

RAFAŁ RUDZIŃSKI, JADWIGA BANACH

## Kierunki toksycznego oddziaływania nikotyny i jej metabolitów na tkanki przyzębia

### Direction Toxically Nicotine Affects and Metabolites of Nicotine on the Periodontal Tissues

Zakład Periodontologii Katedry Stomatologii Zachowawczej i Periodontologii PAM w Szczecinie

#### Streszczenie

Przedstawiono aktualne poglądy dotyczące negatywnego wpływu palenia tytoniu na tkanki przyzębia. Omówiono potencjalne kierunki oddziaływania nikotyny i jej metabolitów na tkanki przyzębia (**Dent. Med. Probl. 2007, 44, 2, 251–254**).

**Słowa kluczowe:** nikotyna, palenie tytoniu a choroby przyzębia.

#### Abstract

The study based on the literature and presented current views on the negative effects of cigarette smoke on the periodontium. The potential directions of the action of nicotine and metabolites of nicotine on the periodontal tissues are discussed (**Dent. Med. Probl. 2007, 44, 2, 251–254**).

**Key words:** nicotine, tobacco smoking and periodontitis.

Analizując dostępne piśmiennictwo oraz badania prowadzone w ostatnich latach na temat wpływu palenia tytoniu na stan zdrowia jamy ustnej, należy zwrócić uwagę na to, że nałóg tytoniowy jest jednym z bezpośrednich czynników ryzyka, który decyduje o zwiększonej zapadalności i zmienia przebieg tych chorób.

Tytoń jest najczęściej używaną substancją uzależniającą. Pali go obecnie ponad miliard mieszkańców Ziemi. W Polsce, pomimo stopniowego obniżania się rocznego spożycia papierosów, ekspozycja na dym tytoniowy w dalszym ciągu należy do największych na świecie. W naszym kraju pali około 10 milionów dorosłych Polaków (40% mężczyzn oraz 28% kobiet) [1, 2]. Ze względu na wyjątkowe rozpowszechnienie tego nałogu oraz jego wyjątkową szkodliwość dla zdrowia jest głównym czynnikiem etiologicznym wielu chorób oraz czynnikiem modyfikującym ich przebieg. Szczegółowe analizy biochemiczne dymu tytoniowego doprowadziły do zidentyfikowania tysięcy 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 [3–5]. W świetle powyższych doniesień nikotyna może być absorbowana przez skórę, układ pokarmowy, oddechowy i wydalniczy. Jako niezdysocjowana, słaba zasada jest rozpuszczalna w tłuszczach i szybko migruje przez błony komórkowe. Badania eksperymentalne przeprowadzone *in vitro* oraz *in vivo* wykazały, że nikotyna jest rozprowadzana do wszystkich tkanek ustroju ludzkiego, a intensywność procesu absorpcji w różnych narządach i tkankach zmienia się w zależności od pH [6]. Bardzo szybko dociera też do komórek mózgowych, gdzie w jednym z mechanizmów przyspiesza i pobudza działanie o.u.n. przez zwiększenie liczby receptorów acetylocholinowych. Zjawisko to przyczynia się do powstania uzależnienia od nikotyny. Zwiększenie stężenia dopaminy powoduje większą chęć na zapalenie pa-

pierosa. Osoba paląca jest pobudzona, ma dobre samopoczucie i jest w lepszym nastroju. Palenie tytoniu wzmacnia poza tym zdolność do pracy, kompensuje zmęczenie, zmniejsza agresywność, znosi uczucie głodu oraz polepsza zdolność zapamiętywania. Z czasem jednak na skutek zmian enzymatycznych w wyniku zwiększenia tolerancji nikotyny dochodzi do skrócenia czasu dobrego samopoczucia i zwiększenia częstości palenia, czego następstwem jest pogłębianie nałogu. Nikotynizm to jeden z najpoważniejszych nałogów, uznawany przez ŚOZ za przewlekłą i nawracającą chorobę, która wymaga intensywnej i złożonej terapii.

W świetle dostępnego piśmiennictwa na temat wpływu nałogu tytoniowego na stan zdrowia jamy ustnej okazało się, że istnieje co najmniej kilka mechanizmów patologicznych zachodzących w tkankach przyzębia u osób palących papierosy. Pewne jest, że palenie tytoniu nie tylko zwiększa ciężkość przebiegu zapalenia przyzębia, przyspieszając utratę przyczepu nabłonkowego i utratę zębów, ale przyczynia się do nawrotów zapalenia i oporności na leczenie [7–10].

Jednym z najwcześniej zauważalnych skutków używania tytoniu są zaniedbania higieniczne. W związku ze zwiększeniem stężenia jonów wapnia, fosforu i obniżeniem pH płytki nazębnej dochodzi do zwiększenia 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. Przebarwiają się również wypełnienia i uzupełnienia protetyczne. Palenie tytoniu pobudza też melanocyty błony śluzowej jamy ustnej do wzmożonego wytwarzania 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, a pachnie skóra całego ciała, włosy, garderoba i utrzymuje się *halitosis* – wyjątkowo nieprzyjemny, przykry, nieświeży oddech z jamy ustnej. Palacze używają wtedy ustnych odświeżaczy, które tylko na krótko tłumią nieświeży oddech, a ponieważ zawierają zwykle w swym składzie cukry i kwas cytrynowy, potęgują zapadalność na próchnicę [11].

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

przede wszystkim *Treponema denticola* [12–14].

Bezpośrednie zaciąganie 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 nieleczona może stać się punktem wyjścia metaplazji nowotworowej. Często zdarza się również, że rozwija się kserostomia, która 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 [15].

Poza miejscowym działaniem dymu tytoniowego jego toksyczne substancje, przede wszystkim nikotyna, wywierają działanie ogólne, zakłócając i zmieniając przepływ krwi w dziąśle. Nikotyna pobudza uwalnianie nadnerczowych i obwodowych katecholamin. Adrenalina i noradrenalina działają ogólnie naczynioskurczowo oraz powodują skurcz naczyń powierzchniowych dziąsła. Nikotyna przyczynia się także do powstawania mikrozakrzepów i zamykania naczyń włosowatych na skutek zwiększenia lepkości płytek krwi przez obniżanie stężenia prostacykliny PGI<sub>2</sub> odpowiedzialnej za rozszerzenie naczyń i zmniejszenie agregacji płytek. W innym mechanizmie wywołuje niedokrwienie, utrudniając dojrzewanie prekursorów erytrocytów i samych erytrocytów [16, 17]. Skutkiem klinicznym zmiany przepływu krwi w dziąsłach jest skłonność do przewlekłych zapaleń przyzębia, przebiegających z mniejszym odsetkiem miejsc krwawiących podczas zgłębnikowania kieszonek przyzębnych. Występuje niższy wskaźnik krwawienia u palących, pomimo gorszej higieny jamy ustnej w porównaniu z osobami niepalącymi [18, 19].

Zarówno działanie czynników miejscowo drażniących, będących składnikami dymu tytoniowego, jak i metabolitów nikotyny powoduje zaburzenie procesów obronno-naprawczych zachodzących w przyzębiu na drodze różnych mechanizmów. Wzmaga to działanie negatywne i powoduje, że choroba przyzębia przebiega ze szczególną intensywnością i znacząco pogarsza odpowiedź organizmu na prowadzone leczenie. Supresyjne działanie metabolitów nikotyny wyzwała zaburzenie mechanizmów odpowiedzi immunologicznej, swoistej odpowiedzi zarówno komórkowej, jak i humoralnej. Następuje zaburzenie chemotaksji i fagocytozy przez komórki żerne, które są pierw-

szą linią obrony ustroju. Zmniejszenie wydzielania immunoglobuliny IgA, IgG zaburza odpowiedź humoralną na antygeny tak swoistej u palaczy płytki bakteryjnej, zaburza neutralizację enzymów i toksyn bakteryjnych. Szczególnie istotne jest zmniejszenie stężenia IgG2, głównego izotypu immunoglobuliny uczestniczącego w reakcjach obronnych organizmu. Bierze ona udział w alternatywnej drodze aktywacji dopełniacza i pełni rolę w usuwaniu najgroźniejszej produkowanej przez *Actinobacillus actinomycetemcomitans* leukotoksyny, która wywiera szczególnie destrukcyjny wpływ na tkanki przyzębia. Dochodzi do aktywacji monocytów, które powodują zwiększenie wytwarzania cytokin: IL-1 $\beta$ , IL-6, PGE<sub>2</sub>, TNF- $\alpha$ , IFN, które aktywują fibroblasty do zwiększonego wytwarzania proteaz, enzymów proteolitycznych, niszczących tkankę łączną i aktywujących osteoklasty, powodując niszczenie tkanki kostnej [20, 21]. Metabolity nikotyny są rozprowadzane 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 kilkakrotnie większa aktywność kolagenazy [22, 23]. W świetle powyższych doniesień nie zaskakuje to, że złożoność procesów metabolicznych u osoby nałogowo palącej tytoń powoduje zaburzenie upośledzenia odpowiedzi tkanek na leczenie, utrudnia gojenie i zwiększa odsetek nawrotów choroby. Wyżej wspomniane katecholaminy zaburzają wytwarzanie chalonów, czyli hormonów opóźniających gojenie tkanek w wyniku spowolnienia nabłonkowania, a także tworzenia nowej tkanki łącznej, wskutek inaktywacji miofibroblastów. Zmniejsza się stężenie kwasu askorbinowego, który jest niezbędny w procesie hydroksylacji proliny, koniecznej do tworzenia kolagenu. Tlenek węgla ponadto, składnik dymu tytoniowego, przez

powinowactwo do hemoglobiny zmniejsza objętość przenoszonego tlenu z erytrocytów do tkanek, prowadząc do komórkowej hipoksji. Cyjanowodor powoduje komórkową anoksję i tkankową hipoksję, prowadząc do zahamowania syntezy enzymów potrzebnych do transportu i metabolizmu tlenu na poziomie komórkowym, co zaburza gojenie i regenerację tkanek [24]. Należy też zwrócić uwagę, że metabolity nikotyny, nitropochodne i wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne, wchodzące w skład substancji smolistych dymu tytoniowego tworzą grupę wysoko reaktywnych związków, które modyfikują kowalencyjnie białka oraz kwasy nukleinowe, stając się bezpośrednio odpowiedzialne za karcynogenezę i rozwój nowotworów, także w obrębie jamy ustnej [25, 26].

Współczesne badania medyczne charakteryzuje poszukiwanie molekularnego podłoża chorób. W ostatnich latach pojawia się coraz większa liczba doniesień, sugerująca genetyczne podłożę chorób poza czynnikami środowiskowymi i stałymi czynnikami, takimi jak: wiek, rasa lub płeć. U człowieka metabolizm nikotyny zachodzi pod wpływem nieswoistych monoooksygenaz, enzymów biorących udział w reakcji biologicznego utleniania. System oksygenaz stanowi układ cytochromu P-450. Największą aktywnością w stosunku do nikotyny wyróżnia się aminooksygenaza CYP2A6. Prawdopodobnie osobnicza aktywność tego cytochromu wpływa na różne stężenie kotyniny, głównego metabolitu nikotyny, przy takiej samej dawce nikotyny. Świadczy to o genetycznie uwarunkowanej, różnej aktywności metabolicznej tego enzymu, a w następstwie różnej szybkości metabolizmu nikotyny [27–29].

Powyższe doniesienia są podstawą do podejmowania kolejnych kompleksowych badań, które określą, jak szybkość metabolizmu przedkłada się na różny przebieg i stopień zaawansowania zapaleń przyzębia, jaka jest rola polimorfizmu genów i jak czynnik genetyczny wpływa na wystąpienie chorób przyzębia oraz w jaki sposób koreluje z czynnikiem środowiskowym.

## Piśmiennictwo

- [1] Ośrodek Badania Opinii Publicznej. Warszawa 2002.
- [2] SIEMIŃSKA A.: Genetyczne uwarunkowania uzależnienia od tytoniu. *Alerg. Astma Immunol.* 2005, 10, 69–73.
- [3] 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, 641–651.
- [4] TUTKA P., MOSIEWICZ J., WIELOSZ M.: Pharmacokinetics and metabolism of nicotine. *Pharmacol. Rep.* 2005, 57, 143–153.
- [5] BENOWITZ N.L., JACOB P.: Effects of cigarette smoking and carbon monoxide on nicotine and cotinine metabolism. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2000, 67, 653–659.
- [6] TRYPIEŃ T.: Metabolizm nikotyny. *Bromat. Chem. Toksykol.* 2002, 1, 17–25.
- [7] JARONIEWSKI W.: Tytoń – historia, szkodliwość palenia. *Farmacja Pol.* 1995, 51, 573–578.

- [8] Kyerematen G.A., Morgan M., Warner G., Martin L.F., Vesell E.S.: Metabolism of nicotine by hepatocytes. *Biochem. Pharmacol.* 1990, 40, 1747–1756.
- [9] WOŹNIAK J.: Palenie tytoniu formą uzależnienia lekowego. *Farmacja Pol.* 1994, 50, 292–300.
- [10] ALBANDAR J.M., STRECKFUS C.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, 1874–1881.
- [11] 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.
- [12] STOLTENBERG J.L., OSBORN J.B., PIHLSTROM B.L., HERZBERG M.C., AEPPLI D.M., WOLFF L.F., FISHER G.E.: Association between cigarette smoking, bacterial pathogens, and periodontal status. *J. Periodontol.* 1993, 64, 1225–1230.
- [13] VAN WINKELHOFF A.J., BOSCH-TIJHOF C.J., WINKEL E.G., VAN DER REIJDEN W.A.: Smoking affects the subgingival microflora in periodontitis. *J. Periodontol.* 2001, 72, 666–671.
- [14] 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, 1315–1322.
- [15] MACIĄG W., BACHANEK T.: Wpływ alkoholu i nikotyny na stan zdrowia jamy ustnej. *Magazyn Stomat.* 2006, 16, 11, 28–29.
- [16] MOSLEY L.H., FINSETH F.: Nicotine and its effect on wound healing. *Plast. Reconstr. Surg.* 1978, 61, 570–575.
- [17] UEDELHOVEN W.M., RUTZEL A., MEESE C.O., WEBER P.C.: Smoking alters thromboxane metabolism in man. *Biochim. Biophys. Acta* 1991, 1081, 197–201.
- [18] MICHELE K., BEAUMERT A.H., 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, 91–97.
- [19] KACZMAREK U., MALEPSZY A., KONOPKA T., NOWAK-MALINOWSKA H., KOZŁOWSKI Z.: Wpływ palenia tytoniu na stan przyzębia. *Magazyn Stomat.* 1995, 5, 11, 27–31.
- [20] 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, 121–127.
- [21] 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, 973–983.
- [22] SONMEZ S., CANDA T., OZKARA E.: Quantitative evaluation of the vasculature and fibronectin localization in gingival connective tissue of smokers and non-smokers. *J. Periodontol.* 2003, 74, 822–830.
- [23] TIPTON D.A., DABBOUS M.K.: Effects of nicotine on proliferation and extracellular matrix production of human gingival fibroblasts *in vitro*. *J. Periodontol.* 1995, 66, 1056–1064.
- [24] BERGSTROM J., ELIASSON S., PREBER H.: Cigarette smoking and periodontal bone loss. *J. Periodontol.* 1991, 62, 242–246.
- [25] HOMMAN N.: Increased salivary acetaldehyde levels in heavy drinkers and smokers: a microbiological approach to oral cavity cancer. *Carcinogenesis* 2000, 21, 663–668.
- [26] CIEŚLIK T., WRÓBEL J., SZCZUREK Z., SABAT D., ZAPPA J., CIEŚLIK A.: Wpływ palenia papierosów na gojenie ran błony śluzowej – badania doświadczalne. *Czas Stomat.* 2002, 55, 2, 115–122.
- [27] KUPOTA 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, 115–119.
- [28] DYBIŻAŃSKA E., BRODZIKOWSKA A.: Polimorfizmy genetyczne w zapaleniu przyzębia. *Stomat. Współczesna* 2006, 13, 28–37.
- [29] DEMPSEY D., TUTKA P., JACOB P., 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, 64–72.

### Adres do korespondencji:

Rafał Rudziński  
Zakład Periodontologii  
Katedra Stomatologii Zachowawczej i Periodontologii PAM  
al. Powstańców Wlkp 72  
70-111 Szczecin  
tel.: +48 91 466 17 15

Praca wpłynęła do Redakcji: 30.11.2006 r.

Po recenzji: 25.01.2007 r.

Zaakceptowano do druku: 25.01.2007 r.

Received: 30.11.2006

Revised: 25.01.2007

Accepted: 25.01.2007