatene har hos røykere vist økte nivåer av bakterier assosiert med periodontitt (20). Videre ser det ut til at røykeslutt forbedrer periodontal status og reduserer antall periodontittassosierte bakterier og øker helseassosierte arter 12 måneder etter opphør (21). Nyere målrettede molekylære teknikker har vist mer motstridende resultater på tilstedeværelse og fravær av bakterier som tradisjonelt er forbundet med periodontitt og på mangfoldet i subgingival mikrobiota hos røykere og ikke-røykere. Uavhengig av periodontal helse-tilstand viser dokumentasjon fra 16S rDNA sekvenseringsteknologi et bakteriesamfunn med flere opportunistiske patogene bakterier hos røykere sammenlignet med ikke-røykere (22). Et konsistent funn er høyere antall *Fusobacterium* i subgingival biofilm hos røykere (22,23). *Fusobacterium*, spesielt *F. nucleatum*, anses å spille en nøkkelrolle i å bygge broer mellom kommensaler og bakterier asso-



Figur 4. Patogenese av periodontitt hos sigarettøykere. Illustrasjon av patologiske mekanismer av de modifiserte vertsinflammatoriske responsene hos sigarettøykere på dysbiotisk periodontal mikrobiom. Figuren illustrerer funnene som er nevnt i avsnittet om sigarettøyking og inflammasjon.

siert med periodontitt. Derfor antas *Fusobacterium* hos røykere til å bidra til økt progresjon og alvorlighet av periodontitt.

Selv om det antas at røyking har en negativ innvirkning på subgingival mikrobiom, er de underliggende mekanismene fortsatt uklare. Røyking ser ut til å redusere resistensen til det subgingivale økosystemet i gingivitt og fremme tidlig kolonisering av Gram-negative anaerobe bakterier forbundet med periodontitt (24). Det fører til at subgingivalt mikrobiota blir mindre robust for å bevare periodontal helse. En tidlig dysbiose i oral biofilm er assosiert med røykeinduserte endringer i gen- og proteinuttrykk i virulente periodontale bakterier, som *Porphyromonas gingivalis* (25). Bakterien tilpasser seg røyking ved å endre ytre membranproteiner og virulensfaktorer, noe som fører til en oppregulert vekst og virulens av subgingival biofilm (26). I tillegg favoriseres veksten av anaerobe eller fakultativt anaerobe arter ved at oksygenmetningen går ned i periodontale lommer hos røykere (26). Endringer i subgingival mikrobiota induseres også av en modulert vertsrespons. Generering av reaktive oksygenforbindelser (ROS) kan deregulere intracellulær eliminering av vevsinvaderende periodontale bakterier, og bidra til redusert kjemotakse og fagocytose av nøytrofiler som også er forbundet med redusert eliminering av periodontale bakterier (44). Videre indikerer reduserte serum immunglobuliner for enkelte periodontale bakterier (*P. gingivalis*, *Prevotella nigrescens*, og *Camylo-*

bacter rectus) (42), at røyking fremmer dannelsen av en økologisk nisje der periodontale bakterier assosiert med periodontitt trives.

Subgingivalt mikrobiota og e-sigaretter og snus

Misbruk av e-sigaretter utsetter det subgingivale miljøet for stress gjennom eksponering av aerosoler og andre giftige forbindelser som forårsaker endringer i det periodontale miljøet og påvirker koloniseringen av komplekse heterogene mikrobielle biofilmer (27). Mye tyder på at endringer i det orale mikrobiomet blir tydeligere og oppstår tidligere ved damping av e-sigaretter enn ved sigarettøyking. Mikrobiom fra menneskespytt analysert med 16S rDNA-sekvensering viser økt mengde av periodontittassosierte bakterier hos e-sigarettmisbrukere (28). Dessuten antyder studier av det orale mikrobiomet hos ikke-røykere, tidligere og nåværende røykere som nå damper e-sigaretter, at propylenglykol og glyserol fra aerosoler har en sterkere påvirkning på det mikrobiologiske miljøet enn nikotin (28). Dannelse av biofilm er en energidrevet prosess. Glyserol er avgjørende for lipidsyntese i Gram-positive bakterier og gir energi som fremmer intercellulær vekst av opportunistiske bakterier. Effektene på bakterier og stimuleringen av virulens må kartlegges nærmere hos periodontalt friske e-sigaretbrukere i prospektive studier før konklusjoner kan trekkes.

Den giftige og patologiske virkning på subgingivalt mikrobiota varierer i henhold til kjemisk sammensetninger i ulike røykfrie to-

bakksprodukter. En in vitro-studie av Liu et al. indikerer at røykfri tobakk forstyrrer en helsebringende økologisk balanse ved å påvirke vekst og levedyktighet til periodontale bakterier (29). Den vitenskapelige dokumentasjonen av den negative effekten snus har på periodontal helse er imidlertid også begrenset og bør undersøkes nærmere i prospektive kliniske studier.

Effekten av sigarettøyking og andre nikotinpreparater på inflammasjon

Lokal inflammasjon

En periodontal lesjon er karakterisert av kronisk inflammasjon som er utløst av dannelsen av polymikrobielle biofilmer. Cytokiner, komplementsystemer, enzymer og andre mediatorer som frigjøres, fremmer ødeleggelse av vev, inkludert festetap og alveolær beinresorpsjon. Miljø og biologiske faktorer hos pasienten kan endre alvorlighetsgraden og progresjonen av periodontitt (30). Mange biomarkører, som inflammatoriske mediatorer og enzymer, og mikrobielle metabolitter finnes i orale væsker som gingivalvæske (GCF), spytt, og peri-implantat sulkusvæske (PISF) (31). Det finnes motstridende forskningsdata der røykere enten har vist økt (32) eller redusert GCF-volum (33). Nikotin induserer vasokonstriksjon og redusert gingival blødning, slik at alvorlighetsgraden av periodontal sykdom hos røykere i større grad kamufleres (34). Studier viser at røykere har en modulert inflammatorisk respons som er assosiert med hemmet nøytrofilfunksjon (35). Røykere synes å ha en lokal reduksjon av proinflammatoriske cytokiner som IL-1 β og IL-6 involvert i periodontitt (36). Dette kan endre lokale inflammatoriske prosesser og forsterke en dysfunksjonell respons på bakterielle lipopolysakkarider (LPS). Det er også observert redusert rekruttering av inflammatoriske celler til periodontale infeksjonsområder og til beinremodellering hos røykere (37). Matriksmetalloproteinaser (MMP-er), har en viktig funksjon i reguleringen av vertssresponsen i ulike faser av inflammasjonsprosesser og forringelse av ekstracellulær matriks ved periodontitt. Matriksmetalloproteinase 8 (MMP-8), er identifisert som et viktig kollagenolytisk enzym som forårsaker aktiv periodontal degenerasjon, og dermed er involvert i inflammatoriske prosesser (31). Det er rapport om varierende effekt av tobakksrøyking på nivåer av MMP-8 (30).

Systemisk inflammasjon

Røyking er en etablert risikofaktor for et stort antall sykdommer, inkludert kreft og ulike kroniske inflammatoriske tilstander som kardiovaskulære sykdommer, revmatisk artritt, obstruktiv lungesykdom og Crohns sykdom. Av den grunn har de systemiske effektene av røyking, og først og fremst sigarettøyking, blitt grundig studert, i motsetning til effekten av andre nikotinpreparater. Flere

av de systemiske effektene av sigarettøyking er potensielle risikofaktorer for periodontal helse.

Systemisk inflammasjon og sigarettøyking

Sigarettøyking induserer en gjentagende inflammatorisk respons i luftveiene som fører til kronisk aktivering av immunsystemet (Figur 4). Som nevnt ovenfor, inneholder sigarettøyk et stort antall stoffer i tillegg til nikotin som påvirker vertssresponsen via to hovedretninger; i) røyken trenger inn i vevet til lungesystemet og forårsaker en lokal inflammasjon som frigjør proinflammatoriske mediatorer i sirkulasjonen som igjen fører til en systemisk inflammasjon, ii) stoffer i røyken går direkte over fra lungene og inn i sirkulasjonen som også forårsaker en systemisk inflammasjonsrespons. Hver sigarett forårsaker en liten økning av systemisk inflammasjon, i form av økt antall hvite blodlegemer som nøytrofile granulocytter, makrofager og lymfocytter (39). Kroniske røykere har forhøyede nivåer av veletablerte inflammatoriske biomarkører, antall hvite blodlegemer, c-reaktivt protein (CRP) og fibrinogen, intercellulært adhesjonsmolekyl-1 (ICAM-1), E-selektin og høyere nivåer av proinflammatoriske cytokiner (f.eks. TNF- α , interleukin (IL)-1 α , IL-1 β , IL-5, IL-6, IL-8, IL-13), som er assosiert med nåværende og tidligere røykeeksponering (40).

Til tross for at sirkulerende leukocytter viser tegn på å bli aktivert (41), finnes det ofte redusert leukocytffunksjon hos røykere, siden langvarig røyking reduserer nivået av immunglobuliner (42). I tillegg fører røyking til omfattende genomvide endringer i DNA-metylering. Dette fører til epigenetiske endringer, som kan regulere inflammasjon (43).

Nøytrofiler

Nøytrofiler er en kritisk del av det medfødte immunforsvaret og avgjørende for vår motstandsdyktighet mot bakterieinvasjon. De er dessuten involvert i vevsødeleggelsen ved periodontitt. Aktiverte nøytrofiler genererer ROS og frigjør vevsnedbrytende proteaser og kollagenaser. Mange studier har funnet indikasjoner på en avvikende nøytrofilrespons ved periodontitt, ikke bare lokalt i det periodontale vevet, men også i sirkulerende perifere celler (44).

Sirkulerende nøytrofiler hos kroniske røykere viser tegn på aktivering med økt tilstedeværelse av adhesjonsmolekyler og frigjøring av intracellulære proteiner, for eksempel elastase og MMP-8. Noen studier har antydnet at sirkulerende nøytrofiler hos røykere er primet, noe som betyr at cellene har blitt aktivert slik at de reagerer sterkere på en annen stimuli (som bakterier i en periodontal lesjon) med økt oksidative burst, frigjøring av vevsforringende enzymer og til og med NETose (nedbrytning av det klebrige nettet på utsiden av cellene som kan fange mikrober) (45).

Oksidativt stress

Røyking kan øke systemisk oksidativt stress. Det er to faser av røyking 1) en partikkelfase (tjære) og 2) en gassdampfase (damp), som begge inneholder svært høye konsentrasjoner av ROS. Oksidativt stress er involvert i en rekke kroniske inflammatoriske sykdommer, for eksempel hjerte- og karsykdommer, revmatoid artritt og periodontitt (46). Genereringen av ROS er en viktig del av vårt forsvar mot invaderende bakterier, men det er som et dobbeltegget sverd. En overdreven frigjøring av ROS vil være skadelig for det omkringliggende vevet.

I tillegg til økning i systemisk oksidativt stress, kan røyking føre til økt frigjøring av ROS i periodontiet via en forhåndsaktivering av sirkulerende leukocytter, primært nøytrofiler (47).

E-sigaretter og snus

Bruk av e-sigaretter kan være skadelig ved at det forårsaker inflammasjon og økt oksidativt stress i luftveiene, men i mindre grad enn ved tobakksigaretter (48). Hvorvidt disse systemiske effektene påvirker periodontal helse er mangelfullt belyst. E-sigaretter er en relativt ny måte å innta nikotin på, og mer forskning er nødvendig for å avklare effektene på kroppen generelt og på periodontium spesielt (49).

Snus ser ut til å ha mer begrensede effekter på generell helse sammenlignet med sigarettøyking. Epidemiologiske studier har vist at snusbrukere har større risiko for hjerte- og karsykdommer, inkludert høyt blodtrykk (1), og økt risiko for visse typer kreft (50). Sammenhengen mellom snus og medisinske sykdommer er ikke klarlagt, men både tobakkryk og røykfri tobakk inneholder flere kreftfremkallende stoffer.

Effekten av sigarettøyking på periodontal behandling

Informasjon om effekten av snus og e-sigaretttøyking på periodontal behandling er fram til nå svært utilstrekkelig. Dette i motsetning til den klare informasjonen fra ulike kliniske studier som har rapportert om en entydig negativ effekt av sigarettøyking på ikke-kirurgisk og kirurgisk periodontal terapi.

Ikke-kirurgisk behandling

Med unntak av at røykere blir anbefalt å slutte med tobakk, så brukes de samme prosedyrene ved behandling av periodontitt hos røykere og ikke-røykere. Ikke-kirurgisk behandling med mekanisk fjerning av plakk anses som standard behandling, selv om det er dokumentert mindre vellykket terapeutisk resultat hos røykere (51,52). En rekke kliniske studier i Sverige på 1980- og 1990-tallet initierte systematiske undersøkelser for å kartlegge effekten av røyking på periodontal behandling. Disse banet vei for prospektive studier som gjorde statistiske analyser på individnivå der gjennomsnittsverdier av lommedybde (PD), blødning ved sondering (BoP),

plakkindeks og bakterienivåer assosiert med periodontitt ble sammenlignet hos røykere og ikke-røykere etter ikke-kirurgisk behandling. En metaanalyse har vist at ikke-kirurgisk behandling av røykere gir i gjennomsnittlig 0,1 mm redusert lommedybde sammenlignet med ikke røykere, og ved PD>5 mm, 0,4 mm. Det ble ikke dokumentert signifikante forskjeller på kliniske festnivåer (CAL) (51). Selv om disse forskjellene virker små, er PD-reduksjon hos røykere av klinisk relevans. Prospektive studier som rapporterer flatespesifikke resultater bekrefter også nedsatt effekt hos røykere etter ikke-kirurgisk behandling, spesielt på flater med plakk, dype periodontale lommer og ved flerrotede tenner. Sannsynligheten for at en 6 mm periodontal lomme skal lukkes (≤ 4 mm) er anslått til 51 % for enkeltrotede tenner og 31 % for flerrotede tenner hos røykere sammenlignet med henholdsvis 76 % og 57 %, for ikke-røykere. Tilsvarende estimat for 7 mm lommer var 25 % og 12 % hos røykere og 50 % og 30 % hos ikke-røykere (53).

Kirurgisk behandling

Periodontal kirurgi tar sikte på å oppnå lommelukkning og gjenopprette periodontal helse. Røykere kan være kandidater til periodontal kirurgi, selv om en metaanalyse viser 0,4 mm mindre reduksjon av PD hos røykere etter kirurgisk behandling sammenlignet med ikke-røykere (54). Etter lappoperasjoner økte det periodontale festet ved furkasjonsinvolvement grad I og II med bare 50 % hos røykere sammenlignet med ikke-røykere. En prospektiv kohortstudie evaluerte resultatene av ikke-kirurgisk og kirurgisk behandling hos 40 røykere og 40 ikke-røykere (55). Både røykere og ikke-røykere responderte på behandlingen med en reduksjon av antall infiserte lommer (PD ≥ 5 mm med BoP), men risikoen for vedvarende infiserte lommer var høyere hos røykere sammenlignet med ikke-røykere (ujustert «odds ratio» (OR) = 2,01, justert OR = 1,90). Videre synes røyking å svekke periodontal sårtilheling på en doseavhengig måte (Figur 5) med en negativ festegevinst etter periodontal regenerasjon på omlag 2,1 mm (56).

Periodontal støttebehandling

Røykere som mottar regelmessig periodontal støttebehandling har høyere tann- og beintap og mindre PD-reduksjon og CAL-gevinst sammenlignet med ikke-røykere (57,58). De fleste pasienter med tilbakefall av periodontitt er røykere og storøyking er en risikofaktor for sykdomsprogresjon under periodontal støttebehandling (49). En oppfølgingsstudie rapporterte at røyking gir høyere risiko for vedvarende infiserte lommer (PD ≥ 5 mm med BoP) etter 12 måneder med periodontal støttebehandling (OR = 2,78 (58)). Effekten ble mer fremtredende ved enkeltrotede tenner i overkjeven (OR = 5,08), noe som indikerer at røyking har en lokal effekt på perio-



Figur 5. Svekket sårtilheling hos sigarettøyker. Nekrose av periodontal lapp etter periodontal kirurgi hos en storøyker.

dontal tilheling. Generelt er resultatet etter periodontal behandling forbundet med røykedose, og røykeslutt kan forbedre behandlingsresponsen og redusere risikoen for tilbakefall av aktiv sykdom under periodontal støttebehandling (59).

Effekten av røykeslutt på periodontitt

Informasjon om effekten av røykeslutt på periodontittforekomst, progresjon og respons på behandling er begrenset. En nylig systematisk oversiktsartikkel med metaanalyse av prospektive longitudinelle observasjons- og intervensjonsstudier konkluderte med at røykeslutt reduserte risikoen for utvikling av periodontitt og progresjon av sykdommen, og forbedret resultat etter ikke-kirurgisk behandling (12). Videre finnes det evidens for at intervensjoner for røykeslutt og diabeteskontroll er effektive, noe som fører til behov for atferdsstøtte ved periodontal behandling (60). I de siste kliniske praktiske retningslinjene publisert av Den europeiske periodontiforeningen (EPF) anbefales det sterkt å gjennomføre tiltak for å oppnå røykeslutt som en del av den periodontale behandlingen (61). Epidemiologiske studier har vist en positiv effekt av røykeslutt på CAL og radiografisk beintap (62,63). En positiv effekt kan identifiseres så tidlig som 6 år etter røykeslutt hos unge personer. En annen studie har antydnet at det kan ta 11 år for tidligere røykere å oppnå samme risiko for å utvikle periodontitt som personer som aldri har røykt (14).

En retrospektiv studie undersøkte den doseavhengige effekten av røyking og effekter av røykeslutt på periodontittrelatert tanntap hos langtidsobserverte pasienter (59). For å evaluere effekten av røykevaner på tanntap, ble det inkluderte utvalget på 258 pasienter delt inn i følgende fire grupper: 1. Personer som aldri har røykt; 2. Tidligere røykere; 3. Aktuelle moderate røykere (<10 sigaretter/dag); 4. Aktuelle storøykere (<10 sigaretter/dag). Antall år siden

røykeslutt ble registrert for pasienter, som var tidligere røykere (gruppe 2) og for pasienter i gruppe 3 og 4, som sluttet å røyke i oppfølgingsperioden. Totalt gikk 264 tenner tapt på grunn av periodontitt i observasjonsperioden, som spente fra 10-47 år. Tennene som gikk tapt på grunn av periodontitt tilsvarte et tanntap på 0,03, 0,05, 0,08 og 0,11 årlig respektivt for personer som aldri hadde røykt, tidligere røykere, aktuelle moderate røykere og aktuelle storøykere. Både tidligere storøykere og moderate røykere måtte ha en røykesluttperiode på ca. 15 år for å oppnå tilsvarende årlig tanntap som de som aldri hadde røykt.

Etter røykeslutt ser det ut til at tobakksprodukter raskt blir eliminert fra organismen. De negative systemiske effektene av røyking på inflammasjon kan imidlertid vare i måneder eller år, noe som indikerer at de skadelige effektene på hjerte- og karsykdommer og kreft kan observeres selv 20 år etter røykeslutt (64). Økningen i proinflammatoriske markører og i enkelte antigenivåer kan skyldes seinskader på blodårer og lunger, som i årevis etter røykeslutt fortsetter å produsere inflammatoriske molekyler (65). Etter å ha sluttet å røyke, ble CRP- og nøytrofiler fortsatt forhøyet etter henholdsvis 10 og 20 år. Antigenet for vevsplasminogenaktivator, en indikator på endotelial dysfunksjon, forholdt seg høyt i 5 år med fullstendig normalisering etter 20 år (66).

Effekten av røykeslutt på periodontal behandling

Tilleggseffekten av røykeslutt på utfallet av periodontal behandling, ble indirekte undersøkt i to enarmede studier der det ble utført ikke-kirurgisk periodontal behandling og røykesluttintervensjon på alle pasientene (67,68). Etter henholdsvis 6- og 24-måneders oppfølging, ble det observert forbedringer av periodontale parametere i form av økt PD-reduksjon (67,68) og redusert klinisk festetap (68) hos tidligere røykere, sammenlignet med røykere. Kort sagt, det virker rimelig å konkludere med at man kan forvente en moderat positiv tilleggseffekt av røykeslutt på resultatet av periodontal behandling. Dette understøttes av en annen nylig publisert systematisk oversiktsartikkel som konkluderte med at røykeslutt kan forbedre behandlingsresultatene etter ikke-kirurgisk periodontal behandling i løpet av de første 12 månedene etter røykeslutt (12).

Konklusjoner

Tobakksrøyking fører til økt systemisk inflammasjon som bidrar til de skadelige effektene av røyking på periodontalt vev. Inflammatoriske biomarkører og mikrobielle metabolitter i oral vevsvæske reflekterer inflammatoriske prosesser som fører til økt vevsødeleggelse og mottakelighet for periodontitt. Klinisk induserer nikotin vasokonstriksjon som kamuflerer periodontal inflammasjon og periodontal sykdomsprogresjon. Effekten av e-sigaretter og snus er mindre un-

dersøkt, men ser ut til å ha en negativ systemisk inflammatorisk påvirkning, om enn mindre enn ved sigarettøyking. Både sigarettøyking og forbruk/misbruk av snus og e-sigaretter, induserer en direkte effekt på biofilmdannelse og modning, i tillegg til de indirekte systemiske og lokale effektene generert av vertens immunrespons.

Selv om det er dokumentert redusert resultat etter periodontal behandling hos røykere, benyttes de samme behandlingsprosedyre-

ne hos røykere og ikke-røykere. Tiltak for å slutte å røyke må være en del av en periodontal behandlingsprotokoll hos røykere. Røykfrie tobakksprodukter som e-sigaretter og snus bør ikke innføres som nikotinerstatninger for røykeslutt, fordi den potente overføringen av nikotin fra disse produktene kan øke risikoen for å forbli nikotinavhengig og føre til langvarig misbruk av røykfrie tobakksprodukter.

REFERANSER

- Clarke E, Thompson K, Weaver S, Thompson J, O'Connell G. Snus: et overbevisende skadereduksjonsalternativ til sigaretter. *Harm Reduct J*. 2019;16(1):62.
- https://www.who.int/tobacco/surveillance/policy/country_profile/ (read 20.06.2021)
- Solecki S, Adegite E, Turchi R. Clearing the air: adolescent smoking trends. *Curr Opin Pediatr*. 2019;31(5):670-674.
- Danielsson M, Lammi A, Siitonen S, Ollgren J, Pykkänen L, Vasankari T. Alarming development of dual snus and cigarette usage among young Finnish males. *BMC Public Health*. 2019;11;19(1):1249.
- Ollila H, Ruokolainen O, Sandström P. Nuuska Suomessa ja muissa Pohjoismaissa. *TUTKIMUKSESTA TIIVISTI 11/2021, THL*
- <https://www.folkhalsomyndigheten.se/folkhalsorapportering-statistik/tolkad-rapportering/folkhalsans-utveckling/resultat/levnadsvanor/tobaksrokning-daglig/> (read 20.06.2021)
- <https://www.helsedirektoratet.no/tema/tobakk-royk-og-snus/statistikk-om-roykning-bruk-av-snus-og-e-sigaretter> (read 20.06.2021)
- <https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2020/Danskernes-rygevaner-2019/Danskernes-rygevaner-del-1.ashx?la=da&hash=F4301A639FD3980FF56B1CA40E38701E26300064> (read 20.06.2021)
- Kinnunen JM, Pere L, Raisamo S, Katainen A, Myöhänen A, Lahti L, Ahtinen S, Ollila H, Lindfor P, Rimpelä A. Nuorten terveystapatutkimus 2019 Nuorten tupakkatutteidien ja päihteidien käyttö sekä rahapelaaminen SOSIAALI- JA TERVEYSMINISTERIÖN RAPORTEJA JA MUISTIOITA 2019:56
- Offenbacher S, Weathers DR. Effects of smokeless tobacco on the periodontal, mucosal and caries status of adolescent males. *J Oral Pathol*. 1985;14(2):169-81.
- Kumar PS. Interventions to prevent periodontal disease in tobacco-, alcohol-, and drug-dependent individuals. *Periodontol* 2000. 2020;84(1):84-101.
- Leite FRM, Nascimento GG, Baake S, Pedersen LD, Scheutz F, López R. Impact of Smoking Cessation on Periodontitis: A Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Longitudinal Observational and Interventional Studies. *Nicotine Tob Res*. 2019;21(12):1600-1608.
- Jan Bergstrom. Smoking rate and periodontal disease prevalence: 40-year trends in Sweden 1970-2010. *J Clin Periodontol*. 2014;41(10):952-957.
- Tomar SL, Asma S. Smoking-attributable periodontitis in the United States: findings from NHANES III. National Health and Nutrition Examination Survey. *J Periodontol*. 2000;71(5):743-51.
- Borgerding M, Klus H. Analysis of complex mixtures--cigarette smoke. *Exp Toxicol Pathol*. 2005; 57. Suppl 1:43-73.
- Holliday R, Chaffee BW, Jakubovics NS, Kist R, Preshaw PM. Electronic Cigarettes and Oral Health. *J Dent Res*. 202; 25:220345211002116. doi: 10.1177/00220345211002116. Epub ahead of print.
- Kumar PS, Clark P, Brinkman MC, Saxena D. Novel Nicotine Delivery Systems. *Adv Dent Res*. 2019;30(1):11-15.
- Lee PN. The effect on health of switching from cigarettes to snus - a review. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2013; 66(1):1-5
- Shchipkova AY, Nagaraja HN, Kumar PS. Subgingival microbial profiles of smokers with periodontitis. *J Dent Res* 2010;89:1247-1253.
- van Winkelhoff AJ, Bosch-Tijhof CJ, Winkel EG, van der Reijden WA. Smoking affects the subgingival microflora in periodontitis. *J Periodontol*. 2001;72(5):666-71.
- Delima SL, McBride RK, Preshaw PM, Heasman PA, Kumar PS. Response of subgingival bacteria to smoking cessation. *J Clin Microbiol*. 2010;48(7):2344-9.
- Moon JH, Lee JH, Lee JY. Subgingival microbiome in smokers and non-smokers in Korean chronic periodontitis patients. *Mol Oral Microbiol*. 2015;30(2):227-41.
- Bizzarro S, Loos BG, Laine ML, Crielaard W, Zaura E. Subgingival microbiome in smokers and non-smokers in periodontitis: an exploratory study using traditional targeted techniques and a next-generation sequencing. *J Clin Periodontol*. 2013;40(5):483-92.
- Joshi V, Matthews C, Aspiras M, de Jager M, Ward M, Kumar P. Smoking decreases structural and functional resilience in the subgingival ecosystem. *J Clin Periodontol*. 2014;41(11):1037-47.
- Bagaitkar J, Daep CA, Patel CK, Renaud DE, Demuth DR, Scott DA. Tobacco smoke augments Porphyromonas gingivalis-Streptococcus gordonii biofilm formation. *PLoS One*. 2011;6(11):e27386.
- Jiang Y, Zhou X, Cheng L, Li M. The Impact of Smoking on Subgingival Microflora: From Periodontal Health to Disease. *Front Microbiol*. 2020; 29(11):66.
- Ganesan SM, Dabdoub SM, Nagaraja HN, Scott ML, Pamulapati S, Berman ML, Shields PG, Wewers ME, Kumar PS. Adverse effects of electronic cigarettes on the disease-naïve oral microbiome. *Sci Adv*. 2020;6(22): eaaz0108
- Pushalkar S, Paul B, Li Q, Yang J, Vasconcelos R, Makwana S, González JM, Shah S, Xie C, Janal MN, Queiroz E, Bederoff M, Leinwand J, Solarewicz J, Xu F, Aboseria E, Guo Y, Aguillo D, Gomez C, Kamer A, Shelley D, Aphinyanaphongs Y, Barber C, Gordon T, Corby P, Li X, Saxena D. Electronic Cigarette Aerosol Modulates the Oral Microbiome and Increases Risk of Infection. *iScience*. 2020;23(3):100884.
- Liu M, Jin J, Pan H, Feng J, Cerniglia CE, Yang M, Chen H. Effect of smokeless tobacco products on human oral bacteria growth and viability. *Anaerobe*. 2016; 42:152-161.
- Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17038.
- Sorsa T, Tervahartiala T, Leppilahti J, Hernandez M, Gamonal J, Tuomainen AM, Lauhio A, Pussinen PJ, Mäntylä P. Collagenase-2 (MMP-8) as a point-of-care biomarker in periodontitis and cardiovascular diseases. Therapeutic response to non-antimicrobial properties of tetracyclines. *Pharmacol Res*. 2011;63(2):108-13.
- Ustün K, Alptekin NO. The effect of tobacco smoking on gingival crevicular fluid volume. *Eur J Dent*. 2007;1(4):236-9.
- Morozumi T, Kubota T, Sato T, Okuda K, Yoshie H. Smoking cessation increases gingival blood flow and gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol*. 2004;31(4):267-72.
- Hayman L, Steffen MJ, Stevens J, Badger E, Temprow P, Fuller B, McGuire A, Al-Sabbagh M, Thomas MV, Ebersole JL. Smoking and periodontal disease: discrimination of antibody responses to pathogenic and commensal oral bacteria. *Clin Exp Immunol*. 2011;164(1):118-26.
- Güntsch A, Erler M, Preshaw PM, Sigusch BW, Klingner G, Glockmann E. Effect of smoking on crevicular polymorphonuclear neutrophil function in periodontally healthy subjects. *J Periodontol Res*. 2006;41(3):184-8.
- Tymkiw KD, Thunell DH, Johnson GK, Joly S, Burnell KK, Cavanaugh JE, Brogden KA, Guthmiller JM. Influence of smoking on gingival crevicular fluid cytokines in severe chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2011;38(3):219-28.
- Kashiwagi Y, Yanagita M, Kojima Y, Shimabukuro Y, Murakami S. Nicotine up-regulates IL-8 expression in human gingival epithelial cells following stimulation with IL-1β or P. gingivalis lipopolysaccharide via nicotinic acetylcholine receptor signalling. *Arch Oral Biol*. 2012;57(5):483-90.
- Heikkinen AM, Mäntylä P, Leppilahti J, Rathnayake N, Meurman J, Sorsa T. Oral Fluid Biomarkers in Smoking Periodontitis Patients and Systemic Inflammation. (2015). InTech, book chapter.
- van der Vaart H, Postma DS, Timens W, ten Hacken NH. Acute effects of cigarette smoke on inflammation and oxidative stress: a review. *Thorax*. 2004;59(8):713-21.
- Fröhlich M, Sund M, Löwel H, Imhof A, Hoffmeister A, Koenig W. Independent association of various smoking characteristics with markers of systemic inflammation in men. Results from a representative sample of the general population (MONICA Augsburg Survey 1994/95). *Eur Heart J*. 2003;24(14):1365-72

41. Arnson Y, Shoenfeld Y, Amital H. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. *J. Autoimmun.* 2010;34:J258–265.
42. Kawada T. Smoking-induced leukocytosis can persist after cessation of smoking. *Arch Med Res.* 2004;35(3):246–50.
43. Zeilinger S, Kühnel B, Klopp N, Baurecht H, Kleinschmidt A, Gieger C, Weidinger S, Lattka E, Adamski J, Peters A, Strauch K, Waldenberger M, Illig T. Tobacco smoking leads to extensive genome-wide changes in DNA methylation. *PLoS One.* 2013;8(5):e63812.
44. Matthews JB, Wright HJ, Roberts A, Ling-Mountford N, Cooper PR, Chapple IL. Neutrophil hyper-responsiveness in periodontitis. *J Dent Res.* 2007;86(8):718–22.
45. Scott DA, Krauss J. Neutrophils in periodontal inflammation. *Front Oral Biol.* 2012;15:56–83.
46. Sczepanik FSC, Grossi ML, Casati M, Goldberg M, Glogauer M, Fine N, Tenenbaum HC. Periodontitis is an inflammatory disease of oxidative stress: We should treat it that way. *Periodontol* 2000. 2020;84(1):45–68.
47. Batainha HAP, Rosa Neto JC, Krüger K. Inflammatory features of obesity and smoke exposure and the immunologic effects of exercise. *Exerc Immunol Rev.* 2019;25:96–111
48. Merez-Sadowska A, Sitarek P, Zielinska-Blizniewska H, Malinowska K, Zajdel K, Zakonnik L, Zajdel R. A Summary of In Vitro and In Vivo Studies Evaluating the Impact of E-Cigarette Exposure on Living Organisms and the Environment. *Int J Mol Sci.* 2020;21(2):652.
49. Figueredo CA, Abdelhay N, Figueredo CM, Catunda R, Gibson MP. The impact of vaping on periodontitis: A systematic review. *Clin Exp Dent Res.* 2020 Dec 4. doi: 10.1002/cre2.360. Epub ahead of print.
50. Sanner T, Grimsrud TK. Nicotine: Carcinogenicity and Effects on Response to Cancer Treatment - A Review. *Front Oncol.* 2015;3(5):196.
51. Johnson GK, Hill M. Cigarette smoking and the periodontal patient. *J Periodontol.* 2004;75(2):196–209.
52. Chang Y, Woo HG, Lee JS, Song TJ. Better oral hygiene is associated with lower risk of stroke. *J Periodontol.* 2021;92(1):87–94.
53. Tomasi C, Leyland AH, Wennström JL. Factors influencing the outcome of non-surgical periodontal treatment: a multilevel approach. *J Clin Periodontol.* 2007;34(8):682–90.
54. Kotsakis GA, Javed F, Hinrichs JE, Karoussis IK, Romanos GE. Impact of cigarette smoking on clinical outcomes of periodontal flap surgical procedures: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol.* 2015;86(2):254–63.
55. Bunæs DF, Lie SA, Enersen M, Aastrøm AN, Mustafa K, Leknes KN. Site-specific treatment outcome in smokers following non-surgical and surgical periodontal therapy. *J Clin Periodontol.* 2015;42(10):933–42.
56. Patel RA, Wilson RF, Palmer RM. The effect of smoking on periodontal bone regeneration: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol.* 2012;83(2):143–55.
57. Matuliene G, Pjetursson BE, Salvi GE, Schmidlin K, Brägger U, Zwahlen M, Lang NP. Influence of residual pockets on progression of periodontitis and tooth loss: results after 11 years of maintenance. *J Clin Periodontol.* 2008;35(8):685–95.
58. Bunæs DF, Lie SA, Åstrøm AN, Mustafa K, Leknes KN. Site-specific treatment outcome in smokers following 12 months of supportive periodontal therapy. *J Clin Periodontol.* 2016;43(12):1086–1093.
59. Ravidà A, Troiano G, Qazi M, Saleh MHA, Saleh I, Borgnakke WS, Wang HL. Dose-dependent effect of smoking and smoking cessation on periodontitis-related tooth loss during 10 - 47 years periodontal maintenance-A retrospective study in compliant cohort. *J Clin Periodontol.* 2020;47(9):1132–1143.
60. Ramseier C, Woelber JP, Kitzmann J, Detzen L, Maria Carra MC 5, Bouchard P. Impact of risk factor control interventions for smoking cessation and promotion of healthy lifestyles in patients with periodontitis: A systematic review. *J Clin Periodontol* 2020; 47(Suppl 22):90–106.
61. Sanz M, Herrera D, Kebschull M, Chapple I, Jepsen S, Beglundh T, Sculean A, Tonetti MS; EFP Workshop Participants and Methodological Consultants. Treatment of stage I-III periodontitis-The EFP S3 level clinical practice guideline. *J Clin Periodontol.* 2020;47 Suppl 22(Suppl 22):4–60.
62. Jansson L, Lavstedt S. Influence of smoking on marginal bone loss and tooth loss—a prospective study over 20 years. *J Clin Periodontol.* 2002;29(8):750–6.
63. Thomson WM, Broadbent JM, Welch D, Beck JD, Poulton R. Cigarette smoking and periodontal disease among 32-year-olds: a prospective study of a representative birth cohort. *J Clin Periodontol.* 2007;34(10):828–34.
64. Reid A, de Klerk NH, Ambrosini GL, Berry G, Musk AW. The risk of lung cancer with increasing time since ceasing exposure to asbestos and quitting smoking. *Occup Environ Med.* 2006;63(8):509–12.
65. Wannamethee SG, Lowe GD, Shaper AG, Rumley A, Lennon L, Whincup PH. Associations between cigarette smoking, pipe/cigar smoking, and smoking cessation, and haemostatic and inflammatory markers for cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2005;26(17):1765–73.
66. Lowe GD, Yarnell JW, Rumley A, Bainton D, Sweetnam PM. C-reactive protein, fibrin D-dimer, and incident ischemic heart disease in the Speedwell study: are inflammation and fibrin turnover linked in pathogenesis? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21(4):603–10.
67. Preshaw PM, Heasman L, Stacey F, Steen N, McCracken GI, Heasman PA. The effect of quitting smoking on chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2005;32(8):869–79.
68. Rosa EF, Corraini P, Inoue G, Gomes EF, Guglielmetti MR, Sanda SR, Lotufo JP, Romito GA, Pannuti CM. Effect of smoking cessation on non-surgical periodontal therapy: results after 24 months. *J Clin Periodontol.* 2014;41(12):1145–53.

ENGLISH SUMMARY

Heikkinen AM, Leknes KN, Gustafsson A, Damgaard C, Bunæs D.

Influence of tobacco products on periodontal health and outcome of periodontal therapy

Nor Tannlegeforen Tid. 2022; 132: 130–8.

Between 15-25% of Nordic population are daily users of nicotine in form of cigarettes, e-cigarettes, or snus. Despite surprisingly limited documentation on the effect of smoking cessation on periodontitis, extensive research has documented negative effects of cigarette smoking on periodontal health and outcomes of periodontal therapy. Smokers have more periodontitis, more severe periodontal attachment loss and impaired outcomes of periodontal therapy than non-smokers. The key underlying mechanism in smokers is the host inflammatory response and its interaction with a dysbiotic bi-

ofilm in the periodontal pockets, leading to more severe attachment loss. Snus and e-cigarettes also induce periodontal environmental alterations, however, a negative effect on periodontitis is not well documented. This review presents the current understanding of the influence of cigarette smoking, e-cigarette vaping and snus on periodontitis. The biological links between cigarette smoking and periodontitis, and the extent to which smoking affects periodontal therapy are presented. In addition, associative mechanisms from snus and e-cigarettes on periodontal tissues are discussed.