

JAN KOWALSKI<sup>1</sup>, RENATA GÓRSKA<sup>1</sup>, HANNA GREGOREK<sup>2</sup>

## Interleukina 1 $\beta$ w zapaleniu przyzębia – wpływ wybranych czynników ryzyka, rola fazy wstępnej leczenia

### The role of Interleukin-1 $\beta$ in periodontal disease – influence of selected risk factors, role of initial phase of treatment

<sup>1</sup> Zakład Chorób Błony Śluzowej i Przyzębia IS AM w Warszawie

<sup>2</sup> Pracownia Odporności Humoralnej Zakładu Immunologii Klinicznej CZD w Warszawie

#### Streszczenie

**Wprowadzenie.** Początek i postęp choroby przyzębia jest skutkiem utraty równowagi między bakteriami a zdolnościami obronnymi gospodarza. Wpływ na ten proces mają czynniki ryzyka, do których zalicza się palenie tytoniu i uwarunkowania genetyczne. W toczącym się zapaleniu regulującą rolę odgrywają cytokiny – hormony układu immunologicznego. Jedną z kluczowych jest prozapalna interleukina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ). Celem pracy było zbadanie wpływu nawyku palenia tytoniu i rodzinnego występowania choroby przyzębia na stężenie IL-1 $\beta$  w surowicy oraz na wskaźniki kliniczne stanu przyzębia, a także analiza wpływu fazy wstępnej leczenia przyzębia na stężenie IL-1 $\beta$  we krwi obwodowej u osób z chorobą przyzębia.

**Materiał i metody.** Do badań zakwalifikowano 45 ogólnie zdrowych pacjentów z rozpoznaniem ciężkiego przewlekłego zapalenia przyzębia. Grupę kontrolną utworzyło 16 zdrowych osób, ze zdrowym przyzęciem. U wszystkich wykonano badanie stężenia IL-1 $\beta$  we krwi obwodowej. Grupę badaną podzielono zależnie od czynników ryzyka (palenie tytoniu, rodzinne występowanie choroby przyzębia). Po przeprowadzeniu fazy przyczynowej leczenia przyzębia wykonano ponowne pomiary stężenia IL-1 $\beta$  we krwi obwodowej.

**Wyniki i wnioski.** Wykazano znamienne statystycznie podwyższenie stężenia IL-1 $\beta$  w krwi obwodowej u osób z chorobą przyzębia w porównaniu z grupą kontrolną. Stężenie IL-1 $\beta$  we krwi obwodowej u osób badanych podzielonych ze względu na nawyk palenia i choroby przyzębia w rodzinie nie różniło się znamienne, choć stężenie IL-1 $\beta$  w grupie osób palących było niższe. Nie stwierdzono korelacji między wybranymi wskaźnikami klinicznymi stanu przyzębia (głębokość kieszonki, stopień utraty przyczepu łącznotkankowego, wskaźnik płytki, wskaźnik krwawienia) a stężeniami IL-1 $\beta$  w krwi obwodowej. Faza wstępna leczenia przyzębia spowodowała obniżenie stężenia IL-1 $\beta$  we krwi obwodowej, jednakże zmiana ta nie była znamienna statystycznie (**Dent. Med. Probl. 2002, 39, 1, 23–29**).

**Słowa kluczowe:** choroba przyzębia, IL-1 $\beta$ , krew obwodowa, palenie tytoniu, czynnik genetyczny.

#### Abstract

**Background.** Initiation and progress of periodontitis is the result of imbalance between bacterial plaque and host defensive potential. It is influenced by risk factors, among which smoking and genetic factor are distinguished. Cytokines – hormones of immune system – play decisive role in inflammatory process. One of key cytokines is pro-inflammatory interleukin 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ). The aim of the work was to investigate the role of smoking and familial occurrence of periodontitis on IL-1 $\beta$  concentration in peripheral blood and clinical parameters of periodontal state, and to analyse the influence of initial periodontal treatment phase on IL-1 $\beta$  peripheral blood concentration in patients with periodontitis.

**Material and methods.** The study group consisted of 45 generally healthy patients with severe chronic periodontitis diagnosed. Control group consisted of 16 healthy individuals, with healthy periodontium. In all patients peripheral blood examination was undertaken to evaluate IL-1 $\beta$  concentration. Study group was also divided according to risk factors (smoking, familial occurrence of periodontitis). After initial treatment phase second blood examination was performed to examine IL-1 $\beta$  concentration.

**Results and conclusions.** There was statistically significant elevation of IL-1 $\beta$  concentration in peripheral blood

of individuals from study group when compared with control group. Concentration of IL-1 $\beta$  in peripheral blood in study group divided according to smoking and familial occurrence of periodontitis did not differ significantly, although was lower in smokers. There was no correlation between chosen clinical parameters of periodontal state (pocket depth, clinical attachment loss, bleeding index, plaque index) and concentration of IL-1 $\beta$  in peripheral blood. Initial phase of periodontal treatment caused decrease of IL-1 $\beta$  concentration in peripheral blood, although this change was not statistically significant (**Dent. Med. Probl.** 2002, 39, 1, 23–29).

**Key words:** periodontitis, IL-1 $\beta$ , peripheral blood, smoking, genetic factor.

Badania przeprowadzone w ostatnich latach umożliwiły określenie czynników zwiększających podatność na wystąpienie choroby przyzębia [1]. Podzielono je na determinanty oraz właściwe czynniki ryzyka, które modyfikują odpowiedź gospodarza, czyniąc go podatnym na wystąpienie choroby przyzębia. Do pierwszej grupy zalicza się: wiek, płeć, status społeczny oraz czynnik genetyczny. Do właściwych czynników ryzyka wlicza się: palenie tytoniu, stres, cukrzycę, osteoporozę oraz choroby przebiegające z wrodzonymi niedoborami immunologicznymi, jak zespół Downa lub nabytymi niedoborami immunologicznymi, np. AIDS. Najważniejszymi czynnikami ryzyka są jednak uwarunkowanie genetyczne i palenie tytoniu.

Przeprowadzane w drugiej połowie lat dwudziestych XX w. badania nad ludzkim genomem (Human Genome Project), w tym badania Kornmana i DiGiovine'a i Greensteina, dowiodły obecność uwarunkowań genetycznych do wystąpienia choroby przyzębia. Stwierdzono zależność między genami IL-1A i IL-1B (kodującymi odpowiednio IL-1 $\alpha$  i IL-1 $\beta$ ) a ciężkością zapalenia przyzębia. Wynika to z polimorfizmu genowego, czyli kodowania danej cechy przez więcej niż jeden czynnik kodujący (allel). Najczęściej występujący w populacji oznacza się jako allel 1, pozostałe (w kolejności): allel 2, allel 3 itd. Badania wykazały, że allele 2 kodujące zarówno IL-1 $\alpha$ , jak i IL-1 $\beta$ , jeżeli osoba badana odziedziczyła od każdego z rodziców allel 2 (czyli jest homozygotą względem allelu 2), są powiązane ze znamienne wyższym wydzielaniem tych cytokin w odpowiedzi na czynnik bakteryjny [2]. Według Kornmana et al. niepalące osoby w wieku 40–60 lat z takim genotypem miały 18,9-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia zaawansowanej choroby przyzębia [3]. DiGiovine et al. badali zależność między genotypem IL-1 $\beta$  a wielkością wydzielania tej cytokiny. Wykazano, że średnia ilość wytwarzanej przez makrofagi interleukiny, gdy pacjenci są homozygotami względem allelu 1, wynosi 5,2 ng/ml. Jeśli pacjenci są heterozygotami (różne allele w obu lokacjach), średnie wydzielanie IL-1 $\beta$  wynosi 12 ng/ml. Jeśli jednak są homozygotami względem allelu 2, wartość ta wzrasta do 19 ng/ml. Występuje więc ścisła zależność sugeru-

jąca dziedziczny, zgodny z prawami Mendla, związek między badanymi wskaźnikami [4].

Czynnik genetyczny modyfikuje odpowiedź gospodarza, co wpływa na powiększenie patogenego potencjału bakterii płytki nazębnej i doprowadza do zapalenia przyzębia. Odpowiedni genotyp warunkuje podatność lub oporność na rozwój zapalenia przyzębia. U pacjentów, którzy mają dodatni genotyp można oczekiwać większej progresji zniszczenia tkanek przyzębia w odpowiedzi na obecność płytki bakteryjnej oraz gorszych wyników leczenia periodontologicznego.

Należy podkreślić, że związek między genomem a zapaleniem przyzębia nie ogranicza się wyłącznie do IL-1 $\beta$ . Badania wykazały również, że genetycznie zdeterminowane są cechy morfologiczne przyzębia, które mogą decydować o powstawaniu pierwszych cech klinicznych *periodontitis*. Mogą to być różnice w mikrostrukturze kolagenu w więzadłach przyzębnych i dziąśle, w połączeniach między keratynocytami w nabłonku łączącym lub zaburzenia w odnowie komórek w nabłonku łączącym umożliwiające kolonizację kieszonek dziąsłowych przez bakterie patogenne dla przyzębia.

Palenie tytoniu zwiększa ryzyko występowania choroby przyzębia. U palących choroba przebiega z większą intensywnością, istnieje także zależność między nasileniem choroby a liczbą wypalanych papierosów. Wyróżnić można trzy zasadnicze mechanizmy szkodliwego działania tytoniu na przyzębie: bezpośrednie niszczenie tkanek przyzębia, opóźnienie procesu gojenia i zaburzenie mechanizmu odpowiedzi immunologicznej [5].

Liczne prace wskazują na zaburzenia stężeń cytokin u osób palących tytoń. Jest udokumentowany związek między nałogiem palenia a poziomem mediatorów zapalnych w dolnych drogach oddechowych i w wydzielinie oskrzelowej. U palaczy stwierdzono między innymi podwyższone stężenie IL-1 $\beta$  w wydzielinie z dróg oddechowych [6]. Nie stwierdzono natomiast różnic w stężeniach TNF- $\alpha$  u palaczy i osób niepalących [7]. U palaczy zakażonych wirusem HIV stwierdzono zmniejszenie syntezy zarówno IL-1, jak i TNF- $\alpha$  przez makrofagi płucne [8].

Cytokiny pełnią podstawową rolę w odpowiedzi immunologicznej przez pośredniczenie w pro-

cesach komórkowych dwójakiego rodzaju: chemotaksji neutrofilii i monocytów, aktywacji limfocytów i zwiększaniu wydzielania enzymów resorbujących tkankę łączną (tzw. cytokiny prozapalne) oraz reakcji niezbędnych do gojenia tkanek, takich jak chemotaksja komórek zapalnych oraz pobudzanie fibroblastów do wzrostu i syntezy białek (tzw. cytokiny przeciwzapalne) [9]. Charakteryzują je cechy typowe dla hormonów: swoiste działanie na odległe komórki i wsteczna autoregulacja aktywności biologicznej (ujemne sprzężenie zwrotne). Zgodnie z międzynarodowymi ustaleniami, w chwili poznania funkcji i budowy cytokiny, otrzymuje ona kolejny numer interleukiny. Badania przeprowadzone w ostatnim dziesięcioleciu udowodniły kluczową rolę IL-1 $\beta$  w zapaleniu przyzębia oraz wpływu choroby przyzębia na choroby ogólnoustrojowe. Wciąż jednak niejasny jest mechanizm przekazywania sygnału zapalnego do tkanek odległych. Nie wyjaśniono, czy dochodzi do tego na skutek migracji bakterii drogą naczyń krwionośnych, czy przez transfer cytokin prozapalnych tą samą drogą, czy współuczestniczą oba procesy. Badania przeprowadzone przez Górską et al. na limfocytach T, B i NK sugerują zaburzenia immunofenotypu krwi obwodowej u osób z chorobą przyzębia [10]. Czy zaburzenia w odsetkach limfocytów T i B znajdują odzwierciedlenie w profilu cytokinowym surowicy? Czy czynniki ryzyka, w tym palenie tytoniu i rodzinne występowanie choroby przyzębia, wpływają na stężenie IL-1 $\beta$ ? Czy przeprowadzenie leczenia wpływa na stężenie IL-1 $\beta$ ? Brak jednoznacznej odpowiedzi na te pytania stał się podstawą do przeprowadzenia badań, których celem było:

- 1) określenie stężenia IL-1 $\beta$  we krwi obwodowej u osób z chorobą przyzębia,
- 2) badanie wpływu nawyku palenia tytoniu i rodzinnego występowania choroby przyzębia na stężenie IL-1 $\beta$  w surowicy oraz na wskaźniki kliniczne stanu przyzębia,
- 3) analiza wpływu fazy wstępnej leczenia przyzębia na stężenie IL-1 $\beta$  we krwi obwodowej.

## Material i metody

Badaniem objęto 45 pacjentów w wieku 22–69 lat (średnia wieku 42,8 mediana 44 lata), zgłaszających się do Zakładu Chorób Błony Śluzowej i Przyzębia IS AM w Warszawie w latach 1998–2001, u których na podstawie wywiadu, badania klinicznego oraz analizy zdjęć radiologicznych rozpoznano ciężkie przewlekłe zapalenie przyzębia. Żadna z osób badanych nie zgłaszała w wywiadzie współistniejących chorób układu krwiotwórczego, chorób autoimmunizacyjnych,

przewlekłych zakażeń wirusowych i bakteryjnych ani żadnych innych chorób – poza chorobą przyzębia. Osoby te przez 3 miesiące przed badaniem nie przyjmowały leków mogących wpływać na mikroflorę, układ immunologiczny lub odpowiedź zapalną gospodarza. W grupie znajdowało się 29 kobiet i 16 mężczyzn.

Dodatkowo utworzono 16-osobową grupę kontrolną (6 mężczyzn, 10 kobiet; średnia wieku 28,3, mediana 26,5 lat) złożoną z osób zdrowych, u których przeprowadzone badanie podmiotowe i przedmiotowe nie wykazało zmian patologicznych w przyzębiu; oznaczano stężenie IL-1 $\beta$  we krwi obwodowej. Osoby zakwalifikowane do grupy kontrolnej 3 miesiące przed badaniem nie przyjmowały żadnych leków z powodu innych schorzeń i nie przechodziły zakażeń objawowych mogących wpływać na skład mikroflory i układ immunologiczny. Badani byli poinformowani o metodach i celu badania oraz wyrazili pisemną zgodę na jego przeprowadzenie.

Grupę 45 pacjentów z zapaleniem przyzębia podzielono na osoby palące i te, które rzuciły palenie mniej niż 3 lata temu (19 osób) oraz osoby niepalące (26 osób). Z każdym pacjentem przeprowadzono wywiad lekarski (uwzględniający nałóg palenia oraz liczbę wypalanych dziennie papierosów). Ponadto na podstawie wywiadu dokonano podziału na grupy dziedziczenia predyspozycji do wystąpienia choroby przyzębia, przyjmując jako kryterium występowanie obecnie lub w przeszłości choroby przyzębia u jednego z rodziców lub rodzeństwa (26 osób z predyspozycjami, 19 bez predyspozycji).

Pomiary kliniczne były wykonywane przez tę samą osobę – lekarza prowadzącego, w gabinecie stomatologicznym na fotelu oświetlonym lampą halogenową, za pomocą pakietu diagnostycznego Florida Probe® (FP32). System ten polega na zastosowaniu sondy o stałej sile nacisku, sprzężonej z komputerem. Oceniano głębokość kieszonki (w mm), wskaźnik płytki, krwawienia (uproszczone procentowe wskaźniki według O’Leary’ego, wyrażające stosunek powierzchni zębowych z płytką/krwawiących do wszystkich powierzchni zębowych) oraz stopień utraty przyczepu łącznotkankowego (w mm).

W pracy użyto wskaźników płytki i krwawienia O’Leary’ego dla całego uzębienia oraz średniej głębokości kieszonki i średniego poziomu utraty przyczepu łącznotkankowego, definiowanych jako średnią wartość pomiarów w sześciu punktach pomiarowych dla zęba objętego najbardziej zaawansowanym procesem chorobowym.

Pomiary kliniczne wykonywano w badanej grupie na początku badania oraz 3 miesiące po zakończeniu fazy wstępnej leczenia przyzębia.

Do czystej probówki chemicznej, niezawierającej środków przeciwkrzepliwych (antykoagulantów) pobierano 8–10 ml krwi obwodowej z żyły łokciowej za pomocą jednorazowej igły i strzykawki. Natychmiast po wykrzepieniu odwirowywano przy 2000 obrotach na minutę przez 10 minut. Uzyskaną surowicę rozdzielano na małe porcje (około 220  $\mu$ l) do probówek typu Eppendorf. Surowicę przechowywano w temperaturze  $-20^{\circ}\text{C}$  (nie dłużej niż 3 tygodnie) lub  $-70^{\circ}\text{C}$  (nie dłużej niż 2 miesiące) do czasu wykonania badań. Próbkę surowicy była tylko raz zamrażana lub rozmrażana.

W surowicy krwi oznaczano stężenie interleukiny 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) techniką immunoenzymatyczną (enzyme-linked immunosorbent assay – ELISA) z użyciem gotowych zestawów Quantikine® firmy R&D Systems (MN, USA) zgodnie z instrukcjami producenta. Próg oznaczalności dla IL-1 $\beta$  wynosił 1,95 pg/ml. Optymalne warunki techniczne testów ELISA, właściwe dla powtarzalnego i dokładnego oznaczenia IL-1 $\beta$ , opracowano we wcześniejszych układach doświadczalnych, a następnie przestrzegano ich zachowania w toku całego studium (Pracownia Odporności Humoralnej w Zakładzie Immunologii Klinicznej IP-CZD Warszawa). Współczynnik zmienności (Wz) dla testów wykonywanych jednocześnie i różnicowo nie przekraczał wartości 10%. Do badania stężenia cytokin kwalifikowano tylko te surowice, które były klarowne, nielipemiczne i bez śladu hemolizy.

Otrzymane wyniki badań klinicznych i immunologicznych poddano analizie statystycznej z użyciem pakietu komputerowego Statistica. Zastosowano testy Manna-Whitneya, przyjmując jako współczynnik znamienności  $p < 0,05$ . Różnice między danymi uznawano za znamienne statystycznie przy  $p < 0,05$ .

Wszyscy pacjenci z rozpoznaną chorobą przyzębia zostali poddani wstępnej fazie leczenia. Celem leczenia na tym etapie była mechaniczna i chemiczna kontrola płytki nazębnej, prowadzona zarówno przez pacjenta, jak i przez lekarza i higienistkę (profilaktyka wtórna i trzeciego stopnia). W celu właściwego zrozumienia profilaktyki pierwotnej u wszystkich pacjentów przeprowadzono motywację, obejmującą przekazanie informacji o istocie choroby oraz mobilizację do współpracy w zakresie zabiegów higienicznych oraz instruktaż higieny jamy ustnej.

Pacjentów poddano zabiegom profesjonalnego usuwania złogów nazębnych przez skaling i wygładzanie powierzchni koron i korzeni zębów. W tym celu stosowano instrumentarium mechaniczne, ręczne oraz instrumenty i środki do polerowania.

Do chemicznej kontroli płytki nazębnej w czasie zabiegów skalingu i wygładzania stosowano

utleniacze (3% wodny roztwór nadtlenu wodoru), a do kontroli przeprowadzanej w ramach zabiegów domowych pochodne bisguanidów (chlorheksydyny w postaci 0,12% roztworu glukonianu – do płukania jamy ustnej).

## Wyniki

W tabeli 1 zestawiono średnie wartości mierzonych wskaźników klinicznych w badanej grupie oraz średnie wskaźników klinicznych w grupie badanej podzielonej ze względu na nawyk palenia oraz rodzinne występowanie choroby przyzębia. Przy zębach objętych najbardziej zaawansowanym procesem chorobowym stwierdzono średnią głębokość kieszonki 4,9 mm i średnią utratę poziomu przyczepu łącznotkankowego 3,8 mm. Średni wskaźnik płytki wynosił 60%. Średni wskaźnik krwawienia wynosił ponad 20%. U osób palących stwierdzono większe średnie głębokości kieszonek, większą utratę przyczepu łącznotkan-

**Tabela 1.** Średnie wyniki badania klinicznego

**Table 1.** Mean results of clinical examination

Wskaźnik kliniczny	Średnia (n = 45)	Zakres	Mediana	SD
MPD (mm)	4,9	1,5–9,3	4,6	10,5
AL (mm)	3,8	0,3–9,3	3,2	1,7
PI (%)	60,5	2–100	64,0	27,2
BI (%)	20,8	2–59	16,0	15,1
%PD > 4 (%)	16,6	0–56	11,0	15,2
Podział według czynnika palenia	palący (n = 19)	niepalący (n = 26)	istotność statystyczna	
MPD (mm)	5,2	4,7	$p > 0,05$	
AL (mm)	4,5	3,3	$p > 0,05$	
PI (%)	68,4	54,8	$p > 0,05$	
BI (%)	23,3	19,0	$p > 0,05$	
%PD > 4 (%)	17,6	15,7	$p > 0,05$	
Podział według wywiadu rodzinnego	dodatni (n = 26)	ujemny (n = 19)	istotność statystyczna	
MPD (mm)	5,3	4,4	$p > 0,05$	
AL (mm)	4,0	3,6	$p > 0,05$	
PI (%)	61,1	59,8	$p > 0,05$	
BI (%)	19,5	22,6	$p > 0,05$	
%PD > 4 (%)	15,9	17,4	$p > 0,05$	

MPD – średnia maksymalna głębokość kieszonki, AL – utrata przyczepu łącznotkankowego, PI – wskaźnik płytki, BI – wskaźnik krwawienia, %PD > 4 (%) – odsetek kieszonek głębszych niż 4 mm, SD – odchylenie standardowe.



kowego oraz wyższe wartości wskaźników płytki i krwawienia oraz większy odsetek kieszonek głębszych niż 4 mm w porównaniu do osób niepalących, jakkolwiek różnica dla żadnej ze zmiennych nie była statystycznie znamienna. U osób z dodatnim wywiadem rodzinnym stwierdzono nieznacznie wyższe wartości średniej głębokości kieszonek, utraty przyczepu łącznotkankowego i wskaźnika płytki. Średnie wskaźnika krwawienia i odsetek kieszonek głębszych niż 4 mm były nieznacznie wyższe w podgrupie z wywiadem ujemnym. Przeprowadzona analiza statystyczna nie wykazała jednakże znamiennych różnic.

W tabeli 2 przedstawiono średnie wartości stężeń IL-1β oraz rozkład częstości występowania poszczególnych stężeń IL-1β we krwi obwodowej u osób z chorobą przyzębia i u osób zdrowych. Analiza statystyczna wykazała statystycznie znamienne podwyższenie stężenia IL-1β w surowicy osób chorych w porównaniu z grupą kontrolną. Zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej u około 50% osób stwierdzano stężenie IL-1β w surowicy mniejsze niż 2 pg/ml (odpowiednio 53,3 i 46,7%). U pozostałych osób z grupy kontrolnej stężenie IL-1β nie przekraczało jednak 5 pg/ml (53,3%), podczas gdy w grupie badanej u 10 osób przekroczyło tę wartość (22,2%).

W tabeli 3 zestawiono wyniki analizy korelacji przeprowadzonej w całej badanej grupie. Nie stwierdzono istotnych korelacji między stężeniem IL-1β w surowicy a poszczególnymi badanymi wskaźnikami klinicznymi stanu przyzębia.

W tabeli 4 porównano stężenia IL-1β w surowicy u osób z chorobą przyzębia w zależności od nawyku palenia i od występowania choroby przyzębia w rodzinie. W podgrupie osób palących stwierdzo-

no o połowę niższe stężenie IL-1β niż u osób niepalących. Stężenia IL-1β w obu podgrupach podzielonych na podstawie wywiadu rodzinnego były porównywalne, choć nieznacznie wyższe w grupie

**Tabela 3.** Analiza korelacji między stężeniem IL-1β we krwi obwodowej a wskaźnikami klinicznymi  
**Table 3.** Correlation between IL-1β concentrations in peripheral blood and clinical parameters

	IL-1β (pg/ml)	Istotność statystyczna
MPD (mm)	0,03	p > 0,05
AL (mm)	−0,15	p > 0,05
PI (%)	−0,06	p > 0,05
BI (%)	−0,09	p > 0,05
%PD > 4 (%)	−0,14	p > 0,05

MPD – średnia maksymalna głębokość kieszonki, AL – utrata przyczepu łącznotkankowego, PI – wskaźnik płytki, BI – wskaźnik krwawienia, %PD > 4 (%) – odsetek kieszonek głębszych niż 4 mm

**Tabela 4.** Średnie stężenia IL-1β w surowicy w grupie badanej w zależności od nawyku palenia i wywiadu rodzinnego

**Table 4.** Mean concentrations of IL-1β in study group divided according to smoking habit and familial history

	Średnia	Mediana	SD
Osoby palące (n = 18)	2,52	0,97	2,61
Osoby niepalące (n = 19)	5,02	2,50	6,69
Istotność statystyczna p > 0,05			
Wywiad dodatni (n = 18)	4,47	0,97	6,52
Wywiad ujemny (n = 19)	3,18	6,97	3,28
Istotność statystyczna p > 0,05			

SD – odchylenie standardowe.

**Tabela 5.** Średnie stężenia IL-1β w krwi obwodowej w grupie badanej przed i po fazie wstępnej leczenia przyzębia

**Table 5.** Mean concentrations of IL-1β in peripheral blood in study group before and after initial phase of periodontal treatment

	Średnia	Mediana	SD
Przed leczeniem (n = 45)	9,00	0,97	34,12
Po leczeniu (n = 17)	3,11	0,97	3,96
Istotność statystyczna p > 0,05			

SD – odchylenie standardowe.

**Tabela 2.** Średnie stężenia IL-1β w grupie badanej i kontrolnej

**Table 2.** Mean concentrations of IL-1β in study and control group

	IL-1β (pg/ml)	Mediana	SD
Grupa badana (n = 45)	9,00	0,97	34,10
Grupa kontrolna (n = 10)	2,13	0,97	0,79
Istotność statystyczna p<0,05			
Rozkład stężeń IL-1β	< 2 pg/ml	2–5 pg/ml	> 5 pg/ml
Grupa badana (n = 45)	24/45 (53,3%)	11/45 (24,4%)	10/45 (22,2%)
Grupa kontrolna (n = 10)	7/15 (46,7%)	8/15 (53,3)	0/15

SD – odchylenie standardowe.

z wywiadem dodatnim. Analiza statystyczna nie wykazała różnic znamiennych statystycznie.

W tabeli 5 są przedstawione stężenia IL-1 $\beta$  we krwi obwodowej przed leczeniem i po zakończeniu fazy wstępnej leczenia. Stwierdzono obniżenie średniego stężenia IL-1 $\beta$  w grupie badanej pod wpływem eliminacji płytki bakteryjnej. Analiza statystyczna nie wykazała jednak różnicy znamiennej.

## Omówienie

Przeprowadzone badania własne wykazały wysokie wartości średnich głębokości kieszonek i utraty przyczepu łącznotkankowego oraz wskaźnika płytki (60%) i podwyższony wskaźnik krwawienia (20%) w badanej grupie i nieco większą obecność płytki nazębnej u osób palących (68%), choć nie była to różnica znamienna statystycznie. Wyniki te potwierdzają doniesienia innych autorów [11].

Zwiększona ilość płytki może być spowodowana osobistymi cechami pacjenta wynikającymi z zaniedbywania prawidłowej higieny jamy ustnej lub szybszym jej odkładaniem, lub też oboma wymienionymi predyspozycjami.

Tonetti et al. [11] podkreślają, że szybkość odkładania się płytki nazębnej oraz jej skład bakteryjny w zdrowym i zmienionym zapalnie dziąśle nie różnią się. Inni autorzy podkreślają, że u palaczy nie obserwuje się podwyższonego wskaźnika krwawienia w odpowiedzi na obecność płytki nazębnej. Zuabi et al. [12] w badaniu przeprowadzonym u 12 palących i 14 niepalących stwierdzili statystycznie znamienne pogłębienie kieszonek przyzębnych. Kliniczna utrata przyczepu łącznotkankowego była nieznacznie większa, a pozostałe wskaźniki były na podobnym poziomie. Badania własne potwierdzają te doniesienia, w badanej grupie nie zaobserwowano bowiem różnic w tym zakresie między palącymi i niepalącymi.

Przeprowadzone badania wykazały cięższy przebieg zapalenia przyzębia u osób palących w porównaniu z niepalącymi. Powyższe obserwacje znajdują swoje odzwierciedlenie w piśmiennictwie. Autorzy amerykańscy donosili o ujemnej roli tytoniu i jego metabolitów w zapoczątkowaniu, przebiegu i leczeniu choroby przyzębia [1, 6]. U osób palących rozwija się intensywniej, jest bardziej zaawansowana i częściej prowadzi do utraty zębów. Istnieje również zależność między intensywnością przebiegu choroby a liczbą wypalanych papierosów i czasem trwania nałogu [5]. Znacząco też pogarsza się odpowiedź na przeprowadzane leczenie. Po wdrożeniu fazy wstępnej leczenia zauważano mniejszą niż u niepalących poprawę

wskaźników klinicznych oraz większy odsetek niepowodzeń podczas leczenia chirurgicznego.

U osób palących stwierdzono w surowicy krwi niższe stężenie IL-1 $\beta$  niż u osób niepalących. Wydaje się, że może to być spowodowane obkurczeniem naczyń krwionośnych dziąsła pod wpływem tytoniu i jego metabolitów, o czym donosi Tonetti [11]. Możliwe, że powoduje to utrudnienie migracji makrofagów wytwarzających IL-1 $\beta$  do krwiobiegu, przez co dochodzi do obniżenia stężenia IL-1 $\beta$  we krwi obwodowej. Istnieje niewiele doniesień na ten temat w dostępnej literaturze światowej. Salvi et al. badali 84 pacjentów z chorobą Graves-Basedowa. Stwierdzili, że palenie tytoniu nie wpływa na stężenie IL-1 $\beta$  w krwi obwodowej [13].

Badania własne częściowo potwierdzają informacje dotyczące podwyższonego stężenia IL-1 $\beta$  u pacjentów z allelem +3953 polimorficznego genu kodującego IL-1 $\beta$ , który znajduje się na długim ramieniu chromosomu 2. Osoby z 2 allelem tego genu wytwarzają 4 razy więcej IL-1 $\beta$  niż pacjenci, u których allel ten nie występuje [4] i są 7–20 razy bardziej narażone na wystąpienie choroby przyzębia po przekroczeniu 40 roku życia.

W przeprowadzonych badaniach zaobserwowano podwyższone stężenie IL-1 $\beta$  w grupie osób z predyspozycjami do dziedziczenia w porównaniu do grupy bez takich uwarunkowań, chociaż różnice te nie były znamienne statystycznie. Dobór pacjentów w badaniach własnych opierał się na kryteriach domniemanych, a nie na teście genetycznym, co z pewnością należy zaliczyć do ujemnej strony pracy i być może dlatego badania własne nie w pełni potwierdzają obserwacje innych autorów.

W przeprowadzonym badaniu stwierdzono obniżenie stężenia IL-1 $\beta$  w krwi obwodowej po fazie wstępnej leczenia przyzębia, jakkolwiek obniżenie to nie było znamienne statystycznie. Znajduje to częściowe potwierdzenie w badaniu Al Shammariego et al. [14] przeprowadzonym u 25 pacjentów, w którym również w obserwacji sześciomiesięcznej nie stwierdzono obniżenia miejscowego IL-1 $\beta$  po niechirurgicznym leczeniu przyzębia. Badanie to uwzględniało pomiar stężenia IL-1 $\beta$  w płynie dziąsłowym [14]. Badania Gamonala et al. [15] wykazały jednak obniżenie stężenia IL-1 $\beta$  w płynie dziąsłowym u pacjentów poddanych fazie wstępnej leczenia przyzębia. Badanie to zostało przeprowadzone tylko u 12 osób.

## Wnioski

1. Wykazano znamienne statystycznie podwyższenie stężenia IL-1 $\beta$  w surowicy krwi u osób

z chorobą przyzębia w porównaniu z grupą kontrolną, co przy braku innych chorób ogólnych może wskazywać na zaburzenia immunofenotypu krwi obwodowej.

2. Stężenie IL-1 $\beta$  we krwi obwodowej w grupie osób chorych podzielonej na podstawie nawyku palenia i choroby przyzębia w rodzinie różniło się nieznacznie. Zauważono niższe stężenie IL-1 $\beta$  we krwi obwodowej osób palących.

3. Nie stwierdzono korelacji między wybranymi wskaźnikami klinicznymi stanu przyzębia (głębokość kieszonki, stopień utraty przyczepu łącznotkankowego, wskaźnik płytki, wskaźnik krwawienia) a stężeniami IL-1 $\beta$  w surowicy krwi.

4. Faza wstępna leczenia przyzębia spowodowała obniżenie stężenia IL-1 $\beta$  we krwi obwodowej, jednak zmiana ta nie była znamienna statystycznie.

## Piśmiennictwo

- [1] GENCO R. J.: Current view on risk factors for periodontal diseases. *J. Periodontol.* 1996, 67, 1041–1049.
- [2] GREENSTEIN G.: Understanding a commercially available genetic susceptibility test for periodontitis. *Compend. Contin. Educ. Dent.* 1999, 20, 301–306.
- [3] KORNMAN K. S., CRANE A., WANG H. Y., DIGIOVINE F. S., NEWMAN M. G., PIRK F. W., WILSON T. G. JR, HIGGINBOTTOM F. L., DUFF G. W.: The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. *J. Clin. Periodontol.* 1997, 24, 72–77.
- [4] DIGIOVINE F. S., CORK M. J., CRANE A. et al.: Novel genetic association of an IL-1 $\beta$  gene variation a +3953 with IL-1 $\beta$  protein production and psoriasis. *Cytokine* 1997, 7, 606.
- [5] GÓRSKA R., KOWALSKI J.: Mechanizmy patologiczne zachodzące w tkankach przyzębia osób używających tytoń. *Czas Stomat.* 1997, 50, 472–475.
- [6] KUSCHNER W. G., DALESSANDRO A., WONG H., BLANC P. D.: Dose-dependent cigarette smoking-related inflammatory responses in healthy adults. *Eur. Respir. J.* 1996, 9, 1989–1994.
- [7] OMIDVARI K., CASEY R., NELSON S., OLARIU R., SHELLITO J. E.: Alveolar macrophage release of tumor necrosis factor-alpha in chronic alcoholics without liver disease. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 1998, 22, 567–572.
- [8] WEWERS M. D., DIAZ P. T., WEWERS M. E., LOWE M. P., NAGARAJA H. N., CLANTON T. L.: Cigarette smoking in HIV infection induces a suppressive inflammatory environment in the lung. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998, 158, 1543–1549.
- [9] DOXEY D. L., CUTLER C. W., IACOPINO A. M.: Diabetes prevents periodontitis-induced increases in gingival platelet-derived growth factor-B and interleukin 1-beta in a rat model. *J. Periodontol.* 1998, 69, 113–119.
- [10] GÓRSKA R., KOWALSKI J., SKIERSKI J., DWILEWICZ-TROJACZEK J.: Effect of basic periodontal treatment on lymphocyte subpopulations in peripheral blood. *Centr. Eur. J. Immunol.* 1998, 23, 227–230.
- [11] TONETTI M. S.: Cigarette smoking and periodontal diseases: etiology and management of disease. *Ann. Periodontol.* 1998, 3, 88–101.
- [12] ZUABI O., MACHTEI E. E., BEN-ARYEH H., ARDEKIAN L., PELED M., LAUFER D.: The effect of smoking and periodontal treatment on salivary composition in patients with established periodontitis. *J. Periodontol.* 1999, 70, 1240–1246.
- [13] SALVI M., PEDRAZZONI M., GIRASOLE G., GIULIANI N., MINELLI R., WALL J. R., ROTI E.: Serum concentrations of proinflammatory cytokines in Graves' disease: effect of treatment, thyroid function, ophthalmopathy and cigarette smoking. *Eur. J. Endocrinol.* 2000, 143, 197–202.
- [14] AL-SHAMMARI K. F., GIANNIBILE W. V., ALDREDGE W. A., IACONO V. J., EBER R. M., WANG H. L., ORINGER R. J.: Effect of non-surgical periodontal therapy on C-telopeptide pyridinoline cross-links (ICTP) and interleukin-1 levels. *J. Periodontol.* 2001 72, 1045–1051.
- [15] GAMONAL J., ACEVEDO A., BASCONES A., JORGE O., SILVA A.: Levels of interleukin-1 beta, -8, and -10 and RANTES in gingival crevicular fluid and cell populations in adult periodontitis patients and the effect of periodontal treatment. *J. Periodontol.* 2000, 71, 1535–1545.

## Adres do korespondencji:

Jan Kowalski  
Zakład Chorób Błony Śluzowej i Przyzębia IS AM  
ul. Miodowa 18  
00-246 Warszawa  
tel/fax: (22) 831-21-36  
e-mail: isam@polbox.com

Praca wpłynęła do Redakcji: 29.03.2002 r.  
Zaakceptowano do druku: 5.04.2002 r.

Received: 29.03.2002  
Accepted: 5.04.2002