

Eksamen i parodontologi - Eksamen i parodontologi



BSc + MSc Odontologi

13 juni 2016

Planlagt: 09:00 - 13:00

Eksamensnr: 59

Plads: E03-026

Side 1 af 11

**Essayopgave**

***Marginal parodontitis er en inflammatorisk sygdom, hvor interaktion mellem parodontale bakterier og immunsystemet er afgørende for sygdomsudviklingen. Der ønskes en redegørelse for, hvorledes de involverede mekanismer kan medføre nedbrydning af de parodontale væv.***

Marginal parodontitis er en multifaktoriel inflammatorisk sygdom, der er bakteriel induceret. Under sunde forhold vil den bakterielle sammensætning og mundhulen leve i en form for symbiose. Ved forskydning af den mikrobielle sammensætning vil der opstå en dysbiose mellem mikroorganismene og værten, og sammensætningen af mikroorganismer vil forskydes i en mere patogen retning. Dette vil medføre tab af det parodontale fæste og vil i sidste ende, hvis der ikke behandles, medføre tandtab. Nedbrydningen af det parodontale væv sker via en direkte vej og en indirekte vej. Den direkte nedbrydning sker grundet mikroorganismernes evne til at destruere vævet hos værten. Den indirekte vej til vævsnedbrydning sker grundet værtens immunrespons. Det er den indirekte vej der anses for at være den meste betydningsfulde når det kommer til nedbrydning af parodontalt væv.

Jeg vil i nedenstående besvarelse beskrive den mikrobielle sammensætning og hvilke egenskaber mikroorganismene har, der kan medføre en parodontal nedbrydning. Herefter vil jeg beskrive det immunologiske respons fra værten der fører til det største tab af fæste.

**Det mikrobiologiske aspekt ved nedbrydning af parodontale væv. Den direkte vævsnedbrydning:**

Den udløsende faktor til tab af parodontalt fæste vil være tilstedeværelse af mikroorganismer. Disse mikroorganismer har evne til at danne en plak der begunstiger mikroorganismene selv, men også kan fremprovokere et immunologisk respons. Den initiale plak dannes ved at mikroorganismer binder til pelliclen der findes på tanden. Disse mikroorganismer betegnes **first colonizers**, disse bakterier binder til pelliclen vil **reversible Van der Waals bindinger, samt receptorer**. De første bakterier der koloniserer tandoverfladen, udtrykker receptorer på overfladen, hvortil andre bakterier, **late colonizers**, kan binde. På denne måde dannes en biofil der bliver tykkere og anaerob og derved favoriserer nogle af de patogener vi i dag kender ved marginal parodontitis.

De bakterier der findes i mundhulen besidder en række virulensfaktorer der er nødvendige for overlevelse, men også er med til at inducere en immunologisk respons, samt at nedbryde de parodontale væv. De kendte virulensfaktorer er som følgende:

- Kolonisation: Eksempler på dette er bakterier der har f.eks. kapsel, pili og flageller.
- Multiplikation: Her ses bakteriernes evne til at omsætte makromolekyler. Dette kan både være næringsstoffer fra saliva, men også proteiner fra pocheksudatet. Bakterier kan desuden syntetisere makromolekyler, der både fungerer som næring for bakterierne, men også binder plakken mere sammen (kan modstå mekaniske påvirkninger) og gør den mere uigennemtrængelig for f.eks antibiotika.
- Invasion af værten: Nogle bakterier har evne til at indvadere vætens. Dette kan gøres via dannelse af lipase (f.eks. *P. gingivalis*) eller binding til eller omarrangering af værtscelle aktin.
- Unddragelse af værtsforsvaret: Bakterier med kapsel har evne til at unddrage det værtsforsvar der sættes ind mod mikroorganismene. Desuden besidder nogle bakterier immunoglobulin proteaser og nogle kan inhibere komplementfaktorer. Nogle bakterier kan udskille et exotoxin kaldet leukotoxin der kan dræbe værtens leukocytter. Et eksempel på en bakterier med leukotoxin er *A. a.*
- Destruktion af værten: Bakterier kan nedbryde vævet hos værten direkte. Dette gøres ved exotoksiner som den førnævnte leukotoxin, epithelialtoxin og fibroblastinhibitorer. Endotoxiner som LPS kan ligeledes føre til vævsdestruktion, samt aktivere immunresponsen. Bakterierne kan desuden udskille forskellige enzymer som gingipain, kollagenase og hyaluronidase, der nedbryder forskellige komponenter i vævet. Tilsidst kan nævnes cytotoxiske metabolitter. Disse kan være indol, ammoniak, H<sub>2</sub>S og lavmolekylære organiske syrer, der ligeledes nedbryder vævskomponenter.

De mikroorganismer der kan findes i mundhulen og disponere for marginal parodontitis er blevet beskrevet af Socransky. Her inddeles bakterierne i komplekser. I det gule kompleks ses de normale orale streptokokker som *S. mitis*, *S. oralis*, *S. sanguis* mfl. Bakterierne i dette kompleks er primært Gram positive streptokokker og besidder evnen til kolonisering af tandoverfladen, samt multiplikation. Disse bakterier har også evne til *quorum sensing*, hvormed bakterierne kan kommunikere og udveksle genmateriale. Herefter følger det violette og grønne kompleks. Det orange kompleks beskriver en gruppe bakterier der optræder ved sygeforhold, gingivitis. Disse bakterier omfatter blandt andet *Prevotella* arter som *P. intermedia* og *P. nigrescens*. Herudover den fusiforme bakterier *F. nucleatum* og også *C. rectus*. Det røde kompleks beskriver den gruppe bakterier man ser ved af Marginal Parodontitis (MP). Disse bakterier er Gram negative anaerobe bakterier og besidder flere virulensfaktorer. Bakterierne her er *P. gingivalis* der blandt andet har vævsdestruerende evner som udskillelse af enzymet gingipain, og også cytotoxiske metabolitter som indol og lavmolekylære organiske syrer. I det røde kompleks ses desuden *T. forsythia* og *T. denticola*.

**Det inflammatoriske aspekt ved nedbrydning af parodontale væv. Den indirekte vævsnedbrydning:**

Som tidligere nævnt vil den største vævsdestruktion ske grundet det immunrespons der opstår under tilstedeværelsen af mikroorganismene. Immunresponsen består af to systemer, det innate og det adaptive immunrespons. Ude i vævet vil der selv ved sunde forhold ses andele af de neutrofile granulocytter (PMN). Disse fagocyterende celler vil konstant migrere over epitelet til pochen og fungerer som et *first line of defence*. En anden del af det allerede tilstedeværende værtsforsvar vil være pocheeksudatet, der både fungerer som mekanisk skylning og fortykning af bakterierne i pochen, men også indeholder immunoglobiner og komplementfaktorer. Via den alternative vej vil komplementfaktorer binde til patogener spontant og der vil via en kaskade opstå C3-konvertase. C3-konvertase vil omdanne C3 til C3a og C3b. C3b vil sammen med flere forskellige komplementfaktorer danne et såkaldt MAC-kompleks der vil ødeægge cellevæggen i bakterierne og dermed dræbe bakterien. C3a vil sammen med C4a og C5a fremkalde et inflammationsrespons med rekruttering af fagocyterende celler som PMN, opsonisering af makrofager og øge blodtilstrømningen til området.

Den vævsnedbrydning der er induceret af værtens selv har til formål at beskytte vævet, samt at fjerne den årsag der er til ophobning af mikroorganismene. Formålet med nedbrydningen er at erstatte hårde og dårligt-vaskulariserede væv, med væv der er meget vaskulariseret således at leukocytter hurtigt rekrutteres til det inficerede område. Der findes i alt fem veje til nedbrydning af vævet, hvoraf de fire beskriver nedbrydning af bindevæv mens den sidste er nedbrydning af knogle.

MMP er en gruppe af matrix metalloproteinaser der er i stand til at nedbryde alle komponenter af bindevævet. MMP kan udskilles af næsten alle slags celler. Ved normale forhold kontrolleres MMP via TIMP (tissue inhibitory matrix metalloproteinase), men ved syge forhold vil MMP-niveauet overstige TIMP og der vil ske vævsnedbrydning. Når patogener er tilstede vil de udtrykke såkaldte PAMPs på deres overflade, disse er egentlig bare sekvenser der kan genkendes af værtens celler, som LPS i cellevæggen hos gram negative bakterier. Disse genkendes af TLR (toll-like receptors) der sidder på makrofagerne. Ved denne binding stimuleres makrofagen til udskillelse af MMP, men samtidig vil makrofagen syntetisere og udskille proinflammatoriske cytokiner der blandt andet påvirker fibroblasten til ligeledes at udskille MP. Fibroblasten kan altså både danne men også nedbryde kollagen(vej 1). Makrofagen udskiller også PGE2 der vil føre til vasodilation i området og permeabiliteten i karrerne vil desuden øges således at endnu flere inflammationsceller kan migrere fra blod over i vævet. I endotelet vil der grundet cytokinpåvirkning ske opregulering af adhæsionsmolekylerne ICAM-1 og ELAM-1, som blandt andet vil rekruttere PMN celler over i blodet.

En anden vej til nedbrydning af bindvæv er omdannelsen af plasminogen til plasmin. Plasmin vil binde til glukoproteiner på overfladen og derved spalte fibrin og fibronectin (vej 2).

Den store andel af PMN der rekrutteres til vævet ved inflammationsresponsen har også vævsnedbrydende egenskaber. PMN kan syntetisere leukocyt elastase og Kathepsin G, der nedbryder kollagen IV, laminin og fibronectin, men ikke interstitielle kollagener (vej 3). PMN og makrofager har som tidligere nævnt fagocytiserende evner. Mikroorganismer fagocyteres og nedbrydes i lysosomer hos disse celler. Dette fører til udskillelse af reaktive frie iltholdige radikaler, samt mere en 40 forskellige enzymer blandt andet MMP8. Sker dette i de parodontale væv vil det føre til vævsnedbrydning (vej 4).

MP er betegnet som en inflammationstilstand der medfører fæstetab, herunder også tab af knogle. Makrofagerne udskiller proinflammatoriske cytokiner som TNF-alfa og IL-1. Disse cytokiner påvirker osteoblaster, knoglemarvsceller og aktiverede t-lymfocytter til udskillelse af et cytokin i TNF-familien betegnet RANKL. RANKL kan binde til receptoren RANK der sidder på osteoprogenitorcellen. Ved binding sker der en aktivering og en uddifferentiering til en aktiv osteoklast der kan nedbryde knogle. Denne uddifferentiering kan reguleres af osteoprotegerin, der ved binding til netop RANK kan inhibere denne uddifferentiering. Den cytokinpåvirkede osteoblast menes desuden at kunne opløse osteoid der ligger over den mineraliserede knogle, ligesom det menes at kathepsin K opløser kollagen i knogle (vej 5).

Det adaptive immunforsvar aktiveres af antigenpræsenterende celler (APC) som makrofager, langerhansceller og dendritceller. APC optager en mikroorganisme og udtrykker herefter et peptid i et MHC-II molekyle på overfladen. APC kan herefter vandre til lymfeknude eller dette kan ske ude i vævet. MHC-II med peptid danner herefter et kompleks med CD4-molekyle der sidder på overfladen af CD4-celler (T-hjælper celler, Th). Ved denne binding vil Th-cellen aktiveres og uddifferentiere sig til en Th1-celle eller en Th2-celle. Th1-cellen vil udskille cytokiner som interferon-gamma, der vil aktivere cytotoxiske t-celler, samt øge funktion af makrofager og dendritceller. Th2-cellen vil ligeledes udskille cytokiner, men disse vil være IL-4, -5, -6 og -13 og vil aktivere b-cellen til uddifferentiering til plasmaceller. Plasmacellerne vil udskille antistoffet igG der vil være specifikke for de mikroorganismer der er til stede og derved vil det adaptive immunforsvar bekæmpe mikroorganismene.

Sværhedsgraden af fæstetab og altså MP kan påvirkes af mange forskellige faktorer. Både lokale og generelle. Hæmatologiske sygdomme som neutropeni, HIV og leukæmi kan have indvirkning på progressionshastigheden af sygdommen, men også mængden af fæstetabet. Ligeledes gælder det for genetiske sygdomme som Fæmilær neutropeni, der er en benign kronisk neutropeni. Cyklisk neutropeni, er periodiske neutropeni og agranulocytose er en akut neutropeni. Syndromer kan også være

prædisponerende for udvikling og øget progressionshastighed for MP. Dette drejer sig om Downs syndrom, hvor der kan være leukocydefekter, Ehlos-danlos der er en tilstand hvor syntesen af kollagen er forkert og Chediak-higashi hvor PMN har nedsat fagocytose. Ved Papillon-lefevre ses en defekt i kathepsin C, hvorved patienterne taber tænder ved 4 års alderen. Som beskrevet ovenover vil det også lokale faktorer som mikrobiel sammensætning, mundhygiejne osv. have stor betydning, men dem kommer jeg ikke nærmere ind på her.

## Kortsvarsopgaver

- 1. Klorhexidin mundskylning anbefales i forbindelse med seponering af tandbørstning efter lapoperation. Angiv klorhexidins kemiske struktur og virkningsmekanisme samt anbefalet koncentration. Forklar derudover mulige interaktioner mellem klorhexidin til mundskylning og indholdsstoffer i konventionel tandpasta.**

Klorhexidin er en bisbiguanid og en dikationisk base over en pH på 3,5. Klorhexidin er dosisafhængig og virker både bakteriocid og bakteriostatisk. Klorhexidin har tre forskellige virkningsmekanismer.

- Direkte på mikroorganismene: ved koagulering af cytoplasma, ødelæggelse af cellevæggen samt at ændre mikroorganismernes metabolisme.
- Virker på pelliclen: idet klorhexidin konkurrerer med glukoproteiner.
- Hæmmer adsorptionen: fordi den har samme ladning som baktierierne.

Da klorhexidin binder til alle negative overflader i mundhulen (tænder, tunge, slimhinder) har klorhexidin en yderst høj substantivitet. Dette gør klorhexidin til et meget velegnet kemisk plakbekæmpelsesmiddel idet det bliver lokalt i mundhulen i op til 12 timer.

Eftersom klorhexidin er dosisafhængig skal mængden der skylles med justeres efter hvilken koncentrationen der benyttes. Det anbefales derfor at der skylles med 10 ml hvis koncentrationen er 0,2 % og med 15 ml hvis koncentrationen er 0,12 %. Desuden fås klorhexidin som gel hvor koncentrationen er 1 % og som en tandpasta hvor der er tilsat en koncentration på 0,06%.

Efter en lapoperation er det vigtigt at instruere patienten grundigt i korrekt brug af klorhexidin. Der instrueres derfor i skylning 2 gange dagligt med rette mængde og koncentration. Det er vigtigt at forstå at klorhexidin kun binder til rene tænder og man kan derfor ikke instruere en patient i brug, hvis der ikke er sufficient mundhygiejne. Desuden er det nødvendigt at patienten seponerer al brug af tandpasta i den periode hvor der skylles med klorhexidin hvis denne skal kunne have en funktion. Dette skyldes klorhexidins kemiske struktur der er en dikationisk base som før nævnt. I tandpasta findes der ofte skummehjælper som Natriumlaurylsulfat. Dette stof er en stærk anion. Er der en stærk anion til stede ved brug af klorhexidin vil dette lave en stærkere binding til anionen end til de overflader hvor man ønsker en virkning af klorhexidinen. Derfor er det yderst vigtigt at tandpasta seponeres da det simpelthen hæmmer virkningen af klorhexidin.

**2. Med baggrund i metronidazols virkningsmekanisme ønskes en redegørelse for, hvorfor metronidazol anbefales ved terapeutisk antibiotikumbehandling som supplement til konventionel parodontalbehandling af patienter med aggressiv parodontitis.**

Metronidazol er et koncentrationsafhængigt antibiotikum. Det vil sige at der ses bedst virkning af stoffet jo højere koncentrationen er over *minimum inhibition concentration* (MIC). Metronidazol virker ved at hæmme DNA-syntesen og virker derved bakteriocid på det bakteriespektrum der er for metronidazol. Dette spektrum omfatter strikt anaerobe bakterier, herunder gram negative stave som profyromonas, prevotella og fusobakterium. Metronidazol anbefales til patienter med aggressive former for marginal parodontitis i en dosis på 500 mg 3 gange dagligt i 8 dage. Ti børn under 40 kg anbefales en dosis på 30-50 mg/Kg legemsvægt fordelt over tre doser i 8 dage. Årsagen til at netop metronidazol anbefales er, at spektret omfatter de opportunistiske patogener der ses ved aggressive former for marginal parodontitis, nemlig anaerobe gram negative stave som *p. gingivalis* (røde kompleks), *p. intermedia* (orange kompleks) og *p. nucleatum* (orange kompleks). En anden fordel ved metronidazol er at det er meget smalspektret. Grundet risiko for resistensudvikling der er i dag regler for at man ved brug af antibiotika skal benytte det mest smalspekterede virksomme antibiotika. Til aggressive former for MP, kan der også benyttes amoxicillin med clavulansyre. Dette antibiotikum tager også anaerobe gram negative stave som *p. gingivalis*, men er langt mere bredspekteret. Dette medfører at bakterier fra den normale mundhuleflora også tilintetgøres og der opretholdes derfor ikke en normalflora, hvilket kan medføre f.eks. svampeinfektioner.

Desuden har metronidazol en langt mindre bivirkningsprofil, hvilket er til gavn for patienten, men også for behandleren idet patienten vil have større *compliance* når der ikke optræder ubehagelige bivirkninger. Metronidazol kan også anvendes i kombination med amoxicillin. Dette er på den indikation at der er taget en mikrobiologisk test hvor der er fundet bakterien A. a. Denne bakterie ses hos patienter med aggressiv MP. A. a. er en lille fakultativ anaerob gram negativ stav og vil derfor ikke dræbes af metronidazol alene. Det er fundet at metronidazol i kombination med amoxicillin har en synergistisk effekt og derved kan dræbe A. a. Er der lavet en mikrobiologisk prøve ved en juvenil parodontitis og der findes A. a. i den subgingivale flora, vil behandlingen derfor være; 500 mg metronidazol + 500 mg amoxicillin 3 gange dagligt i 8 dage. Selvfølgelig korrigeret dosis hvis patienten er et barn under 40 kg. Derved gives dosis på; 30-50 mg/kg legemsvægt + 25-50 mg/kg legemsvægt amoxicillin, alt sammen fordelt over tre doser dagligt i 6 dage.



### **3. Beskriv heling og mulige komplikationer efter en parodontal lapoperation.**

Almindelig sårheling kan opdeles i tre forskellige faser:

- Inflammationsfasen, med vaskulariseringsfase og cellulære fase. Der sker her dannelse af granulationsvæv, med stort antal og vasodilaterede kar. Desuden ses migration fra kar af inflammationsceller over i vævet.
- Fibroblastfasen; hvor fibroblaster hurtigt danner et uregelmæssigt netværk af fibrin og syntetisering af tropokollagen.
- Remodeleringsfasen hvor der langsom nedbrydes den uregelmæssige kollagen, samtidig med at der dannes almindelig udseende kollagen og granulationsvævet forsvinder.

Disse faser sker under koagelet, der fungerer som en barriere udadtil, samtidig migrerer epitelet, der til sidst har aflukket såret udadtil. Dette sker også ved lapoperation men i et mindre størrelsesforhold end ved f.eks. en gingivektomi (sekundær sårheling). Ved lapoperation foretages der en tilpasning og herefter en suturering af lapperne, således at der kan laves en primær heling, som er et klinisk begreb der beskriver at sårrandene er op mod hinanden. Der findes to forskellige former for heling; den reperate hvor det nydannede væv ikke er det samme som det oprindelige væv. Her vil man se et langt epitelielt fæste, samt i nogle tilfælde rodresorption og ankylose. Ved den regenerative heling er det nye væv magen til de gamle med epitel, bindevæv, knogle og parodontalligamenter. I mange år mente man at den regenerative heling var det rigtige og det var derfor en succeskriterium for en vellykket opheling. I dag er det anerkendt at det lange epitelielle fæste betegner en vellykket heling, så længe der ikke opstår ny inflammation. Den regenerative heling er svær at opnå da heling af de forskellige celler i vævet sker i forskelligt tempo. Således er det, at epitel heler hurtigst, herefter bindevæv og til sidst knogle og parodontalligamenter. Ved lapoperation er der dog mulighed for regenerativ heling ved hjælp af GTR (guided tissue regeneration) eller EMD (emalje matrix proteiner). GTR er en membran (absorberbar eller nonabsorberbar) der ilægges så der skabes et rum mellem epitel/bindevæv og knogle/parodontalligamenter. Herved for de langsomt-prolifererende celler plads og lov til at hele, da epitel ikke når at hele først. GTR kan evt. kombineres med knogletransplantater. Der ses en fæste gevinst på op til 5,1 mm ved brug af GTR hvor der ved konventionel lapoperation ses en fæste gevinst på 1,7-2 mm. EMD er en gel der består af 90% amelogeniner og 10% proliner. Amelogeniner er set til at kunne danne alle dentale væv og har derfor også en regenerativ effekt på vævet, samtidig med at det virker en smule antimikrobielt.

Ved heling efter lapoperation er det vigtigt at der ikke er mekanisk påvirkninger i området, og at lapperne er sutureret sufficient sammen. Der de for løse vil suturen gå op for tidligt og man vil se dannelse af negative papiller. Er suturen for stram vil vævet være iskæmiske og blodtilførslen vil derfor kompromitteres. Patienten skal instrueres i ikke at ryge, da dette også forsinker helingen. Derudover er det

vigtigt at der holdes fuldstændig rent for mikroorganismer så der ikke sker reinfektion. Pt. Instrueres derfor i skylning med klorhexidin efter en lapoperation.

#### **4. Diskutér sammenhæng mellem marginal og apikal parodontitis, herunder terapeutiske aspekter.**

Marginal og apikal parodontitis vil man radiologisk kunne se knoglesvind. Det er derfor nødvendigt at kunne diagnosticere korrekt for at kunne lave den korrekte behandling. De to tilstande kan optræde for sig selv, men kan desuden være prædisponerende for hinanden. Herunder er der lavet en gennemgang af de forskellige læsioner vedrørende marginal og apikal parodontitis samt hvilken terapeutisk behandling der skal udføres:

- Primær endodontisk læsion: som følge af infektion i rodkanalen. Der vil ses en opklaring på røntgenbilledet svarende til tandens apeks. Det vil ofte kun være en enkelt tand i tandsættet og tanden vil være avital.
  - Behandling: almindelig endodontisk behandling.
- Primær endodontisk læsion, sekundær parodontisk læsion: som følge af infektion i rodkanalen, vil herefter sprede sig til parodontiet via bikanaler, furkatur eller apeks. Ofte kun en tand i tandsættet, avital.
  - Behandling: almindelig endodontisk behandling, afventer reattachment, så begynder ikke parodontitis behandling inde for de første 3 måneder.
- Primær parodontisk læsion: som følge af infektion i parodontiet. Radiologisk vil knoglesvindet ses horisontalt eller vertikalt. Ofte flere tænder er afficerede i tandsættet, tanden er vital.
  - Behandling: konventionel parodontal behandling med MID (motivation, depuration og instruktion). Evt. kirurgisk parodontal behandling.
- Primær parodontisk læsion, sekundær endodontisk læsion: som følge af infektion i parodontiet der spredes til pulpa og rodkanaler via bikanaler, furkatur eller apeks. Der vil på røntgen ses knoglesvind til apeks, tanden vil være avital. Ofte enkelte tænder, men kan være flere. Kan være ikke-uudholdelige smerter. Dårlig prognose.
  - Behandling: endodontisk behandling, samtidig med parodontal behandling.
- Ægte kombineret endodontisk samt parodontisk læsion. Både infektion i pulpa samt i parodontiet. Radiologisk knoglesvind til apeks, tanden er avital. En enkelt tand i tandsættet. Der vil desuden formegentlig ses andre parodontale læsioner i tandsættet. Dårlig prognose.
  - Behandling: endodontisk behandling, samtidig med parodontal behandling.