

ABITUDINE AL FUMO E MALATTIA PARODONTALE

RASSEGNA DELLA LETTERATURA

Il cavo orale rappresenta una delle sedi anatomiche più frequentemente interessate dagli effetti nocivi del fumo. È nota, per esempio, la stretta associazione tra fumo di tabacco e comparsa di lesioni precancerose del cavo orale. Recentemente è stato dimostrato come il fumo di sigaretta sia in grado di determinare effetti deleteri non soltanto sulle mucose orali, ma anche sui tessuti di sostegno del dente (65, 69).

La finalità di questo lavoro è la revisione critica della letteratura riguardante le relazioni tra fumo e malattia parodontale, puntando l'attenzione sul ruolo del fumo di sigaretta come fattore di rischio e sui meccanismi attraverso i quali il fumo interviene nella patogenesi della malattia parodontale, considerando, altresì, le sue possibili interferenze sulla guarigione della ferita, a seguito della terapia convenzionale.

1. STUDI CLINICI ED EPIDEMIOLOGICI

Premesso che la placca batterica è unanimemente riconosciuta come il fattore eziologico essenziale, diretto e scatenante, della malattia parodontale (53, 90) e che la risposta dell'ospite è determinante per il mantenimento della salute del parodonto (91), la su-

**N.M. Sforza
S.A. Spanò
E. Bianchi
F. Cicognani Simoncini**

Università degli Studi
di Bologna
Istituto
di Clinica Odontoiatrica
Direttore: Prof. M. Calandriello

scettibilità e la progressione della malattia parodontale possono essere influenzate negativamente da altri fattori, tra cui il fumo di sigaretta (21, 29, 36, 54).

L'evidenza clinica di variazioni nelle condizioni parodontali e nella risposta tissutale al trattamento terapeutico tra fumatori e non fumatori ha stimolato una estesa attività di ricerca.

I primi studi a carattere epidemiologico risalgono alla fine degli anni '40.

Dopo aver esaminato ampi gruppi di soggetti, Pindborg (71) concluse: che esisteva una correlazione tra il consumo di tabacco e la deposizione di tartaro, che il fumo era uno dei fattori predisponenti della gengivite ulceronecrotica acuta e che il tabacco poteva avere un effetto intrinseco dannoso sui tessuti.

Inizialmente fu chiara la corre-

lazione fra fumo e gengivite ulcerativa necrotizzante acuta (56, 71, 88), mentre vi furono pareri discordanti circa il ruolo del fumo di tabacco nell'eziologia della malattia parodontale. Infatti, se da una parte diversi studi clinici ed epidemiologici mettevano in evidenza un rapporto tra fumo di tabacco e malattia parodontale (3, 4, 20, 35, 49, 72, 73, 86, 87, 94), dall'altra, al contrario, alcuni studi sottolineavano l'assenza totale di effetti del fumo sulle condizioni del parodonto (50, 62).

La generale interpretazione che prevalse, per molto tempo, tra gli Autori fu quella che gli effetti del fumo di sigaretta sul parodonto fossero indiretti e causati da una igiene orale inadeguata e da un considerevole accumulo di placca e tartaro, più facilmente rilevabili tra i fumatori (4, 20, 58, 73, 87).

L'igiene orale meno efficiente e il maggior accumulo di placca batterica determinavano così, nei fumatori, secondo tali osservazioni, un maggior grado di infiammazione gengivale ed una maggiore gravità delle lesioni parodontali destruenti. Infatti quando venivano confrontati gruppi di soggetti con la stessa quantità di placca non risultavano differenze significative tra fumatori e non fumatori (72).

La maggior parte di questi primi studi è stata eseguita utilizzando

indici parodontali molto soggettivi per quantificare il livello di malattia, quali l'indice parodontale di Russel (85) o l'indice di malattia parodontale di Ramfjord (80), inoltre i metodi epidemiologici e statistici impiegati erano ancora poco precisi. Per questi motivi, tali studi vengono oggi considerati poco significativi (9, 33, 61, 84).

Durante l'ultimo decennio, studi epidemiologici controllati hanno mostrato l'esistenza di una associazione significativa tra fumo di sigaretta e maggiore perdita di osso alveolare e di denti, oltre ad una aumentata prevalenza e severità della parodontite (10-14, 26-31, 36, 37, 54, 60, 64, 76).

I dati di tali lavori suggeriscono che l'effetto del fumo è diretto e non dovuto semplicemente ad una scarsa igiene orale e ad un incremento dell'accumulo di placca nei fumatori.

La quantità di placca e la sua composizione microbiologica non sembrano essere diverse se si confrontano fumatori e non fumatori (7, 12, 16-19, 25, 31, 57, 59, 78, 93, 95).

Recentemente si è osservato che i fumatori tendono a predominare negli strati socio-economici più bassi della popolazione e che lo standard di igiene orale è correlato con lo stato socio-economico. Le abitudini di igiene orale non differiscono tra fumatori e non fumatori e la compliance verso un programma di igiene orale è alta nei due gruppi, sempre che i soggetti appartengano alla stessa fascia socio-economica (11, 12, 19).

Per quanto concerne la relazione tra fumo e gengivite ci sono ancora oggi pareri e risultati divergenti; alcuni studi riportano, infatti, un maggior grado di in-

fiammazione gengivale nei fumatori rispetto ai non fumatori (27, 31, 37), mentre altri non ne evidenziano differenze significative (7, 26, 93).

In realtà, la maggior parte degli Autori afferma che esiste una minore risposta infiammatoria gengivale all'accumulo di placca da parte dei fumatori (10, 13, 17-19, 25, 28, 74, 76); e che la ridotta infiammazione gengivale si manifesta in maniera proporzionale all'aumentare del consumo di sigarette (28, 76).

Evidenze sempre più pressanti indicano che il fumo di sigaretta costituisce un importante fattore di rischio per la salute parodontale.

I parametri di malattia, usati in molti studi per valutare l'entità della distruzione parodontale in relazione al fumo di sigaretta sono stati il riassorbimento osseo, osservato radiograficamente, la profondità di sondaggio delle tasche parodontali e la perdita di attacco clinico.

Nel 1983 Feldman e Coll. (26), in un'indagine di tipo trasversale, condotta su 862 volontari, dopo correzione dei risultati con l'analisi delle covarianti per età e tartaro, riportarono che tutti i fumatori di sigaretta avevano una minor quantità di placca, un maggior riassorbimento osseo, una profondità di tasca aumentata e una più cospicua deposizione di tartaro; tali parametri erano statisticamente significativi, rispetto ai non fumatori, mentre non si evidenziavano differenze rilevanti per quanto riguardava l'infiammazione gengivale e la mobilità dentaria. Inoltre i fumatori di pipa/sigaro, valutati separatamente, risultavano avere minor coinvolgimento parodontale rispetto ai fumatori di sigaretta.

È necessario puntualizzare che questo lavoro classificava come non fumatori anche gli ex-fumatori; ed è probabile che ciò abbia portato a degli errori nella valutazione dei risultati finali. Infatti, come dimostrato in seguito, gli ex-fumatori presentano condizioni parodontali intermedie tra quelle evidenziate nei fumatori e quelle dei non fumatori (14, 30, 31).

Nello stesso anno, Bergström e Floderus-Myred (10), utilizzando completi radiografici endorali standardizzati di 164 coppie di gemelli, ciascuno con diverse abitudini di fumo, evidenziavano una maggiore perdita di osso alveolare ed un maggior numero di denti mancanti nei soggetti fumatori.

Markkanen e Coll. (63), nel 1985, esaminando un campione rappresentativo della popolazione adulta finlandese, affermavano che il fumo influenza leggermente lo stato parodontale e che la maggior presenza di tasche parodontali è correlabile alle precarie condizioni di igiene orale. I dati ottenuti da questo studio possono essere considerati, a nostro avviso, poco attendibili in quanto il gruppo fumatori comprendeva anche i fumatori di sigaro/pipa e il gruppo non fumatori anche gli ex-fumatori; inoltre il PTNS (Periodontal Treatment Need System - Johansen e Coll.) (39), utilizzato come indice di malattia, risulta poco preciso per una valutazione parodontale significativa.

Preber e Bergström (74), in uno studio condotto su 20 pazienti, 10 fumatori (venti o più sigarette al giorno per almeno quindici anni) e 10 non fumatori (ex-fumatori esclusi), con parodontite da moderata a severa, concludevano

LAVORO ORIGINALE

PARODONTOLOGIA

che nonostante i fumatori avessero un indice di placca (Silness e Loe) (89) significativamente più elevato, mostravano un numero medio di siti positivi per sanguinamento al sondaggio inferiore rispetto ai non fumatori.

L'anno successivo, gli stessi Autori (17), dopo induzione di una gengivite sperimentale, ottenuta sospendendo l'igiene orale per 28 giorni, in un gruppo di 20 studenti parodontalmente sani, rivelavano che i fumatori non differivano dai non fumatori in quanto ad accumulo di placca, in contrasto con lo studio precedente, e che il fumo determinava una riduzione del numero di siti positivi al sanguinamento al sondaggio e della quantità di essudato.

Ricerche eseguite in precedenza, riguardanti l'influenza del fumo di sigaretta sulla formazione e sull'accumulo di placca nei fumatori, vengono ulteriormente confermate da questo studio.

Bastian e Waite (7) nel 1978, Swenson (95) nel 1979, Bergström (16) nel 1981, MacGregor e Coll. (59) nel 1985 avevano infatti riportato l'assenza di differenze statisticamente significative per quanto concerne la quantità di placca batterica accumulata, tra fumatori e non fumatori. In uno studio successivo, a carattere longitudinale, della durata di sei anni, Feldman e Coll. (27) presentavano i risultati, ottenuti su 483 soggetti esaminati approssimativamente ogni tre anni. I fumatori di sigaretta riportavano maggiore perdita di denti nel tempo, infiammazione gengivale aumentata e riassorbimento osseo alveolare più rilevante rispetto ai non fumatori. I fumatori di sigaro/pipa, presi in esame separatamente, presenta-

vano aspetti di malattia intermedia tra i fumatori di sigaretta ed i non fumatori.

Nello stesso anno, sono stati pubblicati altri due lavori che ribadivano ancora una volta come il fumo avesse un effetto negativo di "per sé" sui tessuti parodontali, indipendentemente dal livello di igiene orale dei fumatori.

Nel primo studio eseguito su 235 musicisti professionisti della Stockholm Philharmonic Orchestra, di cui 72 fumatori, tutti con un alto standard di igiene orale (I.P.=0.9) (89), Bergström ed Eliasson (11) constatavano che l'altezza dell'osso alveolare si riduceva significativamente con l'abitudine al fumo.

Nel secondo studio, gli stessi Autori (12), utilizzando lo stesso gruppo di soggetti, sottolineavano che sia il numero di tasche considerate patologiche, sia le profondità di sondaggio erano significativamente aumentate in coloro che fumavano; in media 36 siti con sondaggio superiore ai 4 mm nei fumatori contro 21,8 siti nei non fumatori. I fumatori rivelavano inoltre una più elevata mobilità dentale e un coinvolgimento significativamente maggiore delle forcazioni dei pluriradicoliati. L'analisi regressiva dei dati indicava che l'effetto combinato di placca, età e fumo era superiore all'effetto di ciascun fattore preso singolarmente, restando comunque statisticamente rilevante il contributo negativo dovuto al fumo di sigaretta.

Nel 1988, Bergström e Coll. (18), in uno studio clinico atto a rilevare se il fumo di sigaretta potesse avere una qualche influenza sulla reazione vascolare dei tessuti gengivali in risposta all'accumulo di placca, dimostravano che, durante i 28 giorni di so-

spensione delle pratiche di igiene orale, il numero dei vasi gengivali, evidenziati tramite uno stereomicroscopio, aumentava nel tempo sia tra i fumatori che tra i non fumatori, essendo, tuttavia, inferiore nei primi, a parità di placca accumulata. L'intensità della reazione vascolare nei fumatori risultava essere circa il 50% di quella osservata nei non fumatori. Gli Autori spiegavano la soppressione della normale risposta infiammatoria gengivale con l'effetto costrittivo che la nicotina eserciterebbe a livello dei vasi gengivali, come dimostrato da Clarke e Coll. (22, 23) in due studi sperimentali su animale.

Ulteriore indicazione che il fumo di sigaretta costituisce un importante fattore di rischio per la parodontite è giunta, nel 1989, da uno studio retrospettivo (13) eseguito nel reparto di parodontologia della School of Dentistry di Stoccolma. Il campione di studio, 155 soggetti, è stato selezionato solo in base allo stato di malattia parodontale dei pazienti, senza conoscerne le abitudini di fumo, ed un campione randomizzato della popolazione di Stoccolma è stato utilizzato come termine di confronto. La percentuale di fumatori sul totale del campione di studio era del 56%, significativamente maggiore rispetto alla percentuale di fumatori della popolazione generale (34%). Il rapporto tra le probabilità dei fumatori e quelle dei non fumatori di ammalarsi di parodontite risultava uguale a 2,5, sottolineando che il fumo di sigaretta costituiva un fattore di rischio rilevante.

Nel 1990 Bergström (19) confermava che non vi sono differenze, nell'igiene orale abituale, tra fumatori e non fumatori ed evi-

denziava che la compliance ad un programma di igiene è alta in entrambi i gruppi. Concludeva, inoltre, che il maggior accumulo di placca, che si era rilevato in passato nei fumatori, era imputabile allo stato socio-economico e non all'abitudine al fumo. I fumatori, infatti, tendono a predominare nelle fasce socio-economiche più basse della popolazione, e la correlazione igiene orale - stato socio-economico può portare a conclusioni erronee non attribuibili al fumo di per sé.

Sempre nello stesso anno, Danielsen e Coll. (25) riferivano una minore risposta infiammatoria gengivale nei fumatori rispetto ai non fumatori, a seguito della medesima quantità di placca accumulata durante 21 giorni di astensione dall'igiene. Gli Autori hanno interpretato la minor incidenza di gengivite nei fumatori come il riflesso di una ridotta capacità dell'ospite di rispondere, attraverso un processo infiammatorio, allo stimolo irritativo indotto dalla placca batterica.

Goultschin e Coll. (28), in un'indagine pubblicata nel 1990, hanno confrontato fumatori e non fumatori utilizzando il Community Periodontal Index of Treatment Needs (CPITN) dell'OMS (2). I risultati mostravano una diminuzione dei codici 0 (sestanti sani) ed 1 (sanguinamento al sondaggio) all'aumentare del numero di sigarette fumate al giorno. Il codice 3 (presenza di tasche da 4 a 5 mm) riportava un aumento significativo associato al fumo di sigaretta, evidente, in special modo, paragonando i non fumatori con i fumatori di 1-9 sigarette al giorno. Sebbene il CPITN non permetta, per le caratteristiche in sé dell'indice, un'accurata stima del grado di infiammazione

gengivale o della quantità di tartaro, i dati rivelano un'associazione significativa tra fumo e necessità di trattamento parodontale ed indirettamente confermano l'influenza negativa del fumo di sigaretta sulle condizioni parodontali.

Il fumo di sigaretta e il riassorbimento osseo alveolare sono stati esaminati da Bergström e Coll. (14) in un gruppo omogeneo di 210 igienisti dentali, di cui il 30% era fumatore, il 32% ex-fumatore ed il 38% non fumatore. La perdita di osso interprossimale risultava essere significativamente maggiore nei fumatori rispetto ai non fumatori; inoltre, tale valore aumentava, all'interno del gruppo fumatori, al crescere della quantità e del tempo di esposizione al fumo. Gli ex-fumatori evidenziavano livelli di distruzione ossea intermedi rispetto ai fumatori abituali ed ai non fumatori, sottolineando che la sospensione dell'abitudine al fumo può apportare significativi benefici.

Questo studio offre l'opportunità di valutare il fumo di sigaretta come unica discriminante, essendo l'età, l'educazione, il sesso e l'igiene orale omogenee; tuttavia l'uso di tecniche radiografiche non standardizzate può rendere i risultati non comparabili con studi precedenti (10).

Haber e Coll. (30) nel 1992, in uno studio caso-controllo, hanno confrontato la prevalenza di fumatori tra pazienti in terapia parodontale (caso) e pazienti in terapia dentale generale che non avevano riportato trattamenti parodontali precedenti (controllo). La frequenza di fumatori ed ex-fumatori di sigaretta nel gruppo con parodontite severa o moderata (più o meno 50% di perdita

ossea) era superiore rispetto a quella del gruppo in trattamento dentale generale. La prevalenza di fumatori abituali nel sottogruppo con parodontite severa era del 69%, mentre quella nel sottogruppo con parodontite moderata era del 40%, suggerendo un'associazione tra fumo e aumento della severità di malattia. Le differenze tra fumatori e non fumatori, in termini di perdita ossea, erano più evidenti nelle regioni mascellari e mandibolari anteriori, in accordo con lo studio precedente di Preber e Bergström (76) del 1986.

Gli ex-fumatori avevano maggiori probabilità di appartenere al gruppo in terapia parodontale rispetto ai non fumatori. Questo dato, secondo gli Autori, potrebbe essere dovuto alla probabilità che la parodontite sia insorta negli ex-fumatori mentre erano fumatori, oppure che gli effetti biologici del fumo possano persistere per un dato periodo di tempo dopo aver smesso di fumare.

L'associazione tra diagnosi parodontale ed una serie di fattori di rischio è stata studiata, in un gruppo di 1783 pazienti, da Horning e Coll. (36) in un'ampia indagine trasversale. L'età del campione andava dai 13 agli 84 anni, e i fumatori abituali erano il 39% della popolazione totale. Il 46% del gruppo con parodontite moderata o avanzata e il 37% del gruppo con gengivite o parodontite incipiente era costituito da fumatori. L'analisi statistica dei risultati indicava che il fumo di sigaretta, insieme ad età, sesso e razza, rappresentava un importante fattore di rischio, essendo significativamente associato a parodontite moderata o avanzata. Un altro lavoro interessante, eseguito da MacFarlane e Coll. (57)

LAVORO ORIGINALE

PARODONTOLOGIA

nel 1992, esaminava l'associazione tra fumo di sigaretta e parodontite refrattaria. L'indagine coinvolgeva 31 pazienti della Graduate Clinic in Periodontology dell'Università del Minnesota, con una igiene orale da buona ad eccellente, i quali riportavano persistente fallimento del trattamento terapeutico parodontale (terapia eziologica + chirurgica + antibiotica). I risultati degli esperimenti di laboratorio indicavano che la funzione dei leucociti polimorfonucleati periferici di tali pazienti era compromessa. Inoltre da uno studio retrospettivo è risultato che il 90% di tali pazienti fumava correntemente, contro il 21% della popolazione generale del Minnesota. La piccola percentuale di non fumatori nel campione di studio non consentiva un confronto statistico per la variabile fumo di sigaretta. D'altra parte rimaneva importante il dato che, tra i soggetti con parodontite refrattaria, i fumatori mostravano una prevalenza 4,5 volte superiore rispetto a quella della popolazione generale.

Nello stesso anno, Bergström e Blomlöf (15), in uno studio di 56 casi di parodontite refrattaria, riportavano che l'86% dei pazienti faceva uso di derivati del tabacco. Gli Autori constatavano che altri fattori esaminati, come la presenza di malattie sistemiche, la compliance e l'uso di farmaci, erano di minore importanza rispetto al fumo di tabacco. Concludevano, così, sottolineando la forte associazione fra fumo e parodontite refrattaria.

Locker e Leake (54), nel 1993 hanno esaminato un campione randomizzato di 624 soggetti adulti allo scopo di evidenziare i possibili fattori di rischio per ma-

lattia parodontale. Gli ex-fumatori e i fumatori abituali mostravano una perdita di attacco più cospicua rispetto a quelli che non avevano mai fumato. I fumatori riportavano una media percentuale di siti con perdita di attacco severa (superiore ai 3,83 mm) del 34%, rispetto al 16% dei non fumatori. Accordando i risultati per età e status socio-economico, il rapporto tra le probabilità di fumatori e non fumatori di subire una perdita di attacco risultava uguale a 2,9.

Haber e Coll. (31), nel 1993, esaminando il ruolo del fumo di sigaretta quale fattore di rischio per parodontite, in due gruppi di studio, rispettivamente costituiti da soggetti in buona salute generale e da diabetici compensati, hanno riferito che la percentuale di pazienti affetti da parodontite risultava superiore tra i fumatori abituali rispetto ai non fumatori ed aumentava con il numero di sigarette fumate al giorno e con l'età. Gli ex-fumatori mostravano valori intermedi di prevalenza tra fumatori e non fumatori; inoltre, i fumatori esibivano una più alta percentuale di siti positivi per sanguinamento al sondaggio e per suppurazione. Questo studio, pur in contraddizione con studi precedenti (17, 19, 28, 74) riguardanti il sanguinamento al sondaggio, come misura del grado di infiammazione gengivale nei fumatori, conferma il ruolo del fumo di sigaretta come importante fattore ambientale di rischio.

Stoltenberg e Coll. (93), nello stesso anno, ribadivano l'esistenza di una correlazione significativa tra fumo e segni di malattia parodontale. A parità di sesso, età, placca e tartaro la probabilità di avere una profondità di son-

daggio superiore ai 3,5 mm risultava 5,3 volte maggiore nei fumatori rispetto ai non fumatori. Uno studio, pubblicato recentemente da Bergström e Preber (9), ha esaminato le condizioni parodontali di due popolazioni di soggetti, simili per standard di igiene orale e per livello di educazione, comparando i risultati di due studi trasversali eseguiti a distanza di dieci anni uno dall'altro, il primo nel 1982 ed il secondo nel 1992. Il confronto dei due studi ha rivelato che, nonostante le profondità di sondaggio delle tasche siano diminuite, nell'intervallo di tempo, sia tra i pazienti fumatori che tra quelli non fumatori, la prevalenza di fumatori tra gli individui con parodontiti severe (più di 25 siti con profondità di sondaggio superiore ai 4 mm) è rimasta la stessa o addirittura aumentata. I risultati non possono avere valore significativo, in quanto non si tratta di uno studio longitudinale; in ogni caso confermano la tendenza che il fumo di sigaretta, indipendentemente dal tempo e dai metodi di misura, è associato negativamente alle valutazioni di malattia.

L'evidenza di un'associazione tra fumo e parodontiti ad esordio precoce, recentemente riportata da Koertge e Coll. (46) in uno studio controllato che ha rilevato una maggior prevalenza di fumatori tra i pazienti affetti da parodontite giovanile generalizzata, sottolinea il ruolo del fumo di sigaretta quale influente co-fattore nell'eziopatogenesi di tale malattia.

Nel 1994, Grossi e Coll. (29), in uno studio trasversale condotto su 1426 persone dai 25 ai 74 anni, riportavano una forte associazione tra fumo e perdita di attacco, con un aumento del rischio pro-

porzionale all'aumentare del numero di sigarette fumate al giorno e alla durata dell'abitudine, confermando che la risposta parodontale al fumo è dose-dipendente.

Machtei e Coll. (60), sempre nel 1994, hanno valutato, longitudinalmente, la possibile correlazione tra malattia parodontale ed alcuni importanti indicatori di rischio in un gruppo di 79 soggetti con parodontite cronica dell'adulto osservati, ogni tre mesi per un periodo di un anno, sia da un punto di vista clinico che microbiologico. I dati finali indicano che la presenza in sede subgingivale di *Bacteroides forsythus* e l'abitudine al fumo di sigaretta possono essere considerati effettivi fattori di rischio.

L'associazione tra fumo di sigaretta e distruzione parodontale rimane significativa a prescindere dall'età, come dimostrato da Linden e Mullally (51) in uno stu-

dio condotto su pazienti giovani adulti (20-33 anni).

Una recente indagine, che completa i dati epidemiologici già esistenti, è stata pubblicata da Martinez-Canut e Coll. (64) nel 1995. Lo studio valutava l'influenza del fumo sulla severità della malattia parodontale, quantificando, nello stesso tempo, l'entità di tale influenza in proporzione al consumo medio di tabacco. I risultati mostravano un incremento statisticamente significativo di tutte le misurazioni effettuate per i fumatori di 11 o più sigarette al giorno, mentre non si rilevavano differenze tra non fumatori e fumatori di 1-10 sigarette al giorno. Quest'ultimo dato potrebbe essere stato influenzato dal fatto che nel gruppo dei non fumatori erano compresi anche ex-fumatori, che potrebbero aver modificato il grado di coinvolgimento parodontale del gruppo. Rimane comunque accertato il ruolo del

fumo di sigaretta quale importante fattore di rischio.

Ad eccezione dei lavori di Feldman e Coll. (27) e di Matchei e Coll. (60), gli studi epidemiologici presi in rassegna sono a carattere trasversale. Al contrario, l'identificazione dei fattori di rischio richiederebbe studi epidemiologici a carattere longitudinale che, per tempo e costi non vengono intrapresi con facilità (54). Conseguentemente i markers di rischio sono stati desunti, su base teorica, dagli studi trasversali, benché la relazione causa-effetto non possa essere dimostrata inequivocabilmente attraverso tali modelli. In ogni caso i risultati ottenuti da molti degli studi trasversali citati assumono di per sé un valore rilevante, in quanto possono indicare quali fattori di rischio siano importanti, la loro relativa influenza ed il loro valore predittivo totale (38) (tabelle I e II).

TABELLA I - STUDI CLINICI MAGGIORMENTE SIGNIFICATIVI RIGUARDANTI L'INFLUENZA DEL FUMO SULL'ACCUMULO DI PLACCA E SULLA RISPOSTA GENGIVALE

Autori	N. pazienti		Sospensione igiene orale	Accumulo di placca		Infiammaz. gengivale	
	fum.	non		fum.	non	fum.	non
Bastian e Waite (1978)	10	10	10	2,01° ± 0,09	1,79° ± 0,10	0,51°° ± 0,07	0,54°° ± 0,06
Bergström e Preber (1986)	10	10	28	48%#	55%#	12%*	37%
Bergström e Coll. (1988)	8	8	28	56%# ± 5%	53%# ± 7%	45,5 ^o ± 7,50*	98,4 ^o ± 18,23*
Danielsen e Coll. (1990)	12	21	21	1,81° ± 0,14	1,75° ± 0,19	0,27°° ± 0,19*	0,55* ± 0,30*

°I.P. Silness e Løe 1964 # in % della superficie dentale
 °°I.G. Løe e Silness 1963 § % media siti con sanguinamento al sondaggio
 * diff. stat. signif. ° n. di vasi sanguigni di una porzione di gengiva vestibolare

LAVORO ORIGINALE

PARODONTOLOGIA

2. STUDI BATTERIOLOGICI ED IMMUNOLOGICI

Diversi studi sperimentali sono stati eseguiti, in anni recenti, nel tentativo di dare una spiegazione alle modificazioni indotte, sul pa-

rodonto, dal fumo di tabacco. Bisogna premettere che l'esatto meccanismo patogenetico, con il quale il fumo di sigaretta esercita la sua influenza negativa sui tessuti parodontali, rimane, ancora oggi, poco conosciuto.

Questo non deve sorprendere, vista la moltitudine di sostanze presenti nel fumo di sigaretta, e considerando che ciascuna di queste ha potenzialmente effetti tossici sui tessuti, che possono influenzare i meccanismi di risposta im-

TABELLA II - STUDI TRASVERSALI MAGGIORMENTE SIGNIFICATIVI RIGUARDANTI L'ASSOCIAZIONE FUMO-MALATTIA PARODONTALE

Autori	N. pazienti			Media profondità di sondaggio + d.s.		N. medio di siti con profondità di sondaggio sup. ai 4 mm + d.s.			Distanza giunzione amel.-cem. cresta ossea interprossimale			% media altezza cresta ossea interprossimale + d.s.		Indice di placca #	
	fum.	non	ex	fum.	non	fum.	non	ex	fum.	non	ex	fum.	non	fum.	non
Preber e Coll. (1986)	135	98	no	4,17 ± 0,86*	3,78 ± 0,74*	/	/	/	/	/	/	/	/	1,49 ± 0,48	1,42 ± 0,56
Bergström e Coll. (1987a)	76	166	no	2,59 ± 0,06*	2,36 ± 0,03*	36,0 ± 3,46*	21,8 ± 1,79*	/	/	/	/	/	/	0,9 ± 0,04	0,87 ± 0,04
Bergström e Coll. (1987b)	72	163	no	/	/	/	/	/	/	/	/	77,9 ± 1,26*	82,3 ± 0,58*	0,90 ± 0,04	0,87 ± 0,04
Bergström (1989)	75	59	no	/	/	32,7 ± 2,21*	21,2 ± 2,34*	/	/	/	/	/	/	1,1 ± 0,08	1,0 ± 0,07
Bergström e Coll. (1991)	63	80	67	/	/	/	/	/	1,71 ± 0,08*	1,45 ± 0,04*	1,55 ± 0,05*	/	/	0,28 ± 0,03	0,33 ± 0,04
Haber e Coll. (1992)	58	49	89	/	/	35,3 ± 17,4*	21,4 ± 13,7*	22,3 ± 14,9*	/	/	/	/	/	/	/
Stoltenberg e Coll. (1993)	63	126	no	3,12 ± 0,5*	2,94 ± 0,4*	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/

Silness e Löe (1964) * diff. stat. signif. ° in percentuale

munitaria sia localmente sia in maniera sistemica (9, 33, 61).

Il fumo di tabacco consiste di una fase gassosa comprendente monossido di carbonio, nitrogene, ossigeno e biossido di carbonio e di una fase particolare composta da nicotina, acqua ed idrocarburi aromatici policiclici (66).

Il potenziale meccanismo patogenetico del fumo di sigaretta associato a parodontite comprende l'immunosoppressione, il danneggiamento delle funzioni delle cellule dei tessuti molli, e l'alterazione della funzionalità delle cellule ossee (33).

L'evidenza che i fumatori risultano avere minimo sanguinamento gengivale (17, 19, 28, 74), e minima infiammazione (13, 25, 76), supporta l'ipotesi che il fumo eserciti un effetto locale. Inoltre, il ritrovamento, nei fumatori, di una più elevata profondità di sondaggio nei settori mascellari e mandibolari anteriori (30, 76), rispetto ai non fumatori, sembra sottolineare questa influenza.

D'altra parte, altri studi (45, 47, 48, 57) riportando una compromissione dei neutrofili periferici ed orali, o una riduzione della produzione di anticorpi associata al fumo di sigaretta (8, 32), non ne escludono una sua azione sistemica.

È noto come con l'accumulo di placca, durante un periodo di sospensione dell'igiene orale, si determinino delle modificazioni significative della micro-flora batterica, con un incremento delle forme filamentose, vibrioni e spirochete a discapito della componente coccoide Gram-positiva, predominante nelle prime fasi (55).

Il ritrovamento di grosse quantità di placca e tartaro, riportato dai primi studi epidemiologici (4, 20,

71, 87) nei fumatori, ha portato i ricercatori a pensare che il fumo potesse, in qualche modo, influenzare anche la qualità della placca.

Kenney e Coll. (44), affermavano che il fumo potesse causare una riduzione del potenziale di ossidoriduzione della regione gengivale ed essendo questo un indice di anaerobiosi del cavo orale, favorire la selezione batterica, determinando un aumento delle forme anaerobiche. Tuttavia, gli Autori non avevano trovato differenze significative, all'esame culturale, tra le proporzioni di aerobi e anaerobi di fumatori e non fumatori.

Studiando la formazione e lo sviluppo di placca nei fumatori e nei non fumatori, Bastian e Waite (7), nel 1978, durante un periodo di sospensione delle pratiche di igiene orale della durata di 10 giorni, evidenziavano l'assenza di variazioni nelle percentuali di batteri Gram-positivi e Gram-negativi presenti nei due gruppi.

Preber e Coll. (78), nel 1992, riprendendo l'ipotesi che specifici batteri parodontopatogeni possano essere responsabili della più accentuata distruzione parodontale nei fumatori, hanno confrontato 83 fumatori e 62 non fumatori con parodontite cronica avanzata alla ricerca di eventuali differenze nella presenza di tre batteri associati comunemente alla malattia: *Actinobacillus actinomycetemcomitans*; *Porphyromonas gingivalis* e *Prevotella intermedia*.

I risultati mostravano che non c'erano differenze significative, tra fumatori e non fumatori, nella conta batterica totale e nella frequenza relativa di soggetti positivi per ciascuna delle tre specie batteriche studiate.

Questi dati sono stati riconfermati successivamente da Stoltenberg e Coll. (93), nel 1993, i quali hanno dimostrato che fumatori e non fumatori non differiscono per presenza, prevalenza relativa o diversa combinazione di microorganismi parodontopatogeni. Rispetto allo studio precedente, Stoltenberg e Coll. hanno esteso la ricerca microbiologica includendo nell'esame batteriologico anche il *Fusobacterium nucleatum* e l'*Eikenella corrodens*. Lo studio ha rivelato, inoltre, che delle variabili esaminate quattro (fumo, *A. actinomycetemcomitans*, *P. intermedia*, *E. corrodens*) erano statisticamente associate a presenza di parodontite severa (profondità di sondaggio superiore ai 3,5 mm). Tuttavia, il fumo rappresentava l'indicatore di rischio più rilevante per parodontite severa piuttosto che la presenza di uno dei cinque batteri comunemente associati.

Uno studio recente (98), condotto su larga scala, riporta una significativa associazione tra fumo e alti livelli di batteri parodontopatogeni. In particolare, i fumatori sembrerebbero differire dai non fumatori per la presenza di alti livelli di *Bacteroides forsythus*, non analizzata dagli studi precedenti (78, 93).

Le cellule che per prime entrano in funzione nella risposta difensiva contro la placca batterica sono i granulociti polimorfonucleati neutrofili (PMN) che, richiamati da opportuni stimoli (chemiotassi), giungono a livello dei tessuti molli del solco gengivale opponendosi alla penetrazione dei batteri e dei loro prodotti (3, 52). Qualsiasi alterazione qualitativa o quantitativa di tali cellule determina l'ingresso delle endotos-

LAVORO ORIGINALE

PARODONTOLOGIA

sine e dei batteri nei tessuti parodontali, che vengono, così, rapidamente distrutti (97).

Il fumo nella sua interezza o nella sua fase gassosa potrebbe indurre una inibizione del 50% o più della funzione dei leucociti polimorfonucleati orali (84).

Kenney e Coll. (1977) (45) hanno analizzato l'effetto del fumo di tabacco sulla funzionalità dei leucociti polimorfonucleati prelevati dal cavo orale di fumatori e non fumatori. I risultati suggerivano che la mobilità e l'attività fagocitaria dei PMN orali erano compromesse nei fumatori, anche dopo aver fumato una sola sigaretta.

In maniera simile, Kraal e Coll. (1977) (47) dimostravano che la chemiotassi e la migrazione dei PMN orali risultava deficitaria in seguito all'applicazione di una soluzione di fumo di sigaretta sul margine gengivale di animali da esperimento. Il tasso aumentato di migrazione dei PMN orali associato a infiammazione, inoltre, risultava anch'esso compromesso quando la gengiva veniva esposta alla soluzione di fumo di sigaretta.

Nel 1979, Kenney e Kraal (48) riportavano l'esistenza di una alterazione transitoria e subitanea dell'attività chemiotattica dei PMN periferici, prelevati da soggetti fumatori, che si manifestava in ciascun paziente dopo aver fumato una sola sigaretta. A differenza dei PMN orali, non sono state rilevate alterazioni della fagocitosi dei PMN periferici dei fumatori.

Modificazioni delle concentrazioni salivari di IgA secretoria associate a fumo di sigaretta sono state evidenziate da Bennet e Reade (8) in uno studio pubblicato nel 1982. I risultati indica-

vano una depressione statisticamente significativa delle concentrazioni di IgA secretoria tra i fumatori veterani; mentre i fumatori più recenti riportavano valori delle concentrazioni di IgA simili a quelle dei non fumatori.

Clarke e Coll. (1981, 1984) (22, 23), in due studi eseguiti su animali da esperimento, dimostravano come l'infusione intravascolare di nicotina causasse una severa diminuzione del flusso sanguigno gengivale. Il dosaggio di nicotina usato poteva essere paragonato alla concentrazione riscontrabile in un fumatore di peso medio. L'entità del flusso sanguigno gengivale veniva calcolata da uno strumento che rilevava le variazioni di temperatura all'interno del solco. Dopo l'infusione della nicotina si assisteva ad un brusco aumento del flusso sanguigno che, tuttavia, diminuiva immediatamente portandosi a valori al di sotto di quelli iniziali. La vasocostrizione gengivale persisteva per un periodo più o meno lungo dopo la somministrazione di nicotina. Gli Autori concludevano che l'ischemia della gengiva marginale, indotta dalla nicotina, poteva alterare l'equilibrio ospite-parassita, compromettendo la qualità della risposta infiammatoria.

Risultati discordanti, con i ritrovamenti di Clarke e Coll., circa gli effetti del fumo di sigaretta sul flusso sanguigno gengivale, sono stati ottenuti da Baab e Öberg (6) in uno studio condotto sull'uomo, pochi anni dopo.

L'indagine prevedeva di analizzare gli effetti acuti del fumo di sigaretta sul flusso sanguigno della gengiva di giovani fumatori parodontalmente sani. Il flusso sanguigno gengivale veniva registrato con una sonda laser Doppler a

fibre ottiche inserita nel solco. Oltre al flusso sanguigno gengivale furono anche monitorate: la pressione sanguigna, la frequenza cardiaca e il flusso sanguigno sistemico. Il flusso sanguigno gengivale, durante il fumo, aumentava in media del 25,4% al di sopra dei valori di riposo, rimanendo relativamente alto durante i primi 5 minuti dopo (17,6%). Il flusso sanguigno sistemico diminuiva leggermente, raggiungendo il suo punto più basso (-5,2%) durante i primi 5 minuti di recupero. Il fumo aveva fatto innalzare la pressione sanguigna sia sistolica sia diastolica. La frequenza cardiaca seguiva lo stesso andamento passando da una media di 59,6 a 86 battiti al minuto; rimaneva elevata per i primi 5 minuti dopo aver fumato e ritornava, lentamente, verso i livelli iniziali.

Il fumo di sigaretta causava, quindi, un aumento significativo della circolazione gengivale umana, che veniva attribuito dagli Autori agli effetti sistemici della nicotina. La nicotina, infatti, stimolerebbe il rilascio di catecolamine dalle terminazioni nervose simpatiche e dai tessuti cromaffini e il rilascio di vasopressina e neurofisina dalla parte posteriore dell'ipofisi. Gli effetti sito-specifici del fumo sul flusso sanguigno si spiegherebbero proprio attraverso le complesse risposte agli ormoni vasoattivi rilasciati, che causerebbero vasocostrizione periferica e vasodilatazione centrale (innalzamento della frequenza cardiaca e della pressione sanguigna) a causa del diverso numero di recettori alfa e beta-adrenergici presenti in ogni tessuto. Il flusso sanguigno, quindi, durante il fumo, aumenterebbe significativamente verso la testa e

diminuirebbe drasticamente alla periferia, in modo da assicurare sempre un apporto costante al cervello.

Johnson e Coll. (40, 41), in due studi eseguiti su animale, riportavano ulteriori valutazioni circa gli effetti della nicotina sui capillari della mucosa orale e sul flusso sanguigno gengivale, ribadendo i risultati ottenuti da Baab e Öberg (6) sull'uomo.

Le differenze nella tecnica di misurazione del flusso, nei soggetti di esperimento, nella via di somministrazione e nel tempo di esposizione alla nicotina potrebbero giustificare i risultati contrastanti, circa gli effetti del fumo sulla circolazione gengivale, riscontrati dai diversi studi (6, 22, 23, 40, 41).

Raulin e Coll. (83) hanno preso in esame l'effetto della nicotina sull'attacco dei fibroblasti a superfici radicolari umane non affette da patologia. I fibroblasti, prelevati da tessuto neonatale ed incubati con sezioni di radici autoclavate a diverse concentrazioni di nicotina, aderivano e crescevano sulle superfici radicolari in maniera disordinata, con disposizione caotica e cellule sovrapposte. Al microscopio elettronico a scansione i fibroblasti esposti alla nicotina non sembravano aderire intimamente alle superfici radicolari. Gli Autori concludevano che la capacità della nicotina di alterare in vitro l'orientamento e l'adesione dei fibroblasti sulla superficie radicolare potrebbe manifestarsi anche in vivo, rendendo i fumatori più suscettibili al danno parodontale e meno sensibili alle procedure volte a produrre nuovo attacco.

L'utilizzo di criteri di valutazione esclusivamente morfologici e non

quantitativi o qualitativi, e di fibroblasti prelevati da tessuti neonatali, con possibile comportamento differente rispetto a cellule di origine parodontale provenienti da soggetti adulti, rende questo studio poco significativo (34, 70).

Le concentrazioni di cotinina, principale metabolita della nicotina, nei fluidi biologici possono essere usate per stabilire l'assunzione di nicotina. Nel 1989 McGuire e Coll. (66) dimostravano la presenza di cotinina e nicotina nella saliva e nel fluido crevicolare di fumatori con parodontite cronica dell'adulto. Rimane da chiarire se vi sia una qualche relazione tra la presenza di tali sostanze nella saliva e nel fluido crevicolare e l'aumentata suscettibilità e severità di malattia parodontale nei fumatori.

Hanes e Coll. (34) recentemente, partendo dall'ipotesi che le funzioni alterate dei fibroblasti possono essere imputabili a un legame nicotina-membrana cellulare o a un disturbo del metabolismo in seguito ad alti livelli intracellulari di nicotina, hanno dimostrato che i fibroblasti, ottenuti da biopsie di connettivo gengivale di pazienti con parodontite cronica dell'adulto, legano la nicotina e che il legame non è specifico; hanno mostrato, inoltre, che l'assunzione è continua, raggiungendo livelli intracellulari molto alti, e che la nicotina viene rilasciata molto lentamente, apparentemente non metabolizzata. Il rilascio, inoltre, avverrebbe attraverso vescicole intracellulari, specificatamente prodotte o meno, a cui la nicotina sembrerebbe associarsi, rivelando un possibile legame intracellulare che potrebbe interagire con le normali funzioni cellulari dei fibroblasti.

L'effetto immunosoppressivo del fumo è stato recentemente studiato da MacFarlane e Coll. (57), in uno studio su 31 pazienti con parodontite refrattaria e su 12 soggetti di controllo parodontalmente sani. La popolazione con parodontite refrattaria è stata esaminata per la presenza di eventuali deficit della funzione dei leucociti polimorfonucleati sistemici. La parodontite refrattaria veniva definita come persistente insuccesso del trattamento convenzionale (terapia eziologica e chirurgica) e del trattamento antibiotico. I leucociti polimorfonucleati sistemici dei pazienti con parodontite refrattaria riportavano un'attività fagocitaria significativamente ridotta rispetto a quelli dei soggetti controllo, mentre non si evidenziavano differenze di rilievo riguardo la loro capacità di migrazione, in contrasto con gli studi precedenti (45, 47). L'analisi microbiologica di un sottogruppo di soggetti con parodontite refrattaria non rivelava la prevalenza significativa di nessuna specie batterica particolare, sebbene la quantità di *Prevotella intermedia* fosse elevata. Il rilievo retrospettivo che il 90% dei pazienti con parodontite refrattaria era fumatore abituale, evidenziava un'associazione tra fumo, parodontite refrattaria e alterazione della funzione dei neutrofilii, suggerendo che tale alterazione potesse essere alla base dell'aumentata suscettibilità dei fumatori alla parodontite.

L'effetto del fumo di sigaretta sui livelli sierici anticorpali di immunoglobulina G (IgG) verso batteri parodontopatogeni è stato, recentemente, rilevato da uno studio di Haber e Coll. (32), su pazienti diabetici e non diabetici. I livelli sierici di IgG verso cellu-

le batteriche formalinizzare (*Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* e *Wolinella recita*) sono stati determinati attraverso test immunoassorbenti standard (ELISAs). I fumatori abituali riportavano percentuali di risposta anticorpale inferiori rispetto a chi non aveva mai fumato. L'analisi regressiva indicava un'associazione significativa tra fumo e basso livello di risposta anticorpale alla *P. intermedia* e al *F. nucleatum*, suggerendo un'alterazione dello status anticorpale verso questi microorganismi nei fumatori.

Nel 1993, McLaughlin e Coll. (67) hanno valutato gli effetti immediati del fumo di sigaretta sul fluido crevicolare, prendendo in esame 17 volontari, che fumavano regolarmente dalle 5 alle 20 sigarette al giorno e che non mostravano segni di coinvolgimento parodontale. Il fluido crevicolare, registrato con il Periotron 6000®, subiva un incremento da 2 a 4 volte rispetto ai livelli basali dopo aver fumato una sigaretta; scendeva, poi, bruscamente sotto

i livelli di riposo nel periodo immediatamente successivo. Non si evidenziavano variazioni di flusso in base all'età, sesso o consumo abituale di tabacco.

Uno studio riguardante gli effetti della nicotina sulla moltiplicazione e l'attacco dei fibroblasti gengivali in vitro è stato portato a termine, nello stesso anno, da Peacock e Coll. (70). I fibroblasti sono stati ottenuti da biopsie gengivali di pazienti sottoposti a chirurgia parodontale. Le concentrazioni di nicotina utilizzate erano paragonabili a quelle riscontrabili nel siero di fumatori. Il numero di cellule che aderivano al substrato, così come la loro moltiplicazione, venivano influenzati in maniera significativa da basse concentrazioni di nicotina che avevano un forte effetto stimolante; alte concentrazioni non determinavano, invece, variazioni rilevanti, rispetto a colture di controllo. Inoltre gli effetti della nicotina sembravano persistere dopo la sua rimozione. Questo studio non conferma i precedenti risultati ottenuti da Raulin e Coll. (83), i quali rilevavano alterazioni strutturali e minor capacità di

attacco dei fibroblasti esposti alla nicotina.

Ulteriori studi a carattere multidisciplinare sono necessari affinché si faccia chiarezza sul ruolo del fumo di sigaretta nel processo patogenetico parodontale, benché venga evidenziata da tutti gli studi revisionati (tabella III) una qualche forma di interazione.

3. EFFETTI DEL FUMO DI SIGARETTA SULLA TERAPIA PARODONTALE

Le osservazioni fin qui riportate suggeriscono che l'abitudine al fumo di sigaretta rappresenti una condizione di rischio considerevole per lo sviluppo della malattia parodontale; studi recenti sottolineano che essa interferisca anche nelle possibilità di guarigione dopo trattamento parodontale. Sebbene nel 1982 Ramfjord e Coll. (82) abbiano riportato l'assenza di variazioni significative, nei risultati del trattamento parodontale, tra fumatori e non fumatori, la limitatezza dei dati non consente il confronto con gli studi più attuali.

Modificazioni della profondità di sondaggio dopo terapia parodontale non chirurgica sono state studiate in 75 pazienti, 40 dei quali forti fumatori, da Preber e Bergström (75) nel 1985. Le tasche con sondaggio iniziale dai 4 ai 6 mm sono state sottoposte ad un programma terapeutico non chirurgico, eseguito da un'igienista, che prevedeva l'istruzione e la motivazione dei pazienti all'igiene orale, la detartrasi e la levigatura radicolare effettuate con strumenti a mano. Ad un mese dalla fine del trattamento, gli Autori osservavano una riduzione media della profondità di son-

TABELLA III - POSSIBILI MECCANISMI DI INFLUENZA DEL FUMO SULLA PATOGENESI PARODONTALE

● Assenza di differenze nella composizione microbiologica della placca (Kenney e Coll., 1975; Bastian e Waite, 1978; Preber e Coll., 1992; Stoltenberg e Coll., 1993)
● Alterazioni funzionali dei PMN orali e periferici (Kenney e Coll., 1977; Kraal e Coll., 1977; Kenney & Kraal 1979; Mac-Farlane e Coll., 1992)
● Modificazioni della risposta anticorpale (Bennet & Reade 1982; Haber e Coll., 1993)
● Variazioni del flusso sanguigno gengivale (Clarke e Coll., 1981; 1984, 1985; Baab e Oberg 1987; Johnson e Coll., 1989, 1991)
● Alterazioni strutturali e funzionali dei fibroblasti (Raulin e Coll., 1988; Hanes e Coll., 1991; Peacock e Coll., 1993)

daggio sostanzialmente simile sia nei fumatori sia nei non fumatori. Quando, però, venivano valutati separatamente i siti dell'arcata mascellare, il grado di riduzione risultava significativamente inferiore nel gruppo dei fumatori. Le differenze più rilevanti si riscontravano a livello della regione anteriore e sono state attribuite dagli Autori ad un possibile effetto irritativo locale del fumo.

Miller (68) annoverava il fumo di sigaretta tra i numerosi fattori che possono influire sulla rico-

pertura radicolare a seguito di un innesto libero gengivale. In un suo studio, riguardante il successo e la predicibilità degli innesti liberi gengivali, evidenziava una correlazione fra il fallimento nella completa ricopertura radicolare e l'abitudine al fumo (più di 10 sigarette al giorno).

Cuff e Coll. (24), nel 1989, dimostravano che, nei fumatori, la nicotina era rilevabile su tutte le superfici radicolari dei denti parodontalmente compromessi, e che poteva essere significativamente ridotta da un'attenta levi-

gatura radicolare. Gli Autori concludevano asserendo la validità del metodo di trattamento non chirurgico nell'allontanare la nicotina, che, tuttavia, poteva essere inficiata dalla costante reintroduzione della sostanza da parte del fumatore.

Nel 1990, Preber e Bergström (77) riportavano i risultati di uno studio che esaminava l'influenza del fumo di sigaretta sull'esito del trattamento parodontale chirurgico in 54 pazienti, 24 dei quali fumatori.

Tutti i soggetti, già trattati con te-

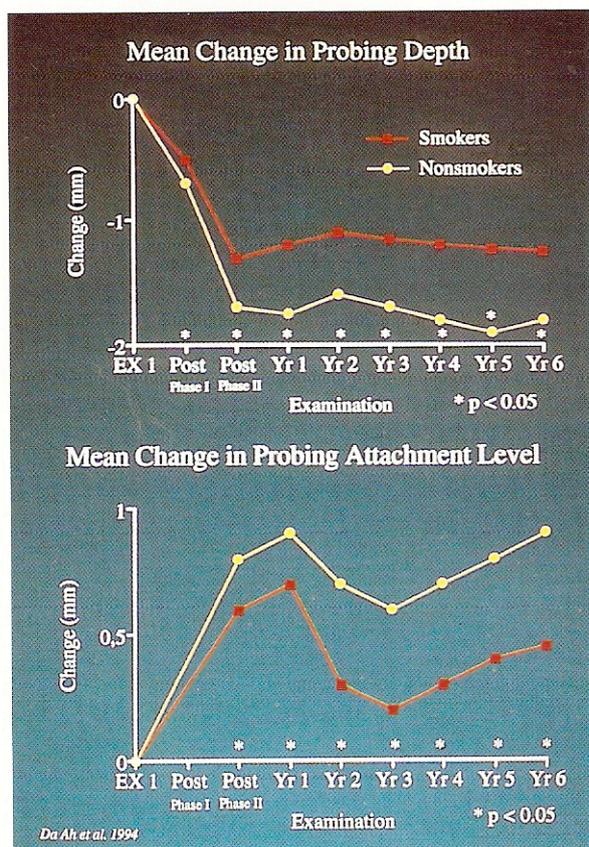


Fig. 1 - Modificazioni della media di profondità di sondaggio e del livello di attacco clinico in fumatori e non fumatori, per tutte le modalità di trattamento combinate (modificato da Ah e Coll., 1994)

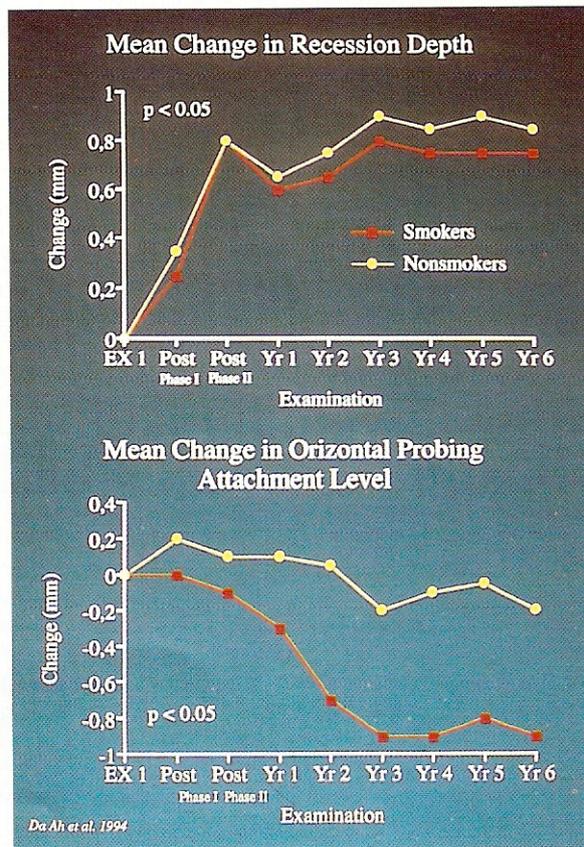


Fig. 2 - Modificazioni della media di attacco clinico orizzontale e del livello di recessione gengivale in fumatori e non fumatori, per tutte le modalità di trattamento combinate (modificato da Ah e Coll., 1994)

LAVORO ORIGINALE

PARODONTOLOGIA

rapia non chirurgica, riferivano persistenza di siti patologici con profondità di sondaggio superiore ai 4 mm. Sono stati presi in considerazione i siti con profondità di sondaggio variabile da 4 a 6 mm e su questi è stato effettuato il trattamento chirurgico, consistente nell'esecuzione di un lembo di Widman modificato (Ramfjord e Nissle, 1974) (81). La riduzione della profondità di sondaggio, ad un anno dal trattamento, era in media di $0,76 \pm 0,36$ mm per i fumatori e di $1,27 \pm 0,43$ mm per i non fumatori, con una differenza statisticamente significativa, che rimaneva tale anche dopo analisi regressiva e correzione dei dati per indice di placca, indicando che tale parametro non influenzava i risultati. Nell'insieme il 71% dei fumatori mostrava una o più tasche con una profondità di sondaggio, a 12 mesi di follow-up, paragonabile a quella iniziale, contro il 32% dei non fumatori che riportava la stessa situazione. Il fumo, quindi, risultava interferire con la guarigione primaria o secondaria della ferita chirurgica, sostenendo l'osservazione, riportata dagli stessi Autori precedentemente sullo stesso campione, che indicava un esito meno favorevole della terapia parodontale non chirurgica nei fumatori (75).

Ah e Coll. (1), recentemente, hanno valutato l'effetto del fumo di sigaretta sulla risposta clinica alla terapia parodontale chirurgica e non chirurgica, riportando i risultati di 74 pazienti, inclusi in uno studio longitudinale della durata di sei anni. Tutti i pazienti venivano trattati utilizzando il modello split-mouth (Kaldahl e Coll., Kalkwarf e Coll.) (42, 43), in cui ciascun quadrante del paziente riceve un solo tipo di trattamento.

La terapia era attuata in tre fasi: la prima prevedeva l'istruzione e la motivazione dei pazienti all'igiene orale, lo scaling coronale di un quadrante e lo scaling e root planing dei tre quadranti rimanenti; la seconda l'esecuzione di un lembo modificato di Widman su di un quadrante e di un lembo muco-periosteale seguito da chirurgia ossea resettiva su di un altro; la terza o post-chirurgica la rimozione delle suture, il rinforzo della motivazione ed il polishing dei denti a 1, 2, 4, 7 settimane dal trattamento.

La terapia di mantenimento, eseguita ogni tre mesi per sei anni, consisteva nel controllo delle tecniche di igiene orale domiciliare del paziente, nella strumentazione subgingivale di ciascun quadrante, eccetto quello che aveva ricevuto esclusivamente scaling sopragingivale, e nel successivo polishing dei denti. Le registrazioni dei parametri clinici venivano eseguite prima della terapia, a 4 settimane dalla prima fase, a 10 settimane dalla seconda fase ed annualmente durante i sei anni della fase di mantenimento. All'esame iniziale non c'erano differenze significative dei valori medi di profondità di sondaggio tra fumatori e non fumatori. In un confronto complessivo fra i due gruppi, combinando tutte le modalità di trattamento (figg. 1, 2), gli Autori rilevavano una riduzione delle profondità di sondaggio significativamente maggiore nei non fumatori in tutte le fasi di valutazione.

I fumatori mostravano un modesto guadagno del livello di attacco, più rilevante nei non fumatori dopo la seconda fase e durante ciascun anno di mantenimento. Le variazioni in guadagno di attacco orizzontale a li-

vello delle forcazioni dei pluriradicoli non erano significative fra i due gruppi dopo la prima e la seconda fase; tuttavia, durante il periodo di mantenimento i fumatori riportavano perdite considerevolmente maggiori. In generale durante i sei anni di mantenimento tutti i pazienti, fumatori e non, mostravano un decremento delle profondità di sondaggio e dei livelli di attacco guadagnati con la terapia, che risultava comunque più consistente nei fumatori.

Il solo parametro che non subiva variazioni di rilievo tra i gruppi con diverse abitudini al fumo era la presenza di recessioni. In conclusione gli Autori riportavano una minor risposta terapeutica nei fumatori, indipendentemente dal tipo di trattamento, che confermava gli studi precedenti in proposito (75, 77).

Uno studio, a carattere retrospettivo, riferito al 1995, da Tonetti e Coll. (96) ha esaminato gli effetti del fumo di sigaretta sulla guarigione successiva a tecniche di rigenerazione tissutale guidata (GTR) in 71 difetti infraossei profondi (perdita di attacco clinico superiore ai 6 mm, evidenza radiografica della componente infraossea). In tutti i pazienti sono state utilizzate membrane in politetrafluoroetilene espanso (Gore-tex®), rimosse 4-6 settimane dopo il loro posizionamento.

Le misurazioni cliniche sono state effettuate al termine di un trattamento eziologico preliminare, alla rimozione delle membrane e ad un anno di follow-up.

I risultati indicavano che, in termini di percentuale di tessuto "rigenerato", non c'erano differenze significative tra fumatori e non fumatori alla rimozione delle

membrane. Ad un anno di follow-up, tuttavia, i fumatori mostravano un guadagno di attacco clinico significativamente maggiore rispetto ai non fumatori, rispettivamente $2,1 \pm 1,2$ mm contro $5,2 \pm 1,9$ mm. Accordando, inoltre, i dati per indice di placca (in % dell'intera bocca) e per livello iniziale delle componenti infraosse, che potevano influire sul risultato clinico, l'effetto del fumo rimaneva altamente significativo. Un'analisi della valutazione di rischio indicava che i fumatori presentavano un rischio relativo di guarigione ridotta di 4,3 volte, che arrivava a 11,4 volte se al fumo si associava un'igiene orale scadente.

Due lavori, di recente pubblicazione, confermano la minore efficacia, sia a breve (Preber e

Coll.) (79) che a lungo termine (Söder e Coll.) (92) della terapia non chirurgica nei soggetti fumatori. In particolare lo studio di Preber e Coll. sottolinea che i risultati clinici meno favorevoli del trattamento non chirurgico possano essere imputabili ad un effetto di "per sé" del fumo sulla risposta dell'ospite, sebbene scaling e root planing siano ugualmente efficaci nel ridurre la presenza di specie batteriche comunemente associati a danno parodontale (*A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* e *P. intermedia*). Il fumo sembrerebbe, quindi, avere un impatto significativo nel successo della terapia parodontale convenzionale (tabella IV), che deve essere valutato e tenuto in considerazione nella pratica clinica quotidiana.

4. CARATTERISTICHE CLINICHE DEI FUMATORI

Alla luce dei lavori revisionati e per renderne più immediata la consultazione ai fini clinici vogliamo riassumere in un unico capitolo i risultati ottenuti e le osservazioni descritte dai vari Autori circa le conseguenze dell'abitudine al fumo di sigaretta sulla salute dei tessuti del parodonto. Gli aspetti clinici dei fumatori abituali affetti da parodontite possono essere peculiari nei confronti dei non fumatori. I fumatori si presentano, spesso in giovane età (20-40 anni), con un grado di coinvolgimento parodontale relativamente severo (27, 28, 30), frequentemente senza arrossamento ed edema marcati del margine gengivale (13, 17, 18, 25,

TABELLA IV - QUADRO RIASSUNTIVO DEGLI STUDI CLINICI MAGGIORMENTE SIGNIFICATIVI CIRCA L'EFFETTO DEL FUMO SULLA TERAPIA PARODONTALE

Autori	N. pazienti		Tipo di terapia	Follow-up	Media profondità di sondaggio iniziale		Riduzione media profondità di sondaggio			Guadagno di attacco	
	fum.	non			fum.	non	fum.	non	diff.	fum.	non
Preber e Bergström (1986)	40	35	Scaling e root-planing	1 mese	4,5 ± 0,24	4,5 ± 0,20	1,11	1,26	-0,16 ± 0,16*	/	/
Preber e Bergström (1986)	24	25	Lembo di Widman modificato	1 anno	4,4 ± 0,58	4,5 ± 0,40	0,76 ± 0,36	1,27 ± 0,43	*	/	/
Ah e Coll. (1994)	46	28	Split-mouth	6 anni	4,95 ± 0,10	4,89 ± 0,17	1,35° ± 0,10	1,80° ± 0,15	*	/	/
Tonetti e Coll. (1995)	20	31	GTR	1 anno	7,3 ± 2,0*	8,7 ± 2,1*	/	/	/	2,1 ± 1,2*	5,2 ± 1,9*

* *slat. sign.*
° *dati estrapolati da grafico*

Fig. 3 - Quadro clinico di paziente fumatore



74, 76). Il fumo può mascherare i segni ed i sintomi iniziali della malattia parodontale sopprimendo la risposta infiammatoria gengivale, in special modo nei forti fumatori (28, 76). Questo può comportare un problema diagnostico, particolarmente in giovani pazienti con parodontite incipiente, reso ancor più complesso dal fatto che il fumo può ridurre il sanguinamento al sondaggio (13, 17-19, 25, 28, 74, 76). Le tasche parodontali tendono ad essere più profonde nei fumatori, così come la perdita ossea alveolare e la mobilità dentaria possono risultare considerevolmente marcate (10-14, 26-30, 36, 37, 54, 60, 64, 76). La distruzione parodontale può presentarsi, in particolare, più accentuata nei settori mascellari e mandibolari anteriori (30, 76). In tali segmenti possono essere spesso presenti anche recessioni gengivali im-

portanti e i tessuti gengivali possono assumere una consistenza fibrosa con margini ispessiti e arrotondati (33, 54, 64).

Può non esserci alcuna correlazione tra lo stato parodontale dei pazienti e le quantità rilevabili di placca e tartaro (12, 13, 17-19, 25, 28, 31, 76). La progressione della malattia parodontale è più ra-

pida nei fumatori, come dimostrato dagli studi longitudinali di Feldman e Coll. (27) e di Mathei e Coll. (60), e come si può dedurre da tutti gli studi trasversali (11-14, 26, 28, 30, 31, 64, 76). Il fumo influenza negativamente la guarigione della ferita in seguito al trattamento terapeutico convenzionale della malattia pa-

TABELLA V - QUADRO RIASSUNTIVO DELLE CARATTERISTICHE CLINICHE DEI FUMATORI

- Parodontite relativamente severa in giovane età.
- Rapida progressione della malattia
- Minimo arrossamento, sanguinamento ed edema gengivale
- Gengiva fibrotica con margini arrotondati
- Distruzione parodontale più accentuata nei settori anteriori
- Punteggi di placca e tartaro spesso non associati allo stato parodontale
- Riduzione di tasca minima dopo scaling e root planing
- Guadagno di attacco ridotto in seguito a terapia chirurgica

rodontale. In risposta allo scaling ed al root planing la riduzione della tasca parodontale è minima nei fumatori (1, 75, 79, 92). Il guadagno di attacco clinico, dopo chirurgia parodontale, sia essa muco-gengivale, ossea resettiva o rigenerativa, tende ad annullarsi, nei fumatori, durante la terapia di mantenimento (1, 77, 96). Il fumo potrebbe determinare il fallimento di qualsiasi procedimento terapeutico come dimostrano i ritrovamenti di alte percentuali (86-90%) di fumatori tra i pazienti con parodontite refrattaria (15, 57).

L'opzione del trattamento chirurgico nei fumatori abituali deve essere, quindi, ben ponderata, in quanto il fumo, particolarmente nei forti fumatori, sembra essere una controindicazione assoluta (1, 77, 96).

I fumatori possono essere, quindi, considerati un gruppo a sé stante di pazienti parodontali, aventi caratteristiche e aspetti clinici peculiari (fig. 3) (tabella V).

5. CONCLUSIONI

Le osservazioni derivate dai primi studi, che non portavano a conclusioni chiare circa l'associazione tra fumo e malattia parodontale, sono state superate dai risultati degli studi più recenti. I fumatori di sigaretta costituiscono un gruppo ad alto rischio di malattia parodontale.

Sebbene il meccanismo di interazione del fumo nella patogenesi parodontale rimane non completamente definito, molti studi immunologici indicano un effetto diretto, sia sulle cellule deputate alla risposta primaria dell'ospite, sia sulle cellule dei tessuti molli parodontali.

Il fumo è un importante fattore di rischio nella suscettibilità e nella progressione della malattia parodontale, essendo associato ad una maggior perdita ossea alveolare, ad una più cospicua perdita di attacco e a minore efficacia della terapia, sia chirurgica sia non chirurgica.

Questi dati implicano che l'abitudine al fumo di tabacco deve essere tenuta in debita considerazione nella diagnosi, nella prognosi e nel piano di trattamento dei pazienti parodontopatici. La sospensione dell'abitudine al fumo di sigaretta deve essere considerata, quindi, un elemento importante per il successo del trattamento.

RIASSUNTO

Gli Autori passano in rassegna la letteratura riguardante gli effetti del fumo di sigaretta sul parodonto, valutandone, in particolare, l'influenza sulla suscettibilità e sulla progressione della malattia parodontale, i possibili meccanismi patogenetici e le conseguenze sulla prognosi e sulla terapia convenzionale.

SUMMARY

The Authors review the literature concerning the effects of cigarette smoking on periodontal health, assessing especially the influence on susceptibility and progression of periodontal disease, the possible pathogenetic mechanism and the consequences on prognosis and conventional periodontal therapy.

Parole chiave

*Fumo
Malattia parodontale
Fattori di rischio*

LAVORO ORIGINALE

PARODONTOLOGIA

BIBLIOGRAFIA

1. AH M.K.B., JOHNSON G.K., KALDAHL W.B., PATIL K.B., KALKWARF K.L.: The effect of smoking on the response to periodontal therapy. *Journal of Clinical Periodontology* 21: 91-97, 1994.
2. AINAMO J., BARMES D., BEAGRIE G., CUTRESS T., MARTIN J., SARDO-INFIRRI J.: Development of World Health Organization (WHO) Community Periodontal Index of Treatment Needs (CPITN). *International Dental Journal* 32: 281-291, 1982.
3. ARNO A., WAERHAUG J., LOVDAL A., SCHEI O.: Incidence of gingivitis as related to sex, occupation, tobacco consumption, tooth-brushing and age. *Journal of Oral Surgery, Oral Medicine and Oral Pathology* 11: 587-595, 1958.
4. ARNO A., SCHEI O., LOVDAL A., WAERHAUG J.: Alveolar bone loss as a function of tobacco. *Acta Odontologica Scandinavica* 17: 3-10, 1959.
5. ATTSTROM R.: Studies on neutrophil polymorphonuclear leukocytes at the dento-gingival junction in gingival health and disease. *Journal of Periodontal Research Supplement* 8, 1971.
6. BAAB D.A., ÖBERG P.Å.: The effect of cigarette smoking on gingival blood flow in humans. *Journal of Clinical Periodontology* 14: 418-424, 1987.
7. BASTIAN R.J., WAITE I.M.: Effects of tobacco smoking on plaque development and gingivitis. *Journal of Periodontology* 49: 480-482, 1978.
8. BENNET K.R., READE P.C.: Salivary immunoglobulin. A levels in normal subjects, tobacco smokers, and patients with minor aphthous ulceration. *Journal of Oral Surgery, Oral Medicine and Oral Pathology* 53: 461-465, 1982.
9. BERGSTRÖM J., PREBER H.: Tobacco use as risk factor. *Journal of Periodontology* 65: 545-550, 1994.
10. BERGSTRÖM J., FLODERUS-MYRHED B.: Co-twin control study of the relationship between smoking and some periodontal disease factors. *Community Dentistry and Oral Epidemiology* 11: 113-116, 1983.
11. BERGSTRÖM J., ELIASSON S.: Cigarette smoking and alveolar bone height in subjects with a high standard of oral hygiene. *Journal of Clinical Periodontology* 14: 466-469, 1987(b).
12. BERGSTRÖM J., ELIASSON S.: Noxious effect of cigarette smoking on periodontal health. *Journal of Periodontal Research* 22: 513-517, 1987(a).
13. BERGSTRÖM J.: Cigarette smoking as a risk factor in chronic periodontal disease. *Community Dentistry and Oral Epidemiology* 17: 245-247, 1989.
14. BERGSTRÖM J., ELIASSON S., PREBER H.: Cigarette smoking and periodontal bone loss. *Journal of Periodontology* 62: 242-246, 1991.
15. BERGSTRÖM J., BLOMLÖF L.: Tobacco smoking major risk factor associated with refractory periodontal disease. *Journal of Dental Research* 71: 297(1530), 1992.
16. BERGSTRÖM J.: Short-term investigation on the influence of cigarette smoking upon plaque accumulation. *Scandinavian Journal of Dental Research* 89: 235-238, 1981.
17. BERGSTRÖM J., PREBER H.: The influence of cigarette smoking on the development of experimental gingivitis. *Journal of Periodontal Research* 21: 668-676, 1986.
18. BERGSTRÖM J., PERSSON L., PREBER H.: Influence of cigarette smoking on vascular reaction during experimental gingivitis. *Scandinavian Journal of Dental Research* 96: 34-39, 1988.
19. BERGSTRÖM J.: Oral hygiene compliance and gingivitis expression in cigarette smokers. *Scandinavian Journal of Dental Research* 98: 497-503, 1990.
20. BRANDTZAEG P., JAMISON H.C.: A study of periodontal health and oral hygiene in norwegian army recruits. *Journal of Periodontology* 35: 303-307, 1964.
21. CLARKE N.G., HIRSCH R.S.: Personal risk factors for generalized periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology* 22: 136-145, 1995.
22. CLARKE N.G., SHEPHARD B.C., HIRSCH R.S.: The effects of intra-arterial epinephrine and nicotine on gingival circulation. *Journal of Oral Surgery, Oral Medicine and Oral Pathology* 52: 577-582, 1981.
23. CLARKE N.G., SHEPHARD B.C.: The effects of epinephrine and nicotine on gingival blood flow in the rabbit. *Archives of Oral Biology* 29: 789-793, 1984.
24. CUFF M.J.A., MCQUADE M.J., SCHEIDT M.J., SUTHERLAND D.E., VAN DYKE T.E.: The presence of nicotine on root surfaces of periodontally diseased teeth in smokers. *Journal of Periodontology* 60: 564-569, 1989.
25. DANIELSEN B., MANJIF, NAGELKERKE N., FEJERSKOV O., BAELUM V.: Effect of cigarette smoking on the transition dynamics in experimental gingivitis. *Journal of Clinical Periodontology* 17: 159-164, 1990.
26. FELDMAN R.S., BRAVACOS J.S., ROSE C.L.: Association between smoking different tobacco products and periodontal disease index. *Journal of Periodontology* 54: 481-488, 1983.
27. FELDMAN R.S., ALMAN J.E., CHAUNCEY H.H.: Periodontal disease indexes and tobacco smoking in healthy aging men. *Gerodontology* 1: 43-46, 1987.
28. GOULTSCHIN J., COHEN H.D.S., DONCHIN M., BRAYER L., SOSKOLNE W.A.: Association of smoking with periodontal treatment needs. *Journal of Periodontology* 61: 364-367, 1990.
29. GROSSI S.G., ZAMBON J.J., HO A.W., KOCH G., DUNFORD R.G., MACHTEI E.E., NORDERYD O.M., GENCO R.J.: Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. *Journal of Periodontology* 65: 260-267, 1994.
30. HABER J., KENT R.L.: Cigarette smoking in a periodontal practice. *Journal of Periodontology* 63: 100-106, 1992.
31. HABER J., WATTLES J., CROWLEY M., MANDELL R., JOSHIPURA K., KENT R.L.: Evidence for cigarette smoking as a major risk factor for periodontitis. *Journal of Periodontology* 64: 16-23, 1993.
32. HABER J., GRINNELL C.,

- CROWLEY M., MANDELL R., JOSHIPURA K., KENT R.L.: Antibodies to periodontal pathogens in cigarette smokers. *Journal of Dental Research* 72: 297(abstract), 1993.
33. HABER J.: Smoking is a major risk factor for periodontitis. In Williams R.C., Yukna R.A., Newman M.G. (eds): *Current opinion in periodontology*, ed. 2. Philadelphia, Current Science, pp. 12-18, 1994.
34. HANES P.J., SCHUSTER G.S., LUBAS S.: Binding, uptake, and release of nicotine by human gingival fibroblast. *Journal of Periodontology* 62: 147-152, 1991.
35. HERULF G.: On the Marginal Alveolar Ridge in Adults. *Swedish Dental Journal* 61: 675-703, 1968.
36. HORNING G.M., HATCH C.L., COHEN M.E.: Risk indicators for periodontitis in a military treatment population. *Journal of Periodontology* 63: 297-302, 1992.
37. ISMAIL I.I., BURT B.A., EK-LUND S.A.: Epidemiologic patterns of smoking and periodontal disease in the United States. *Journal of the American Dental Association* 106: 617-623, 1983.
38. ISMAIL A.I., MORRISON E.C., BURT B.A., CAFPESSE R.G., KAVANAGH M.T.: Natural history of periodontal disease in adults: Findings from the Tecumseh periodontal disease study, 1959-87. *Journal of Dental Research* 69(2): 430-435, 1990.
39. JOHANSEN J.R., GJERMO P., BELLINI H.T.: A system to classify the need for periodontal treatment. *Acta Odontologica Scandinavica* 31: 297-305, 1973.
40. JOHNSON G.K., FUNG Y.K., SQUIER C.A.: Effects of systemic administration of nicotine on capillaries in rat oral mucosa. *Journal of Oral Pathology and Medicine* 18: 230-232, 1989.
41. JOHNSON G.K., TODD G.L., JOHNSON W.T., FUNG Y.K., DU-BOIS L.M.: Effects of topical and systemic nicotine on gingival blood flow in dogs. *Journal of Dental Research* 70(5): 906-909, 1991.
42. KALDAHL W.B., KALKWARF K.L., PATIL K.D., DYER J.K., BATES R.E. Jr.: Evaluation of four modalities of periodontal therapy. *Journal of Periodontology* 59: 783-793, 1988.
43. KALKWARF K.L., KALDAHL W.B., PATIL K.D.: Evaluation of furcation region response to periodontal therapy. *Journal of Periodontology* 59: 794-804, 1988.
44. KENNEY E.B., SAXE S.R., BOWLES R.D.: The effect of cigarette smoking on anaerobiosis in the oral cavity. *Journal of Periodontology* 12: 82-85, 1975.
45. KENNEY E.B., KRAAL J.H., SAXE S.R., JONES J.: The Effect of cigarette smoke on human oral polymorphonuclear leukocytes. *Journal of Periodontal Research* 12: 227-234, 1977.
46. KOERTGE T.E., GUNSOLLEY G., LAKE K., SCHENKEIN H.: Prevalence of smoking in early onset periodontitis subjects. *Journal of Dental Research* 73: 187(685), 1994.
47. KRAAL J.H., CHANCELLOR M.B., BRIDGES R.B., BEMIS K.G., HAWKE J.E.: Variation in the gingival polymorphonuclear leukocyte migration rate in dogs induced by chemotactic autologous serum and migration inhibitor from tobacco smoke. *Journal of Periodontal Research* 12: 242-249, 1977.
48. KRAAL J.H., KENNEY E.B.: The response of polymorphonuclear leukocytes to chemotactic stimulation for smokers and non-smokers. *Journal of Periodontal Research* 14: 383-389, 1979.
49. LAVSTEDT S.: A methodological-roentgenological investigation on marginal alveolar bone loss. Thesis. *Acta Odontologica Scandinavica* 33(suppl.67): 50-89, 1975.
50. LILIENTHAL B., AMERENA V., GREGORY G.: An epidemiological study of chronic periodontal disease. *Archives of Oral Biology* 10: 553-566, 1965.
51. LINDEN G.J., MULLALLY B.H.: Cigarette smoking and periodontal destruction in young adults. *Journal of Periodontology* 65: 718-723, 1994.
52. LINDHE J., RYLANDER H.: Experimental gingivitis in young dogs. *Scandinavian Journal of Dental Research* 83: 314-326, 1975.
53. LISTGARTEN M.A.: The role of dental plaque in gingivitis and periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology* 15: 485-487, 1988.
54. LOCKER D., LEAKE J.L.: Risk indicators and risk markers for periodontal disease experience in Older adults living independently in Ontario, Canada. *Journal of Dental Research* 72(1): 9-17, 1993.
55. LÖE H., THEILADE E., JENSEN S.B.: Experimental Gingivitis in Man. *Journal of Periodontology* 36: 177-187, 1965.
56. LUDWICK W., MASSLER M.: Relation of dental caries experience and gingivitis to cigarette smoking in males 17 to 21 years old. *Journal of Dental Research* 31: 319-322, 1952.
57. MACFARLANE G.D., HERZBERG M.C., WOLFF L.F., HARDIE N.A.: Refractory periodontitis associated with abnormal polymorphonuclear leukocyte phagocytosis and cigarette smoking. *Journal of Periodontology* 63: 908-913, 1992.
58. MACGREGOR I.D.M.: Toothbrushing efficiency in smokers and non-smokers. *Journal of Clinical Periodontology* 11: 313-320, 1984.
59. MACGREGOR I.D.M., EDGAR W.M., GREENWOOD A.R.: Effects of cigarette smoking on the rate of plaque formation. *Journal of Clinical Periodontology* 12: 35-41, 1985.
60. MACHTEI E.E., DUNFORD R., GONZALEZ Y.M., GROSSI S.G., ZAMBON J.J.: Longitudinal analysis of risk factors for periodontal breakdown. *Journal of Dental Research* 73: 187(681), 1994.
61. MANDEL I.: Smoke Signal: an alert for oral disease. *Journal of the American Dental Association* 125: 872-878, 1994.
62. MARKKANEN H., PAUNIO J.: Cigarette smoking and periodontal health in finnish adult population. *Journal of Dental Research* 63: 578(56), 1984.
63. MARKKANEN H., PAUNIO I., TUOMINEN R., RAJALA M.: Smoking and periodontal disease in the finnish population aged 30 years and over. *Journal of Dental Research* 64(6): 932-935, 1985.
64. MARTINEZ-CANUT P., LORCA A., MAGAN R.: Smoking and

sease and oral clearliness in tobacco smokers. *Journal of Periodontology* 42: 259-263, 1971.

88. SHIELDS W.D.: Acute necrotizing ulcerative gingivitis. A study of some contributing factors and their validity in an army population. *Journal of Periodontology* 48: 346-349, 1977.

89. SILNESS J., LÖE H.: Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontologica Scandinavica* 22: 121-135, 1964.

90. SOCRANSKY S.S.: Microbiology of periodontal disease. Present status and future considerations. *Journal of Periodontology* 48: 497-504, 1977.

91. SOCRANSKY S.S., HAFFAJEE A.D.: The bacterial etiology of destructive periodontal disease: current

concepts. *Journal of Periodontology* 63: 322-331, 1992.

92. SÖDER B., JIN L.J., ÅSMAN B., SÖDER P.Ö.: The outcome of periodontal treatment in smokers and non-smokers with periodontitis in a longitudinal study. *Journal of Dental Research* 74: 531(1044), 1995.

93. STOLTENBERG J.L., OSBORN J.B., PIHLSTROM B.L., HERZBERG M.C., AEPPLI D.M., WOLFF L.F., FISCHER G.E.: Association between cigarette smoking, bacterial pathogens, and periodontal status. *Journal of Periodontology* 64: 1225-1230, 1993.

94. SUMMERS C., OBERMAN A.: Association of oral disease with 12 selected variables: I. periodontal disease. *Journal of Dental Research* 47: 457-462, 1968.

95. SWENSON H.M.: The effects of cigarette smoking on plaque formation. *Journal of Periodontology* 50: 146-147, 1979.

96. TONETTI M.S., PINI-PRATO G., CORTELLINI P.: Effect of cigarette smoking on periodontal healing following GTR in infrabony defects. *Journal of Clinical Periodontology* 22: 229-234, 1995.

97. VAN DYKE T.E., LEVINE M.J., GENCO R.J.: Neutrophil function and oral disease. *Journal of Oral Pathology and Medicine* 14: 95-120, 1985.

98. ZAMBON J.J., BROSSI S.G., MACHTEI E.E., HO A., DUNFORD R., GENCO R.J.: Alterations in subgingival plaque associated with smoking. *Journal of Dental Research* 73: 187(686), 1994.