

Wpływ nawyku palenia tytoniu na stan przyzębia oraz toksyczne oddziaływanie nikotyny i jej metabolitów na tkanki przyzębia*

The influence of tobacco smoking on periodontal condition and the toxic effect of nicotine and its metabolites on periodontal tissues

Rafał Rudziński, Jadwiga Banach

Z Zakładu Periodontologii Katedry Stomatologii Zachowawczej i Periodontologii PAM
Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Banach

Summary

Aim of the study: To investigate the effect of tobacco smoking on clinical indices of periodontal condition and the effect of nicotine and its metabolites on periodontal tissues.

Material and methods: The study covered two groups of adult patients with clinically diagnosed periodontitis. Group I included patients who never smoked, group II included habitual, 10-a-day smokers with tobacco dependence for 5 years. Qualification for each group was based on an interview, clinical and radiographic examination, and a questionnaire on smoking habits. All clinical data were obtained in the same conditions of a dental surgery. The following clinical parameters were recorded: the number of retained and missing teeth, approximal plaque index API, sulcus bleeding index SBI, depth of periodontal pockets PD, clinical attachment level CAL, recession depth and width, degree of teeth mobility, and the number of teeth with interradicular lesions and furcation class.

Results and conclusions: The results of clinical examinations were subjected to statistical analysis by using a computer software Statistica Pl version 7.1. The research revealed significant differences, both clinical and statistical, as well as a correlation among mean values of measured indices in smokers or non-smokers with periodontitis.

Streszczenie

Cel pracy: zbadano wpływ nawyku palenia tytoniu na wskaźniki kliniczne stanu przyzębia oraz oddziaływanie nikotyny i jej metabolitów na tkanki przyzębia.

Material i metody: badaniem objęto dwie grupy pacjentów dorosłych ze stwierdzoną klinicznie chorobą przyzębia. Pierwsza grupa to pacjenci, którzy nigdy nie palili tytoniu. Druga grupa to nałogowi palacze, palący od 5 lat bez przerwy, minimum 10 papierosów dziennie. Pacjentów kwalifikowano do grup badanych na podstawie wywiadu, badania klinicznego, analizy zdjęć radiologicznych oraz ankiety określającej nałóg palenia tytoniu. Pomiarów klinicznych zostały wykonane w jednorodnych warunkach gabinetu stomatologicznego. Oceniano: liczbę zębów zachowanych i utraconych, wskaźnik higieny API, wskaźnik dziąsłowy SBI, głębokość kieszonek przyzębnych, utratę przyczepu nabłonkowego, recesję, liczbę i stopień ruchomości zębów oraz liczbę zębów objętych ubytkiem w przestrzeni międzykozieniowej i klasę furkacji.

Wyniki i wnioski: wyniki badań klinicznych poddano analizie statystycznej z użyciem pakietu komputerowego Statistica Pl Wersja 7.1. Badania wykazały znamienne, zarówno klinicznie jak i statystycznie różnice oraz zależności pomiędzy średnimi wartościami mierzonych wskaźników względem badanych grup osób palących i niepalących tytoniu z chorobą przyzębia.

KEYWORDS:

tobacco smoking, nicotine, periodontitis

HASŁA INDEKSOWE:

palenie tytoniu, nikotyna, choroba przyzębia

*Praca realizowana w ramach grantu PAM-02/07/PB oraz wygłoszona na Konferencji Naukowej: „Środowisko a stan jamy ustnej. Postęp w diagnostyce i leczeniu chorób przyzębia i błony śluzowej”, zorganizowanej w Białymstoku przez Sekcję Periodontologii PTS w dniach 18-20.IX.2008 r.

Wstęp

Badania wykonane w ostatnich latach, dotyczące wpływu palenia tytoniu na stan zdrowia jamy ustnej zwracają uwagę na fakt, że nałóg tytoniowy jest jednym z bezpośrednich czynników ryzyka, który decyduje o zwiększonej zapadalności i modyfikuje przebieg chorób przyzębia. Tytoń jest najczęściej używaną substancją uzależniającą. Pali go obecnie ponad miliard mieszkańców Ziemi. W Polsce, pomimo stopniowego obniżania się rocznego używania papierosów, ekspozycja na dym tytoniowy, w dalszym ciągu, należy do najwyższych na świecie. W naszym kraju pali około 10 milionów dorosłych Polaków; 40% mężczyzn oraz 28% kobiet [19, 20]. Wyjątkowe rozpowszechnienie tego nałogu oraz jego szkodliwość dla zdrowia jest głównym czynnikiem etiologicznym wielu chorób oraz czynnikiem modyfikującym ich przebieg. Szczegółowe biochemiczne analizy dymu tytoniowego doprowadziły do zidentyfikowania wielu związków chemicznych, z których przeważająca większość to związki silnie toksyczne, wykazujące aktywne działanie antygenowe, cytotoksyczne, mutagenne i karcynogenne.

Najbardziej poznanym, farmakologicznie aktywnym składnikiem tytoniu jest nikotyna i dzięki wieloletnim badaniom biochemicznym i immunochemicznym udało się ustalić podstawowe szlaki metaboliczne, którym podlega w organizmie człowieka [3, 11, 23]. W świetle powyższych doniesień, nikotyna może być absorbowana przez skórę, układ pokarmowy, oddechowy i wydalniczy. Jako niezdisocjowana, słaba zasada jest rozpuszczalna w tłuszczach i szybko migruje przez błony komórkowe. Badania eksperymentalne wykonane *in vitro* oraz *in vivo* wykazały, że nikotyna ulega dystrybucji do wszyst-

kich tkanek ustroju ludzkiego, zaś intensywność procesu absorpcji w różnych narządach i tkankach może wahać się w zależności od pH [24]. Bardzo szybko dociera też do komórek mózgowych, gdzie w jednym z mechanizmów przyspiesza i pobudza działanie OUN poprzez zwiększenie liczby receptorów acetylocholinowych. Zjawisko to przyczynia się do powstania uzależnienia od nikotyny. Podwyższenie poziomu dopaminy powoduje wzrost ochoty na zapalenie papierosa.

Osoba paląca jest pobudzona, ma dobre samopoczucie i jest w lepszym nastroju. Poza tym palenie tytoniu wzmacnia zdolność do pracy, kompensuje zmęczenie, powoduje obniżenie agresywności, znosi uczucie głodu oraz polepsza zdolność zapamiętywania. Z czasem jednak na skutek zmian enzymatycznych, poprzez zwiększenie tolerancji nikotyny, dochodzi do skrócenia czasu dobrego samopoczucia i odczuwania „plusów” palenia i niestety zwiększenia częstości palenia, czego konsekwencją jest pogłębianie nałogu. Nikotynizm to jeden z najpoważniejszych nałogów, uznawany przez ŚOZ za przewlekłą i nawracającą chorobę, która wymaga intensywnej i złożonej terapii.

Rozważając na podstawie dostępnego piśmiennictwa wpływ nałogu tytoniowego na stan zdrowia jamy ustnej okazało się, że istnieje co najmniej kilka mechanizmów patologicznych zachodzących w tkankach przyzębia u osób palących papierosy [2, 10, 12]. Jednym z najwcześniej zauważalnych skutków używania tytoniu są zaniedbania higieniczne. W związku ze wzrostem stężenia jonów wapnia, fosforu i obniżeniem pH płytki nazębnej dochodzi do wzrostu jej mineralizacji co ułatwia i nasila nawarstwianie się kamienia zarówno naddziąsłowego jak i poddziąsłowego. W wyniku penetracji osadu nikotynowego w głąb szkliwa zębów i zębiny

ubytków klinowych dochodzi do powstawania nieestetycznych czarnobrunatnych przebarwień. Przebarwieniom ulegają również wypełnienia i uzupełnienia protetyczne.

Palenie tytoniu stymuluje też melanocyty błony śluzowej jamy ustnej do wzmożonej produkcji melaniny, w wyniku czego powstają przebarwienia melaninowe. Osoby nałogowo palące papierosy są przesiąknięte zapachem dymu tytoniowego. Z czasem tracą obiektywizm, przyzwyczajają się i nie czują tego zapachu. „Pachnie” skóra całego ciała, włosy, garderoba, utrzymuje się *halitosis*: wyjątkowo nieprzyjemny, przykry, nieświeży oddech z jamy ustnej. Palacze złudnie używają wtedy ustnych odświeżaczy, które tylko na krótko tłumią nieświeży oddech, a przez to, że zwykle zawierają w swym składzie cukry i kwas cytrynowy potęgują zapadalność na próchnicę [8].

U palaczy zmienia się flora bakteryjna zasiedlająca środowisko jamy ustnej. Metabolizm nikotyny sprzyja kolonizacji bakterii potencjalnie patogennych dla tkanek przyzębia. Gram ujemne pałeczki względnie beztlenowe *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, bezwzględnie beztlenowe: *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia* oraz krętki, głównie *Treponema denticola* [21,25].

Bezpośrednie zaciąganie się dymem papierosa powoduje podwyższenie temperatury w wyniku reakcji chemicznej i wywołuje mikrooparzenia oraz odczyny zapalne błony śluzowej. Dochodzi do przyspieszenia procesu rogowacenia i często zaburzeń rogowacenia błony śluzowej. W związku z tym u osób uzależnionych od nikotyny czasami pojawia się leukoplakia, która nie leczona może stać się punktem wyjścia transformacji nowotworowej. Często zdarza się również, że rozwija się kserostomia, która z kolei sprzyja namnażaniu

się grzybów *Candida albicans*. W przebiegu przewlekłego chemicznego drażnienia i przewlekłej kolonizacji drożdżaków może dochodzić do przebarwień, rozrostu i rogowacenia brodawek nitkowatych języka i rozwoju jednostki chorobowej określanej mianem języka czarnego włochatego [16].

Poza miejscowym działaniem dymu tytoniowego jego toksyczne substancje, głównie nikotyna, wywierają działanie ogólne, zakłócając i zmieniając przepływ krwi w dziąśle. Nikotyna stymuluje uwalnianie nadnerczowych i obwodowych katecholamin. Adrenalina i noradrenalina m.in. powodują skurcz naczyń powierzchniowych dziąsła. Nikotyna powoduje także powstawanie mikrozakrzepów i zamykanie naczyń włosowatych na skutek wzrostu lepkości płytek krwi poprzez obniżanie stężenia prostacykliny PGI₂ odpowiedzialnej właśnie za rozszerzenie naczyń i spadek agregacji płytek. W innym mechanizmie wywołuje niedokrwienie utrudniające dojrzewanie prekursorów erytrocytów i samych erytrocytów [17]. Efektem klinicznym zmiany przepływu krwi w dziąsłach jest skłonność do przewlekłych zapaleń przyzębia, przebiegających z niższym odsetkiem miejsc krwawiących przy zgłębnikowaniu kieszonek przyzębnych [13, 18].

Zarówno działanie czynników miejscowo drażniących będących składnikami dymu tytoniowego jak i metabolitów nikotyny powoduje zaburzenie procesów obronno-naprawczych zachodzących w przyzębiu w wyniku różnych mechanizmów. Wzmaga to negatywne działanie i powoduje, że choroba przyzębia przebiega ze szczególną intensywnością i znacząco pogarsza odpowiedź organizmu na leczenie.

Supresyjne działanie metabolitów nikotyny wywołuje zaburzenie mechanizmów odpowiedzi immunologicznej, swoistej odpo-

wiedzi zarówno komórkowej, jak i humoralnej. Dochodzi do upośledzenia chemotaksji i fagocytozy przez komórki żerne, które stanowią pierwszą linię obrony ustroju. Spadek wydzielania immunoglobuliny IgA, IgG upośledza odpowiedź humoralną na antygeny tak specyficznej u palaczy płytki bakteryjnej, upośledza neutralizację enzymów i toksyn bakteryjnych. Szczególnie istotny jest spadek stężenia IgG2, głównego izotopu immunoglobuliny uczestniczącego w reakcjach obronnych organizmu. Bierze ona udział w alternatywnej drodze aktywacji dopełniacza i pełni rolę w eliminacji najgroźniejszej leukotoksyny *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, która wywiera szczególnie destrukcyjny wpływ na tkanki przyzębia. Dochodzi do aktywacji monocytów, które powodują wzrost wytwarzania cytokin: IL-1B, IL-6, PGE2, TNF, IFN, aktywują fibroblasty do zwiększonej produkcji proteaz, enzymów proteolitycznych, niszczących tkankę łączną i aktywujących osteoklasty, powodując destrukcję tkanki kostnej [1, 14]. Metabolity nikotyny ulegają dystrybucji w głąb tkanek i mają zdolność łączenia z fibroblastami. Zaburza to transport przez błony komórkowe i powoduje złe przyleganie fibroblastów do innych komórek i powierzchni.

Zdolność wnikania do wnętrza komórek wpływa na transkrypcję genów odpowiedzialnych za syntezę kolagenazy, potęgując wpływ cytokin. Określono, że w porównaniu z osobami zdrowymi u palaczy występuje kilkukrotnie wyższa aktywność kolagenazy [22]. Wyżej wspomniane katecholaminy stymulują wytwarzanie chalonów, czyli hormonów opóźniających gojenie tkanek poprzez spowolnienie nabłonkowania, a także tworzenia nowej tkanki łącznej, wskutek inaktywacji miofibroblastów. Dochodzi do spadku stężenia kwasu askorbinowego, który jest niezbę-

ny w procesie hydroksylacji proliny, koniecznej do tworzenia kolagenu. Ponadto tlenek węgla, składnik dymu tytoniowego, poprzez powinowactwo do hemoglobiny zmniejsza objętość przenoszonego tlenu z erytrocytów do tkanek prowadząc do komórkowej hipoksji. Cyjanowodór powoduje z kolei komórkową anoksję i tkankową hipoksję, prowadząc do zahamowania syntezy enzymów potrzebnych do transportu i metabolizmu tlenu na poziomie komórkowym, co upośledza gojenie i regenerację tkanek [4].

Należy też zwrócić uwagę na fakt, że metabolity nikotyny, nitropochodne i wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne, wchodzące w skład substancji smolistych dymu tytoniowego tworzą grupę wysoce reaktywnych związków, które kowalencyjnie modyfikują białka oraz kwasy nukleinowe, stając się bezpośrednio odpowiedzialnymi za karcynogenezę i rozwój nowotworów także w obrębie jamy ustnej [5, 9].

Cel pracy

Celem pracy było zbadanie wpływu nawyku palenia tytoniu na wskaźniki kliniczne stanu przyzębia oraz oddziaływanie nikotyny i jej metabolitów na tkanki przyzębia.

Materiał i metody

Badaniem objęto dwie grupy pacjentów dorosłych od 25 roku życia ze stwierdzoną klinicznie chorobą przyzębia. Pierwsza grupa to pacjenci nigdy niepalący papierosów. Druga grupa to nałogowi palacze, tj. pacjenci palący od 5 lat bez przerwy, minimum 10 papierosów dziennie. Pacjentów kwalifikowano do grup badanych na podstawie wywiadu, badania klinicznego, analizy zdjęć radiologicznych oraz ankiety określającej nałóg palenia

tytoniu. Grupę kontrolną odnoszono do wzorca pacjenta ze zdrowym przyzęciem.

Pomiary kliniczne zostały wykonane przez tę samą osobę w jednorodnych warunkach gabinetu stomatologicznego. Oceniano: liczbę zębów zachowanych oraz zębów utraconych, wskaźnik higieny (API – wg *Langego* i wsp.), wskaźnik dziąsłowy (zmodyfikowany SBI wg *Muhlemanna* i *Sona*), głębokość kieszonek przyzębnych (PD), utratę przyczepu nabłonkowego (CAL), recesje (REC), liczbę i stopień ruchomości zębów (PERIOTEST) oraz liczbę zębów objętych furkacją i klasę furkacji (zgnębnik Nabersa).

Otrzymane wyniki badań klinicznych poddano analizie statystycznej z użyciem pakietu komputerowego Statistica Pl Wersja 7.1. Hipotezę o normalności rozkładu badanej zmiennej w populacji generalnej zweryfikowano testem Shapiro-Wilka na poziomie istotności $p=0,05$. Zastosowano test analizy wariancji Fishera-Snedecora, test t-Studenta, test Cochran Coxa, test U Manna Whitneya dla dwóch grup niezależnych. Zmienne jakościowe scharakteryzowano podając liczbę zębów (%) dla poszczególnych kategorii. Porównań częstości występowania liczby zębów dla danych kategorii dokonano stosując test niezależności X^2 z poprawką Yatesa. Dopuszczalne prawdopodobieństwo błędu pierwszego rodzaju (poziom istotności testu) ustalono równe 0,05.

Wyniki

W tabeli 1 zestawiono liczbę i odsetek zębów zachowanych oraz liczbę i odsetek zębów utraconych w grupie osób palących i niepalących z chorobą przyzębia. Wykazano wysoce istotną statystycznie dodatnią korelację liczby zębów zachowanych oraz liczby zębów utraconych z nawykiem palenia tytoniu. Odsetek zębów zachowanych u palących wynosił 69,4% i był statystycznie istotnie niższy niż odsetek zębów zachowanych u niepalących – 81,0%. Odsetek zębów utraconych u palących wynosił 30,6% i był statystycznie istotnie wyższy niż odsetek zębów utraconych u niepalących – 19,0%.

W tabeli 2 zestawiono wartości mierzonych wskaźników klinicznych w badanej grupie osób z chorobą przyzębia podzieloną ze względu na nawyk palenia tytoniu. Charakterystyka rozkładu badanych zmiennych wykazała, że zmienna określająca poziom higieny API% okazała się nieistotna statystycznie i porównywalna dla obu badanych grup. Pozostałe analizowane zmienne wykazały różnice wysoce istotne statystycznie dla obu grup.

Z kolei w tabeli 3 zestawiono odsetek zębów wykazujących I, II lub III stopień ruchomości oraz odsetek zębów objętych I, II lub III klasą furkacji w grupie osób palących i niepa-

Tabela 1. Liczba i odsetek zębów zachowanych i utraconych w grupie niepalących i palących

| | LZ | | LZU | | Poziom istotności testu p |
|-----------|-----|------|-----|------|---------------------------|
| | N | % | n | % | |
| Niepalący | 389 | 81,0 | 91 | 19,0 | <0,0001 |
| Palący | 333 | 69,4 | 147 | 30,6 | <0,0001 |

Legenda: LZ – liczba zębów, LZU – liczba zębów utraconych.

T a b e l a 2 . Charakterystyka rozkładu badanych zmiennych wskaźników klinicznych dla grupy niepalących i palących

| Wskaźnik kliniczny | | Min-Max | Q1-Q3 | Mediana | Dominanta | Częstość dominanty | Poziom istotności testu p |
|--------------------|----|---------|-------|---------|-----------|--------------------|---------------------------|
| API% | NP | 39-100 | 45-90 | 63 | 39 | 3x | p>0,38 |
| | P | 27-100 | 50-68 | 53 | 50 | 3x | |
| SBI% | NP | 33-100 | 48-86 | 60 | 100 | 3x | p<0,0001 |
| | P | 4-38 | 11-25 | 16 | 21 | 3x | |
| PD | NP | 2-9 | 3-5,5 | 4 | 4 | 81x | p<0,0001 |
| | P | 2-12 | 4-8 | 6 | 6 | 61x | |
| CAL | NP | 1-15 | 2-4,5 | 3,5 | 2 | 89x | p<0,0001 |
| | P | 0,5-12 | 3-7 | 5 | 2 | 50x | |
| REC | NP | 0-4 | 0-1 | 0 | 0 | 167x | p<0,0001 |
| | P | 0-4 | 0-2 | 1 | 0 | 109x | |

Legenda: NP – niepalący, P – palący.

T a b e l a 3 . Odsetek zębów z I, II, III stopniem rozchwiania i I, II, III klasą furkacji

| | | Stopień ruchomości | | Poziom istotności testu p | Klasa furkacji | | Poziom istotności testu p |
|-----|----|--------------------|------|---------------------------|----------------|------|---------------------------|
| | | N | % | | N | % | |
| I | NP | 23 | 5,9 | p<0,0009 | 7 | 1,8 | p>0,20 |
| | P | 45 | 13,5 | | 12 | 3,6 | |
| II | NP | 22 | 5,7 | p<0,0001 | 1 | 0,26 | p<0,05 |
| | P | 55 | 16,5 | | 7 | 2,1 | |
| III | NP | 15 | 3,9 | p>0,8 | 0 | 0 | p>0,93 |
| | P | 15 | 4,5 | | 1 | 0,26 | |

Legenda: NP – niepalący, P – palący, n – liczba zębów.

lących z chorobą przyzębia. Charakterystyka tych zmiennych jakościowych wykazała, że odsetek zębów kolejno z I i II stopniem ruchomości u palących wynosi 13,5% i 16,5%. Był on istotnie statystycznie wyższy niż odsetek zębów z I i II stopniem ruchomości u niepalących, który wynosił 5,9% i 5,7%. Zmienna określająca III stopień ruchomości okazała się nieistotna statystycznie i porównywalna dla obu grup. Odsetek zębów obarczonych II klasą furkacji u palących wynosił 2,1% i był istotnie statystycznie wyższy niż odsetek zębów obarczonych II klasą furkacji u niepalących – 0,26%. Zmienne określające I i III klasę furkacji okazały się porównywalne i nieistotne statystycznie.

Omówienie wyników i dyskusja

Badania wykazały znamienne zarówno klinicznie, jak i statystycznie różnice oraz zależności pomiędzy średnimi wartościami mierzonych wskaźników względem badanych grup osób palących i niepalących tytoń z chorobą przyzębia. Wykazano dodatnią korelację liczby zębów zachowanych oraz liczby zębów utraconych u osób z nawykiem palenia tytoniu. W grupie osób palących odsetek zębów zachowanych był znacznie niższy. Natomiast odsetek zębów utraconych znacznie wyższy w porównaniu z grupą osób niepalących. Nasilenie zmian chorobowych u palących było większe, lecz poziom higieny był porównywalny w obu grupach. Zatem uwzględniając poziom higieny, nawyk palenia miał niezależny od nawyków higienicznych wpływ na stopień zaawansowania zapalenia przyzębia. U palaczy stwierdzono znacząco niższy odsetek miejsc krwawiących przy zgłębnikowaniu kieszonek przyzębnych, pomimo porównywalnego poziomu higieny.

Zaawansowanie zmian destrukcyjnych tkanek w przyzębiu pozostaje w korelacji z nawykiem palenia tytoniu. Badania potwierdzają większą destrukcję kości wyrostka zębodołowego, większą utratę przyczepu nabłonkowego oraz wyższy odsetek zębów wykazujących ruchomość i furkacje u osób palących nałogowo tytoń.

Współczesne badania medyczne charakteryzuje poszukiwanie molekularnego podłoża chorób. W ostatnich latach pojawia się coraz większa liczba doniesień, sugerująca genetyczne podłoże chorób poza czynnikami środowiskowymi i stałymi czynnikami jak: wiek, rasa czy płeć. U człowieka metabolizm nikotyny powstaje pod wpływem nieswoistych monooksygenaz, enzymów biorących udział w reakcji biologicznego utleniania. System oksygenaz stanowi układ cytochromu P-450. Najwyższą aktywnością w stosunku do nikotyny wyróżnia się aminooksygenaza CYP2A6. Prawdopodobnie osobnicza aktywność tego cytochromu wpływa na różny poziom stężenia kotyniny, głównego metabolitu nikotyny, przy takiej samej dawce nikotyny. Świadczy to o genetycznie uwarunkowanej, różnej aktywności metabolicznej tego enzymu, a w konsekwencji różnej szybkości metabolizmu nikotyny [6, 7, 15].

Podsumowanie

Powyższe doniesienia stanowią podstawę do podejmowania kolejnych kompleksowych badań, które określą jak szybkość metabolizmu nikotyny przedkłada się na przebieg i stopień zaawansowania zapaleń przyzębia oraz jaka jest rola polimorfizmu, a także jak czynnik genetyczny wpływa na wystąpienie chorób przyzębia i w jaki sposób koreluje z czynnikiem środowiskowym bądź innymi czynnikami modyfikującymi.

Piśmiennictwo

1. *Apatzidou D A, Riggio M P, Kinane D F*: Impact of smoking the clinical, microbiological and immunological parameters of adult patients with periodontitis. *J Clin Periodontol* 2005, 32, 9: 973-983.
2. *Albandar J M, Streckfus Ch F, Adesanya M R, Winn D M*: Cigar, Pipe, and Cigarette Smoking as Risk Factors for Periodontal Disease and Tooth Loss. *J Periodontol* 2000, 71, 12: 1874-1881.
3. *Benowitz N L, Jacob P III*: Effects of cigarette smoking and carbon monoxide on nicotine and cotinine metabolism. *Clin Pharmacol Ther* 2000, 67, 6: 653-659.
4. *Bergstrom J, Eliasson S, Preber H*: Cigarette Smoking and Periodontal Bone Loss. *J Periodontol* 1991, 62, 12: 242-246.
5. *Cieślik T, Wróbel J, Szczurek Z, Sabat D, Zappa J, Cieślik A*: Wpływ palenia papierosów na gojenie ran błony śluzowej – badania doświadczalne. *Czas Stomatol* 2002, LV, 2: 115-122.
6. *Dybiżajska E, Brodzikowska A*: Polimorfizmy genetyczne w zapaleniu przyzębia. *Stomatol Współcz* 2006, 13, 4: 28-37.
7. *Dempsey D, Tutka P, Jacob P III, Allen F, Schoedel K, Tyndale R F, Benowitz N L*: Nicotine metabolite ratio as an index of cytochrome P450 2A6 metabolic activity. *Clin Pharmacol Ther* 2004, 76, 1: 64-72.
8. *Hemin C A, Axeli T*: Oral melanin pigmentation in 467 Thai and Malesien people with special emphasis on smoker's melanosis. *J Oral Pathol Med* 1991, 1: 4-8.
9. *Homman N*: Increased salivary acetaldehyde levels in heavy drinkers and smokers: a microbiological approach to oral cavity cancer. *Carcinogenesis* 2000, 21, 4: 663-668.
10. *Jaroniewski W*: Tytoń-historia szkodliwość palenia. *Farmacja Pol* 1995, 51, 13: 573-578.
11. *Kyerematen G A, Morgan M L, Chattpadhyay B, deBethizy J D, Vesell E S*: Disposition of nicotine and eight metabolites in smokers and nonsmokers: Identification in smokers of two metabolites that are longer lived than cotinine. *Clin Pharmacol Ther* 1990, 48, 6: 641-651.
12. *Kyerematen G A, Morgan M, Warner G, Martin L F, Veselle S*: Metabolism of nicotine by hepatocytes. *Biochem Pharmacol* 1990, 40, 8: 1747-1756.
13. *Kaczmarek U, Malepszy A, Konopka T, Nowak-Malinowska H, Kozłowski Z*: Wpływ palenia tytoniu na stan przyzębia. *Mag Stomatol* 1995, 11: 27-31.
14. *Kamer A R, El-Ghorab N, Marzec N, Margarone J E, Dziak R*: Nicotine induced proliferation and cytokine release in osteoblastic cells. *Int J Mol Med* 2006, 17, 1: 121-127.
15. *Kubota T, Nakajima-Taniguchi C, Fukuda T, Funamoto M, Maeda M, Tange E, Ueki R, Kawashima K, Hara H, Fujio Y, Azuma J*: CYP2A6 polymorphisms are associated with nicotine dependence and influence withdrawal symptoms in smoking cessation. *Pharmacogenomics J* 2006, 6, 2: 115-119.
16. *Maciąg W, Bachanek T*: Wpływ alkoholu i nikotyny na stan zdrowia jamy ustnej. *Mag Stomatol* 2006, 11: 28-29.
17. *Mosley L H, Finseth F*: Nicotine and its effect on wound healing. *Plastic and Reconstr Surg* 1978, 61, 4: 570-575.
18. *Michele K, Beaumert Ah, Johnson G K, Kaldahl W B, Patil K D, Kalkwart K L*: The effect of smoking on the response to periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 1994, 21, 2: 91-97.
19. Ośrodek Badań Opinii Publicznej. Warszawa 2002.
20. *Siemińska A*: Genetyczne uwarunkowania uzależnienia od tytoniu. *Alergia Astma Immun* 2005, 10, 2: 69-73.
21. *Stoltenberg J L, Osborn J B, Pihlstrom B L, Herzberg M C, Aepli D M, Wolff L F, Fisher G E*: Association Between Cigarette Smoking, Bacterial Pathogens, and Periodontal Status. *J Periodontol* 1993, 64, 12: 1225-1230.

22. *Sonmez S, Canda T, Ozkara E, Ak D*: Quantitative Evaluation of the Vasculature and Fibronectin Localization in Gingival Connective Tissue of Smokers and Non-Smokers. *J Periodontol* 2003, 74, 6: 822-830.
23. *Tutka P, Mosiewicz J, Wielosz M*: Pharmacokinetics and metabolism of nicotine. *Pharmacol Rep* 2005, 57, 2: 143-153.
24. *Trypień T*: Metabolizm nikotyny. *Bromatol Chem Toksykol* 2002, 1: 17-25.
25. *Teughles W, van Eldere J, van Steenberghe D, Cassiman J J, Fives-Taylor P, Quirynen M*: Influence of nicotine and cotinine on epithelial colonization by periodontopathogenes. *J Periodontol* 2005, 76, 8: 1315-1322.

Otrzymano: dnia 25.VIII.2008 r.

Adres autorów: 70-111 Szczecin, Al. Powstańców
Wlkp. 72

Tel.: 091 4661745

Fax: 091 4661744

e-mail: zperio@sci.pom.szczecin.pl