

**UNIVERSITATEA “OVIDIUS” DIN CONSTANȚA  
ȘCOALA DOCTORALĂ DE MEDICINĂ  
DOMENIUL MEDICINĂ DENTARĂ**

# **TEZĂ DE DOCTORAT**

## **REZUMAT**

**CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC**

**PROF. UNIV. BADEA VICTORIA**

**DOCTORAND**

**CIRCO RĂZVAN**

**CONSTANȚA**

**2021**

**UNIVERSITATEA “OVIDIUS” DIN CONSTANȚA  
ȘCOALA DOCTORALĂ DE MEDICINĂ  
DOMENIUL MEDICINĂ DENTARĂ**

***INTERLEUKINA 1 BETA CA MARKER DE  
EVIDENȚIERE A PROCESULUI INFLAMATOR AL  
PARODONTITEI CRONICE LA PACIENȚII CU  
TIROIDITĂ CRONICĂ AUTOIMUNĂ***

**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC**

**PROF. UNIV. BADEA VICTORIA**

**DOCTORAND**

**CIRCO RĂZVAN**

**CONSTANȚA**

**2021**

## CUPRINS

|                   |        |
|-------------------|--------|
| INTRODUCERE ..... | pag.12 |
|-------------------|--------|

### STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

|                                                                                        |               |
|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| <b>Capitolul 1. Parodontita cronică .....</b>                                          | <b>pag.15</b> |
| 1.1. Definiție .....                                                                   | pag.15        |
| 1.2. Clasificare / tipuri lezionale.....                                               | pag.15        |
| 1.3. Tabloul clinic.....                                                               | pag.21        |
| 1.3.1. Examinarea bolnavului .....                                                     | pag.22        |
| 1.4. Metode de explorare.....                                                          | pag.24        |
| 1.5. Etiopatogenia parodontitei cronice .....                                          | pag.26        |
| 1.5.1. Procesul inflamator.....                                                        | pag.26        |
| 1.5.2. Mecanisme de răspuns imun.....                                                  | pag.31        |
| 1.5.3. Factori genetici .....                                                          | pag.39        |
| 1.5.4. Microcirculația capilară gingivală .....                                        | pag.40        |
| 1.5.5. Conceptul de componentă autoimună a bolii parodontale cronice .....             | pag.41        |
| <b>Capitolul 2. Tiroidita cronică autoimună.....</b>                                   | <b>pag.46</b> |
| 2.1. Definiție .....                                                                   | pag.46        |
| 2.2. Etiopatogenie.....                                                                | pag.47        |
| 2.3. Tablou clinic / Explorări .....                                                   | pag.49        |
| 2.4. Implicații patologice .....                                                       | pag.51        |
| 2.5. Implicații în patologia cavității orale .....                                     | pag.53        |
| 2.6. Relații patogenice între tiroidita cronică autoimună și parodontita cronică ..... | pag.55        |

### CONTRIBUȚIA PERSONALĂ - REZUMAT

|                                                                                                                                                             |        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| INTRODUCERE .....                                                                                                                                           | pag.7  |
| Capitolul 1. Ipoteza de lucru și obiectivele generale .....                                                                                                 | pag.7  |
| Capitolul 2. Metodologia generală a cercetării.....                                                                                                         | pag.8  |
| Capitolul 3. Studiul 1 – Parodontita cronică la pacienții cu tiroidită cronică<br>autoimună – particularități de expresie.....                              | pag.9  |
| 3.1. Ipoteza de lucru / obiective .....                                                                                                                     | pag.9  |
| 3.2. Material și metodă .....                                                                                                                               | pag.9  |
| 3.3. Rezultate.....                                                                                                                                         | pag.9  |
| 3.4. Discuții.....                                                                                                                                          | pag.10 |
| 3.5. Concluzii.....                                                                                                                                         | pag.11 |
| Capitolul 4. Studiul 2 – Evoluția etapizată a parodontitei cronice la un lot de<br>pacienți cu tiroidită cronică autoimună - intercorelații patogenice..... | pag.12 |
| 4.1. Ipoteza de lucru / obiective .....                                                                                                                     | pag.12 |
| 4.2. Material și metodă .....                                                                                                                               | pag.12 |
| 4.3. Rezultate .....                                                                                                                                        | pag.12 |
| 4.4. Discuții.....                                                                                                                                          | pag.14 |
| 4.5. Concluzii .....                                                                                                                                        | pag.14 |

|                                                                                                                                                                               |               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| <b>Capitolul 5. Studiul 3 – Anticorpilor antitiroidieni – o posibilă implicare în dezvoltarea parodontitei cronice .....</b>                                                  | <b>pag.15</b> |
| 5.1. Ipoteza de lucru / obiective .....                                                                                                                                       | pag.15        |
| 5.2. Material și metodă .....                                                                                                                                                 | pag.15        |
| 5.3. Rezultate .....                                                                                                                                                          | pag.15        |
| 5.4. Discuții .....                                                                                                                                                           | pag.20        |
| 5.5. Concluzii .....                                                                                                                                                          | pag.20        |
| <br><b>Capitolul 6. Studiul 4 – Interleukina 1<math>\beta</math> evaluată seric și salivar la pacienții cu tiroidită cronică autoimună asociind parodontită cronică .....</b> | <b>pag.20</b> |
| 6.1. Introducere. Ipoteza de lucru / obiective .....                                                                                                                          | pag.20        |
| 6.2. Material și metodă .....                                                                                                                                                 | pag.20        |
| 6.3. Rezultate .....                                                                                                                                                          | pag.21        |
| 6.5. Concluzii .....                                                                                                                                                          | pag.24        |
| <br><b>Capitolul 7. Concluzii finale și contribuții generale .....</b>                                                                                                        | <b>pag.25</b> |
| <br><b>Capitolul 8. Originalitate și perspective de viitor .....</b>                                                                                                          | <b>pag.27</b> |
| <br><b>BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ .....</b>                                                                                                                                       | <b>pag.28</b> |

## ABREVIERI UTILIZATE ÎN REZUMATUL TEZEI DOCTORALE

**PC** = parodontita cronică

**IL** = interleukină

**TNF** = factorul necrozei tumorale

**PGE** = prostaglandine

**TCA** = tiroidita cronică autoimună

**RANK L** = receptor activator al factorului nuclear kappa, ligand

**OPG** = osteoprotegerina

**HsPs** = Heat Shock Proteins

**ANCA** = anticorp anti-antigene

**ATPO** = anticorpi antitiroidperoxidază

**ATG** = anticorpi antitiroglobulină

**TSH** = „thyroid stimulating hormone”

**FT4** = „thyroxine/free- thyroxine”

**ECLIA** = Electrochemiluminiscență - Immune Assay

**ANOVA** = Analysis of variance

**Pr** = Coeficientul Pearson

**ANA** = anticorpi antinucleari

**OHI** = Indicele de igienă orală - simplificat

**ECHEM** = Enzyme Chemo - Analysis

### Lucrări științifice publicate în extenso în cadrul cercetării doctorale

1. „Deficient dental hygiene in patients with chronic autoimmune thyroiditis and periodontal disease – pathological correlations” - **Răzvan Circo**, Seila Ibadula, Olesea Scrinic, Marian Beciu, Eduard Circo, International Scientific Conference on Social Sciences, 6th SWS International Scientific Conference on Social Sciences, CONFERENCE PROCEEDINGS, ISCSS 2019, Volum 6, Book number 3, pg. 445 – 455.  
**Revista:** ISI - PROCEEDINGS  
**ISBN:** 978-619-7408-93-5; **ISSN:** 2682 – 9959.  
**DOI:** 10.5593/SWS.ISCSS.2019.3/S12.072  
<https://sgemsocial.org/index.php/elibrary?view=publication&task=show&id=4243>
2. „Evoluția etapizată a bolii parodontale la pacienții cu tiroidită cronică autoimună – corelații patologice” - Eduard Circo, Ibadula Seila, Olesea Scrinic, Cristina Goșu, **Răzvan Circo**, Romanian Medical Journal, vol. LXVII Suppl.2, 2020; (67), pg. 65 – 70.  
**Revista:** BDI - B+ CNCSIS/CNCS  
**ISSN:** 1220 – 5478; **e-ISSN:** 2069 – 606X  
**DOI:** 10.37897/RMJ.2020.S2.18  
[https://view.publitas.com/amph/rmj\\_2020\\_s2\\_art-18/page/1](https://view.publitas.com/amph/rmj_2020_s2_art-18/page/1)
3. „Chronic periodontitis in a group of patients with chronic autoimmune thyroiditis – particularities of expression” - **Răzvan Circo**, Cristina Goșu, Victoria Badea, Romanian Medical Journal, vol. LXVIII, No. 2021; 68(1), pg. 92 – 101.  
**Revistă:** BDI - B+ CNCSIS/CNCS  
**ISSN:** 1220 – 5478; **e – ISSN:** 2069 – 606X.  
**DOI:** 10.37897/RMJ.2021.1.16  
[https://rmj.com.ro/articles/2021.1/RMJ\\_2021\\_1\\_Art-16.pdf](https://rmj.com.ro/articles/2021.1/RMJ_2021_1_Art-16.pdf)
4. „Antithyroid antibodies – a possible involvement in the development of chronic periodontitis” - **Răzvan Circo**, Marian Beciu, Cristina Goșu, Doina Raducan, Victoria Badea, Romanian Medical Journal, vol. LXVIII, 2021, 68(2), pg. 278 – 285.  
**Revista:** BDI - B+ CNCSIS/CNCS

ISSN: 1220 – 5478; e – ISSN: 2069 – 606X.

DOI: 10.37897/RMJ.2021.2.23

[https://rmj.com.ro/articles/2021.2/RMJ\\_2021\\_2\\_Art-23.pdf](https://rmj.com.ro/articles/2021.2/RMJ_2021_2_Art-23.pdf)

5. „Interleukine 1 $\beta$  – in serum and saliva in patients with chronic autoimmune thyroiditis associating chronic periodontitis – particularities of expression” - **Răzvan Circo**, Seila Ibadula, Cristina Circo, Victoria Badea, International Scientific Conference on Social Sciences, 8th SWS International Scientific Conference on Social Sciences, ISCSS 2021 [În curs de publicare conform „INTERNATIONAL MULTIDISCIPLINARY SCIENTIFIC CONFERENCE ON SOCIAL SCIENCES, ART AND HUMANITIES” – Section: 13. SOCIAL SCIENCES: Section Digital societies, Transformations and Healthcare. ISCAH21/C/56452/26.08.2021].

**Revista: ISI - SCOPUS**

**ISBN: 978-619-7408-93-5; ISSN: 2682 – 9959.**

### **Lista rezumate, postere, comunicări orale prezentate în cadrul unor manifestări științifice naționale și internaționale**

1. „Modificări dento-maxilare la adulții hipotiroidieni” - **Răzvan Circo**, Cristina Goșu, Al X – lea Congres al Asociației de Endocrinologie Clinică din România, 02–05 septembrie 2015, Constanța.  
Volum de rezumate: N1/2015, Ediția 10/2015, ISSN: 2457-6883.  
- **comunicare orală**
2. „Modificări dento-maxilare la copiii cu hipotiroidism” - Cristina Goșu, **Răzvan Circo** – Al X – lea Congres al Asociației de Endocrinologie Clinică din România, 02–05 septembrie 2015, Constanța.  
Volum de rezumate: N1/2015, Ediția 10/2015, ISSN: 2457-6883.  
- **comunicare orală**
3. „Periodontal disease in patients with chronic autoimmune thyroiditis – particularities of expression” - **Răzvan Circo**, Cristina Goșu, Seila Ibadula, Eduard Circo – Al XXVI-lea Congres National de Endocrinologie, cu participare internațională, Sibiu, 27-30 iunie 2018; Acta Endocrinologica, The International Journal of the Romanian Society of Endocrinology, vol. XIV, supliment 1, iunie 2018, pg.163 IF:0,449.  
- **comunicare orală**
4. „Tiroidita cronică autoimună și boala parodontală: intercondiționări patologice” - **Răzvan Circo**, Goșu Cristina, Ibadula Seila – Al XIII – lea Congres al Asociației de Endocrinologie Clinică din România, 05–08 septembrie 2018, Teatrul Elisabeta, București.  
Volum de rezumate: N2/2018, Ediția 13/2018, ISSN: 2457-6883.  
- **comunicare orală**
5. „Antinuclear antibodies, chronic autoimmune thyroiditis, periodontal disease – pathological correlations” - **Răzvan Circo**, Victoria Badea, Cristina Goșu, Eduard Circo – 21<sup>st</sup> European Congres of Endocrinology, 18 – 21 May 2019, Lyon, France.  
- **Poster**
6. „Evaluarea indicelui de igienă orală – utilitatea diagnostică evolutivă și de pronostic în boala parodontală asociind tiroidita cronică autoimună” - **Circo Răzvan**, Scrinic Olesea, Circo Cristina, Ibadula Seila – Al XIV-lea Congres al Asociației de Endocrinologie Clinică din România (AECR), Sinaia, 05–07 septembrie 2019.  
Volum de rezumate: N3/2019, Ediția 14/2019, ISSN: 2457-6883.  
- **comunicare orală**

## INTRODUCERE

Boala parodontală este o afecțiune cu determinism infecțios, amorsând procese inflamatorii și autoimune, în etape evolutive intricate, afectând 10% până la 60% dintre persoanele adulte (21,64,66).

Placa subgingivală inițiază PC prin toxine microbiene realizând un răspuns inflamator ce va altera prin citokine celulele epiteliale și fibroblaștii din parodonțiu. La nivel tisular și la nivel salivar, dar și seric, la pacienții cu PC s-au identificat IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , PGE2, cu alterări tisulare cu substrat autoimun și inflamator (272,307), procese similare celor întâlnite în țesutul tiroidian al pacienților cu tiroidită cronică autoimună (269,270). Inter-relația cauzală între cele două boli pare probabilă atâta timp cât autoimunitatea poate fi indusă de factori genetici, endogeni și/sau ambientali. Asocierile sistemice ale PC sunt variate, interesând boli de colagen, boala coronariană, osteoporoza, diabetul zaharat, substratul fiind polimorfismul genic întâlnit în PC (273). Reglarea răspunsului imun al limfocitelor la agresiunea infecțioasă în PC prezintă similitudini cu mecanismele intrinseci constatate în TCA (270). Pentru pacienții tiroidieni se adaugă și impactul disfuncției tiroidiene, prioritar al hipotiroidismului (269). Patogeneza TCA suscită ca și cea a PC o serie de ipoteze ce se pot intrica adeseori.

În ce manieră se implică disfuncția tiroidiană și mecanismele complexe ale imunității suscită însă încă multe necunoscute (270).

Răspunsul imun la bacteria/bacteriile periodontopatice, agentul principal cauzal, este completat de răspunsul imun la autoantigene, cum ar fi collagenul de tip I și/sau proteina de șoc termic HSP60, declanșarea anticorpilor ANCA implicați în apoptoza întârziată și un efect toxic direct asupra celulelor purtătoare de antigen (141,142).

Citokinele sunt modulatorii cheie în procesul inflamator și de alterare a homeostaziei tisulare atât în tiroidită, cât și în țesuturile conective periodontale. (268) Polimorfismul nucleotidelor citokinelor și codarea genelor receptorilor sunt factori ce controlează riscul, severitatea, inițierea și progresul leziunilor parodontale (270,307).

Titulul interleukinelor, inclusiv IL-1 $\beta$  determinate în diverse lichide biologice poate fi utilizat în diagnosticarea unor afecțiuni imune și în monitorizarea tratamentelor doar în corelație cu datele clinice și paraclinice complementare (285).

## II. CONTRIBUȚII PERSONALE

**Obiectivul principal:** studiul incidenței și particularitățile leziunilor clinice parodontale întâlnite la pacienții cu tiroidită cronică autoimună. Intercorelarea leziunilor parodontale cu o serie de parametri patologici întâlniți la pacienții cu TCA și nivelul seric TSH, ca marker al statusului funcțional tiroidian și nivelul seric al anticorpilor antitiroidieni – ATPO și ATG, ca și corelarea lor cu valorile salivare ale IL-1 $\beta$ , citokină identificată constant în leziunile parodontale (271) s-a considerat că poate fi un element specific de studiu pluridisciplinar.

**Obiectivele generale** ale studiului au fost:

- incidența și specificul leziunilor parodontale întâlnite în rândul unor pacienți cu TCA;
- corelații privind gravitatea leziunilor parodontale cu funcția tiroidiană și nivelul seric al autoanticorpilor tiroidieni;
- aprecierea sub acest aspect a evoluției etapizate a PC în corelație cu variabilele studiate la pacienții cu TCA;
- corelarea nivelului salivar al IL-1 $\beta$  la pacienții cu PC cu parametrii studiați din punct de vedere clinic, hormonal și a autoimunității tiroidiene;

- precizarea unui posibil rol agravant în geneza leziunilor parodontale a funcției tiroidiene alterate, a nivelului seric al autoanticorpilor tiroidieni, a stimulării procesului inflamator/distructiv realizat de IL-1 $\beta$ ;
- implicarea posibilă a IL-1 $\beta$  dozată seric în efecte sistemice la pacienții cu TCA cu și fără PC.
- perspectiva în acest sens a tratamentului potențial “țintit” asupra citokinei IL-1 $\beta$ , util în BP, dar și în TCA.

### **Direcții de cercetare**

Pentru realizarea obiectivelor cercetării doctorale au fost alcătuite următoarele studii:

**Studiul 1:** Parodontita cronică la un lot de pacienți cu tiroidită cronică autoimună – particularități de expresie, comparativ cu un lot martor de pacienți cu boală parodontală, fără afectare tiroidiană – studiu clinic.

**Studiul 2:** Evoluția etapizată a parodontitei cronice la un lot de pacienți cu tiroidită cronică autoimună – intercorelații patogenice cu indicii de igienă orală.

**Studiul 3:** Anticorpii antitiroidieni – o posibilă implicare în dezvoltarea parodontitei cronice.

**Studiul 4:** Interleukina 1 $\beta$  evaluată seric și salivar la pacienții cu tiroidită cronică autoimună asociind parodontită cronică.

## **Capitolul 2. Metodologia generală a cercetării**

Teza doctorală a constatat într-un studiu analitic observațional clinic corelat cu evaluarea unor constante biologice specifice pacienților cu PC și cu TCA: TSH, ATPO, ATG, IL-1 $\beta$ .

Diagnosticul clinic al leziunilor parodontale a fost efectuat în acord cu criteriile clinice și radiologice propuse de „1999 International World Workshop for the Clasification of Periodontal Disease” (23).

În metodologia de studiu a pacienților s-au parcurs următoarele etape:

- identificarea pacientului cu parodontită;
- identificarea leziunilor parodontale din punct de vedere clinic și a atașamentului dentar alterat, apreciat ca intensitate și număr de dinți afectați;
- identificarea factorilor asociați cu efect potențial patologic asupra sănătății orale și sistemice;
- anticiparea implicării plurifactoriale a condițiilor patologice în rata de progresie a parodontitei.

Stadializarea PC atestă dinamica leziunilor în raport cu o serie de factori patogeni ce pot deveni ținte terapeutice (271,304). În acest sens, biomarkerii pot contribui la precizarea diagnosticului în stadii chiar incipiente ale bolii, pot ajuta în evaluarea stadializării și gradului de afectare a bolii, precum și în aprecierea eficienței unor metode terapeutice specifice (305-307).

### **Criterii de selecție a pacienților**

#### **Criteriile de includere:**

- existența leziunilor parodontale.



- pentru pacienții cu tiroidită cronică autoimună selectați, diagnosticul a fost efectuat pe baza examenului clinic, imagistic ecografic tiroidian și valorilor serice (TSH, FT4, ATPO, ATG) obținute prin metode de dozaj ECLIA (electrochemiluminiscentă); aceste date au fost analizate retrospectiv-observațional din dosarul personal al pacienților cu permisiunea acestora.

**Criteriile de excludere** Nu au fost admiși în studiu pacienți cu alte boli autoimune, inflamatorii, neoplazice, diabet zaharat, boli genetice malformative sau sistemice cu efect potențial patogen parodontal, femei în perioada de sarcină, fumători, parodontita agresivă, lipsa acordului scris.

### Analiza statistică a datelor

Datele colectate au fost exprimate ca medie  $\pm$  deviație standard pentru variabilele numerice și ca frecvență pentru variabilele categoriale; Testul T pentru variabilele continue apreciate comparativ. Valoarea  $p < 0.001$  s-a considerat intens semnificativă, iar  $p < 0.05$  pentru a afirma o corelație statistică. Testul ANOVA s-a utilizat pentru analiza diferențelor între mediile grupurilor.

Datele experimentale au fost prelucrate cu ajutorul programului de prelucrare statistică IBM SPSS Statistics 23.

## Capitolul 3. STUDIUL 1 - Parodontita cronică la pacienții cu tiroidită cronică autoimună – particularități de expresie

### 3.1. Ipoteză de lucru. Obiective

Identificarea leziunilor parodontale comparativ între pacienții cu TCA și pacienții fără afectare tiroidiană, ar putea aduce informații utile ale implicării bolii autoimune tiroidiene în afectarea parodontiului și ar putea fi baza de studiu a identificării unor posibili factori de risc în dezvoltarea leziunilor parodontale la pacienții cu TCA.

### 3.2. Material și metodă

Au fost examinați din punct de vedere dentar un grup de pacienți cu TCA și PC (n=109) și un grup martor (n=91) cu PC fără afectare tiroidiană (lotul 2).

### 3.3. Rezultate

Analiza datelor obținute în lotul 1 și lotul 2 de studiu prin studiul individualizat al fiecărui tip de leziune a relevat punctual o serie de diferențe cu semnificație statistică diferită funcție de grupa de vârstă și sexul pacienților.

O distribuție comparativă a valorilor procentuale cu semnificația lor statistică între cele două loturi de studiu este redată în tabelul 3.

**Tabelul 3.** Semnificația statistică a tipului lezional în cele două loturi de studiu – comparativ

| Tip leziune                                       | Lot 1<br>n = 109 (%) | Lot 2<br>n = 91 (%) | p           |
|---------------------------------------------------|----------------------|---------------------|-------------|
| 1. Sângerare procent situsuri                     |                      |                     |             |
| Spontan                                           | 45,8 % (n = 50)      | 42,8 % (n = 39)     | NS          |
| La sondare                                        | 38,5 % (n = 42)      | 60,4 % (n = 55)     | $p < 0,001$ |
| 2. Prezența plăcii bacteriene/<br>depozite tartru | 87,1 % (n = 95 )     | 90,1 % (n = 82)     | NS          |

| Continuare tabelul 3                           |                  |                 |           |
|------------------------------------------------|------------------|-----------------|-----------|
| 3. Recesia marginii Gingivale                  | 93,5 % (n = 102) | 67 % (n = 61)   | p < 0,001 |
| 4. Mobilitatea dentară                         |                  |                 |           |
| Grad 1                                         | 20,2 % (n = 22)  | 34 % (n = 33)   | p < 0,05  |
| Grad 2                                         | 48,6 % (n = 53)  | 17,5 % (n = 31) | p < 0,001 |
| Grad 3                                         | 29,3 % (n = 32)  | 30,7 % (n = 16) | NS        |
| 5. Profunzimea pungilor parodontale la sondare |                  |                 |           |
| Grad 1                                         | 13,7 % (n = 15)  | 30,7 % (n = 28) | p < 0,001 |
| Grad 2                                         | 48,6 % (n = 53)  | 29,6 % (n = 27) | p < 0,001 |
| Grad 3                                         | 27,5 % (n = 30)  | 14,2 % (n = 13) | p < 0,001 |
| 6. Implicarea furcăției Radiculare             | 57,8 % (n = 63)  | 11 % (n = 10)   | p < 0,001 |
| 7. Ocluzia dentară Modificată                  | 71,5 % (n = 78)  | 19,7 % (n = 18) | p < 0,001 |

NS – nesemnificativ statistic

Afectarea prioritară a grupului de pacienți prezentând asociat tiroidită cronică autoimună sugerează un efect patogenetic suplimentar la acești pacienți în dezvoltarea bolii parodontale, comparativ cu pacienții indemni tiroidian.

**Tabelul 4.** Implicarea nivelului seric al autoanticorpilor tiroidieni în leziunile inițiale și evaluate parodontale – semnificație statistică – Lot 1 de studiu (n=109)

|                                      | ATPO (valori medii) | ATG (valori medii) |
|--------------------------------------|---------------------|--------------------|
| Recesia marginii gingivale (n = 102) | 143 ± 22            | 511 ± 27           |
| Ocluzia dentară modificată (n = 78)  | 636 ± 24            | 604 ± 31           |
| P                                    | < 0,001             | NS                 |

Variațiile cantitative și particularitățile fluctuante ale acțiunii autoanticorpilor, caracteristici ale bolilor autoimune în general ca și responsivitatea individuală la acțiunea acestor autoanticorpi pot explica heterogenitatea leziunilor parodontale la pacienții cu TCA (146,150).

În lotul de studiu (n=109) s-a urmărit corelarea leziunilor parodontale cu nivelul seric hormonal tiroidian (Tabelul 5).

**Tabelul 5.** Corelarea disfuncției tiroidiene la pacienții cu leziuni parodontale inițiale și evaluate.

| Lot studiu (n = 109)                 | Normofuncție<br>[TSH: 0,24 – 4,2<br>mUI/ml] | Hipotiroidie<br>[TSH: 24 ± 8,12<br>mUI/ml] | Tirotxicoză<br>[TSH: 0,08 – 0,04<br>mUI/ml] |
|--------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Recesia marginii gingivale (n = 102) | 57 % (n = 56)                               | 27 % (n = 97)                              | 18 % (n = 18)                               |
| Ocluzia dentară modificată (n = 78)  | 52 % (n = 67)                               | 15 % (n = 19)                              | 11 % (n = 14)                               |
| P                                    | NS                                          | 0,05                                       | NS                                          |

Luând în calcul prevalența crescută a ambelor boli, studii suplimentare în acest sens sunt pe deplin motivate.

### 3.4. Discuții

Valori semnificative statistic (p < 0.001) în favoarea grupei mari de vârstă s-au observat în cazul sângerărilor, spontane și la sondare, prezența plăcii bacteriene și a depozitelor de tartru, mobilitatea gradului 2 și 3, profunzimea pungii parodontale, gradul 1, implicarea furcăției radiculare și ocluzia dentară modificată. O semnificație statistică slabă

( $p < 0.05$ ) s-a înregistrat pentru recesia marginii gingivale, mobilitatea de gradul 1 și s-au considerat nesemnificative statistic profunzimea pungilor parodontale gradul 2 și 3. De remarcat o posibilă evoluție agravată a leziunilor privind mobilitatea dentară și profunzimea pungilor parodontale în favoarea grupei de vârstă mare.

Sub aspectul diferențelor înregistrate privind sexul pacienților (Tabelul 1) valori semnificative statistic ( $p < 0.001$ ) în favoarea femeilor comparativ cu bărbații s-au înregistrat pentru sângerarea spontană. O semnificație statistică ( $p < 0.001$ ) în favoarea bărbaților a fost observată pentru sângerarea la sondare, mobilitatea dentară grad 2 și ocluzia dentară modificată. Semnificația statistică slabă s-a înregistrat pentru recesia marginii gingivale, mobilitatea dentară gradul 3, profunzimea pungilor parodontale grad 3. Nu s-au înregistrat diferențe semnificative statistic în ce privește prezența plăcii bacteriene, mobilitatea dentară gradul 1, profunzimea pungilor parodontale la sondare gradul 1 și implicarea furcăției radiculare.

Analiza specifică a leziunilor parodontale după criteriul grupei de vârstă a înregistrat valori semnificative ( $p < 0.001$ ) în favoarea grupei mari de vârstă pentru recesia marginii gingivale, mobilitatea dentară gradul 1 și gradul 3, profunzimea pungilor parodontale la sondare la nivelul celor 3 grade de gravitate, în implicarea furcăției radiculare și ocluzia dentară modificată. Semnificația statistică a avut o valoare scăzută ( $p < 0.05$ ) în cazul sângerării spontane și a plăcii bacteriene cu depozit de tartru.

Nu s-au înregistrat valori semnificative în cazul sângerării la sondare și a mobilității dentare gradul 2.

Diferențe semnificative statistic ( $p < 0.001$ ) obținute în favoarea bărbaților pentru sângerarea spontană și mobilitatea dentară gradul 1 și profunzimea pungilor dentare la sondare gradul 1.

Diferențele au avut o semnificație statistică scăzută ( $p < 0.05$ ) în cazul recesiei marginii gingivale, mobilității dentare gradul 2, profunzimii pungilor parodontale la sondare gradul 2 și ocluziei dentare modificate. În restul tipurilor de leziuni nu s-au înregistrat diferențe semnificative statistic.

Implicarea posibilă a nivelului seric mediu al autoanticorpilor tiroidieni în realizarea leziunilor parodontale a fost apreciat diferențiat pentru ATPO /ATG (Tabelul 4) rezultatul având semnificație statistică ( $p < 0.001$ ) doar pentru ATPO.

O posibilă implicare a disfuncției tiroidiene la pacienții cu TCA în dezvoltarea leziunilor parodontale s-a dovedit nesemnificativă pentru aceleași tipuri de leziuni, inițial – recesia marginii gingivale – și agravată – ocluzia dentară modificată, în cazul pacienților cu normofuncție și a celor cu tireotoxicoză din lotul de studiu 1. Semnificația statistică a fost slab semnificativă ( $p < 0.05$ ) doar pentru hipotiroidizare în favoarea recesiei marginii gingivale.

### 3.5. Concluzii

1. Datele clinice studiate comparativ între cele două loturi de pacienți cu parodontită cronică, cu și fără tiroidită cronică autoimună asociată, relevă o heterogenitate a distribuției leziunilor înregistrate, semnificații statistice înregistrându-se prioritar pentru grupa mare de vârstă în ambele loturi și fiind heterogene funcție de sexul pacienților.
2. Aprecierea comparativă a leziunilor parodontale considerate agravate a constatat o preponderență a acestora în special în rândul pacienților asociind afectare tiroidiană sugerând un efect patogenetic suplimentar la acești pacienți comparativ cu pacienți fără afectare tiroidiană.

## Capitolul 4. STUDIUL 2 - Evoluția etapizată a parodontitei cronice la un lot de pacienți cu tiroidită cronică autoimună – intercorelații patologice cu indicii de igienă orală

### 4.1. Ipoteză de lucru. Obiective

Etiopatogenia plurifactorială cu multe coordonate comune, atât pentru TCA, cât și pentru PC ridică suspiciunea unor intercondiționări patologice între cele două boli având drept substrat infecția, disfuncția tiroidiană și dezvoltarea autoimunității, fapt postulat de câteva decenii (268,270).

### 4.2. Material și metodă

Leziunile constatate la nivel parodontal în rândul pacienților din cele două loturi studiate anterior (n = 109; n = 91) au fost caracterizate după gravitate și amploare, având în vedere imaginea evoluției etapizate a bolii (62), sub influența hipotiroidismului și a autoanticorpilor tiroidieni (287) cu impact potențial asupra plăcii bacteriene, și indicelui de igienă orală, inițiatoare a procesului inflamator/autoimun (269,294,295,297).

Pacienții au fost clasificați după gravitatea leziunilor parodontale:

- PC incipientă – cu sângerare gingivală, recesia marginii gingivale, depozit de tartru: lotul 1 – 35 cazuri, lotul 2 – 27 cazuri;
- PC de intensitate medie – după adâncimea de sondare a pungilor parodontale cu atașament dentar afectat: lotul 1 – 58 cazuri, lotul 2 – 52 cazuri;
- PC severă, cu furcație radiculară și ocluzie dentară modificată: lotul 1 – 16 cazuri, lotul 2 – 12 cazuri.

Indicele de igienă orală a fost apreciat în intervalul de valori: 0 – 1,2 (scăzut); 1,3 – 3 (mediu); 3,1 – 6 (crescut), incluzând indicele de placă și tartru.

Studiul autoimunității nespecifice a fost efectuat dozând calitativ anticorpii ANA *antinuclear antibody* prin testul EliA Symphony.

### 4.3. Rezultate

În ambele loturi au prevalat leziunile parodontale de intensitate medie (Figura 1).

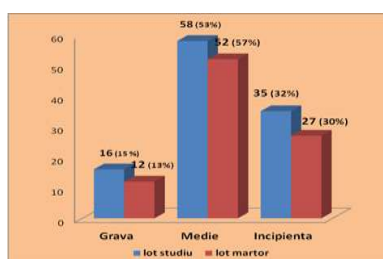


Figura 1 Boala parodontală lotul de studiu/lotul martor

Distribuția leziunilor parodontale funcție de sexul pacienților a avut următoarele caracteristici (Figura 2).

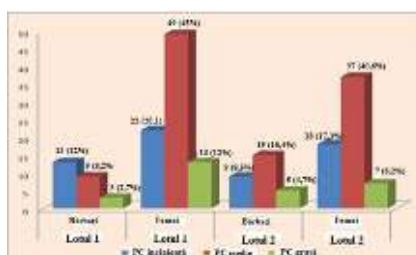
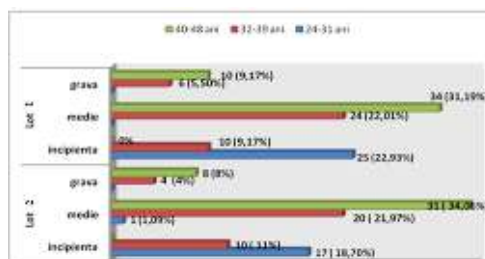


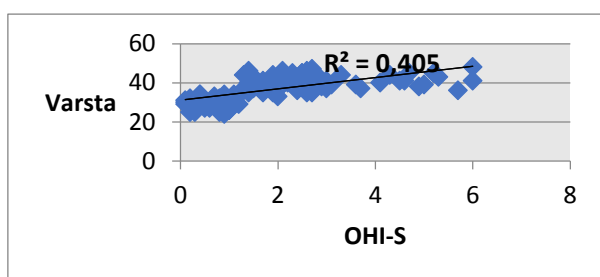
Figura 2 Distribuția comparativă a leziunilor parodontale funcție de sex

După criteriul vârstei intensitatea leziunilor parodontale a avut următoarea distribuție.

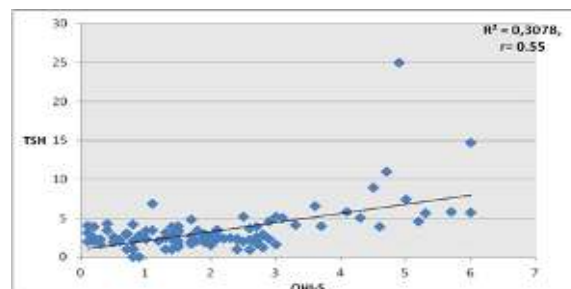


**Figura 3** Distribuția comparativă a leziunilor parodontale în funcție de vârstă

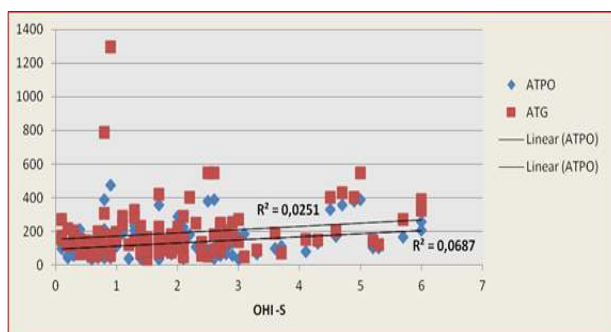
Prin regresie liniară monofactorială (coeficientul  $r$  Pearson) s-au testat raporturile de dependenta între OHI-s și vârsta pacienților (Figura 4), funcția tiroidiană (TSH) (Figura 5) și autoimunitatea tiroidiană (ATPO, ATG) (Figura 6).



**Figura 4** Corelații între vârsta și OHI-s (Pearson's – coeficientul  $r$ )

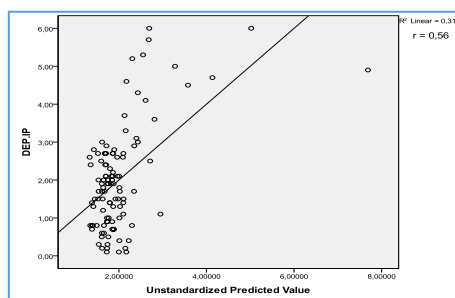


**Figura 5** Corelații între TSH și OHI-s (Pearson's – coeficientul  $r$ )



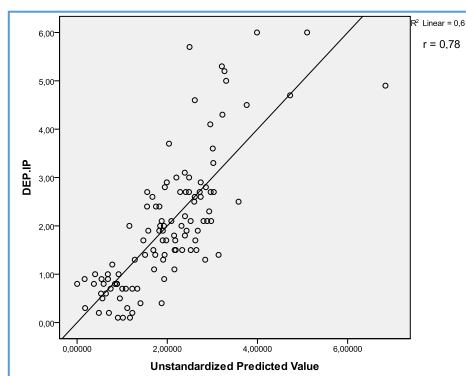
**Figura 6** Corelații între ATPO, Ac. Antitiroglobulină și OHI-s (Pearson's –coeficientul  $r$ )

Calculul prin regresie liniară multifactorială a stabilit următoarele corelații între OHI-s și TSH, ATPO și ATG (Figura 7).



**Figura 7** Corelații între OHI-s, TSH, ATPO și ATG (regresie liniară multifactorială)

Aplicând calculul prin regresie liniară multiplă s-au obținut următoarele corelații statistice între OHI-s și TSH, ATPO, ATG și vârsta pacienților (Figura 8).



**Figura 8** Corelație între OHI-s-TSH , ATPO, ATG–ab și vârsta (regresie multiplă liniară)

#### 4.4. Discuții

Toate cele trei categorii de leziuni au fost întâlnite mai frecvent la pacienții din lotul 1 comparativ cu pacienții din lotul martor ( $p = 0.043$ ).

Probabilitatea influențării severității PC funcție de criteriul sexului a fost redusă atât în lotul 1 ( $p = 0.051$ ), cât și în lotul 2 ( $p = 0.058$ ).

Sub aspectul vârstei pacienților s-a stabilit o interdependență medie între OHI-s și aceasta ( $r = 0.63$ ;  $p = 0.018$ ) (Figura 3, Figura 4).

Funcția tiroidei a determinat în condiții de hipotiroidism o interdependență medie între OHI-s și TSH ( $r = 0.55$ ;  $p = 0.0003$ ) (Figura 5).

Analizând relația dintre parametrii obținuți în studiul caracteristicilor TCA la pacienții lotului de studiu prin regresie liniară multifactorială s-a constatat o relație direct proporțională între OHI-s și TSH, ATPO, ATG ( $r = 0.56$ ;  $p = 0.001$ ) (Figura 6, Figur 7).

Alături de acești parametri, interdependența lor a fost mult mai strânsă luând în considerare și vârsta pacienților ( $r = 0.78$ ;  $p < 0.001$ ) (Figura 8).

Prezența celor două tipuri de anticorpi exercită un efect mult mai intens asupra OHI-s la lotul de studiu față de lotul martor ( $Pr = 96,28\%$ ;  $r = 0.87$ ;  $p = 0.00372$ ).

Influența parametrilor enumerați asupra OHI-s crește semnificativ dacă este luată în considerare vârsta pacienților ( $Pr = 94,6\%$ ;  $r = 0.997$ ;  $p < 0.001$ ) și nivelul seric TSH ( $Pr = 92,4\%$ ;  $r = 0.55$ ;  $p = 0.0003$ ).

În cazul pacienților cu PC din cele două loturi, prezența ANA nu s-a corelat cu severitatea leziunilor parodontale ( $p = 0.10$ ).

#### 4.5. Concluzii

1. Indicele de igienă orală ca marker al plăcii bacteriene în inițierea și progresia parodontitei cronice corelat măsurilor de igienă orală neadecvate s-a considerat un parametru de studiu util privind interrelațiile cauzale PC/TCA, fiind cunoscut faptul că bariera de apărare gingivală este alterată structural și funcțional în boli ale tiroidei.
2. Evaluarea în cadrul testului ANOVA privind parametrii studiați cu efect potențial asupra indicelui de igienă orală constată un efect intensificat exercitat de prezența ambilor tipuri de autoanticorpi tiroidieni, a nivelului seric TSH caracteristic hipotiroidiei și proporțional

cu vârsta, în lotul de studiu față de lotul martor. Aceste diferențe constatate între mediile grupurilor de valori studiate subliniază implicarea plurifactorială în realizarea leziunilor parodontale cu intensitate sporită la pacienții cu tiroidită autoimună.

## **Capitolul 5. STUDIUL 3 – Anticorpii antitiroidieni – o posibilă implicare în dezvoltarea parodontitei cronice**

### **5.1. Obiective**

Evidențierea prezenței leziunilor parodontale la pacienții cu tiroidită cronică autoimună și corelarea acestora cu specificul și particularitățile distribuției autoanticorpilor antitiroidieni.

### **5.2. Material și metode:**

Lotul de studiu a cuprins un număr de 133 pacienți diagnosticați cu tiroidită cronică autoimună prin examen clinic, ecografic tiroidian și dozajul nivelului seric (ECHEM) al autoanticorpilor tiroidieni.

**Criteriul de evaluare a leziunilor parodontale:** pacienții au fost examinați din punct de vedere al statusului dentar identificându-se leziuni caracteristice parodontitei cronice în acord cu clasificarea acestora conform recomandărilor Federației Europene de Parodontologie (62) și în acord cu conceptul aprecierii dinamice a evoluției stadiale a parodontitei cronice (20,23). Leziunile parodontale au fost identificate și clasificate funcție de specificul și gravitatea lor în – incipiente; de intensitate medie; grave.

### **5.3. Rezultate**

Distribuția leziunilor parodontale, intricate adesea la același pacient, a avut următoarele valori procentuale ale tipului lezional constatate în rândul pacienților prezentând PC asociată cu TCA (Tabelul 2).

**Tabelul 2.** Incidență tipuri și distribuție leziuni parodontale – pacienți cu tiroidită cronică autoimună.

| <b>Leziuni parodontale</b>              |                           | <b>Pacienți cu PC (n = 133)</b> | <b>%</b> |
|-----------------------------------------|---------------------------|---------------------------------|----------|
| 1. Placă bacteriană/depozit tartru      |                           | 120                             | 90,22    |
| 2. Sângerare                            |                           |                                 |          |
|                                         | Spontană                  | 50                              | 37,59    |
|                                         | La sondare                | 83                              | 62,4     |
| 3. Recesia marginii gingivale           |                           | 103                             | 77,44    |
| 4. Mobilitate dentară                   |                           |                                 |          |
|                                         | Grad 1                    | 90                              | 67,67    |
|                                         | Grad 2                    | 37                              | 27,81    |
|                                         | Grad 3                    | 6                               | 4,51     |
| 5. Profunzime pungi parodontale-sondare |                           |                                 |          |
|                                         | Ușoară 1 – 2 mm           | 44                              | 33,08    |
|                                         | Medie 3 – 4 mm            | 76                              | 57,14    |
|                                         | Gravă > 5 mm              | 13                              | 9,77     |
| 6. Furcație radiculară                  |                           |                                 |          |
|                                         | Grad 1 < 3 mm             | 77                              | 57,89    |
|                                         | Grad 2 > 3 mm             | 44                              | 33,08    |
|                                         | Grad 3 penetrare completă | 12                              | 9,02     |
| 7. Ocluzia dentară modificată           |                           | 25                              | 18,8     |

Pacienții cu TCA și leziuni parodontale au fost clasificați după specificul expresiei autoanticorpilor ca incidență și nivel seric mediu (Tabelul 3):

**Tabelul 3.** Anticorpi antitiroidieni – caracteristici de distribuție (n = 133)

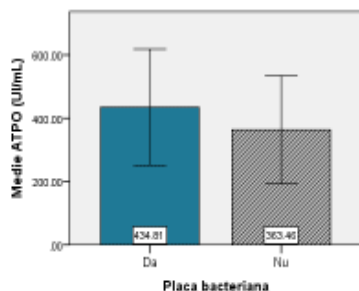
|                                                 | ATPO      | ATG       | ATPO + ATG |
|-------------------------------------------------|-----------|-----------|------------|
| Nr. pacienți                                    | 46        | 19        | 68         |
| Valoare procentuală (%)                         | 34,58     | 14,28     | 51,12      |
| Valoare medie nivel seric autoanticorpi (UI/ml) | 332 ± 206 | 553 ± 271 | 612 ± 108  |

Prezența plăcii bacteriene a fost identificată la un număr de 120 pacienți.

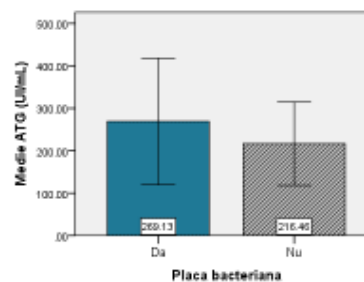
**Tabelul 4.** Distribuție ATPO/ATG – Placă bacteriană

|              | Placa bacteriana | N   | Mean   | Std. Deviation | Std. Error Mean |
|--------------|------------------|-----|--------|----------------|-----------------|
| ATPO (UI/mL) | Da               | 120 | 434.81 | 183.80         | 16.78           |
|              | Nu               | 13  | 363.46 | 170.46         | 47.28           |
| ATG (UI/mL)  | Da               | 120 | 269.13 | 148.26         | 13.53           |
|              | Nu               | 13  | 216.46 | 98.25          | 27.25           |

Reprezentarea grafică a valorilor obținute este redată în Figura 1 pentru ATPO și Figura 2 pentru ATG.



**Figura 1** ATPO/Placă bacteriană



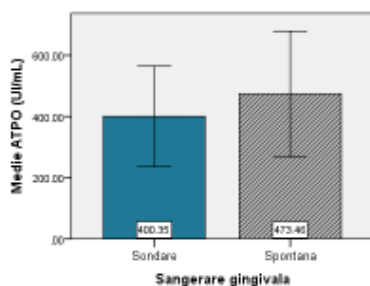
**Figura 2** ATG/Placă bacteriană

Sângerarea gingivală a fost explorată prin sondare și s-a identificat la un număr de 83 pacienți. Un număr de 50 de pacienți au prezentat sângerare spontană, declarată de aceștia prin autoobservație (Tabelul 5).

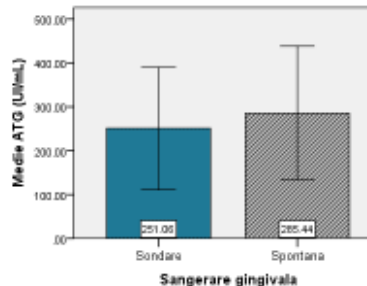
**Tabelul 5.** Distribuție ATPO/ATG – sângerare gingivală.

|              | Sangerare gingivala | N  | Mean   | Std. Deviation | Std. Error Mean |
|--------------|---------------------|----|--------|----------------|-----------------|
| ATPO (UI/mL) | Sondare             | 83 | 400.35 | 164.07         | 18.01           |
|              | Spontana            | 50 | 473.46 | 204.76         | 28.96           |
| ATG (UI/mL)  | Sondare             | 83 | 251.06 | 139.04         | 15.26           |
|              | Spontana            | 50 | 285.44 | 152.66         | 21.59           |

Diferențele valorilor medii ATPO/ATG sub aspectul sângerării gingivale sunt redate grafic (Figura 3; Figura 4).



**Figura 3** ATPO – Sângerare gingivală



**Figura 4** ATG – Sângerare gingivală

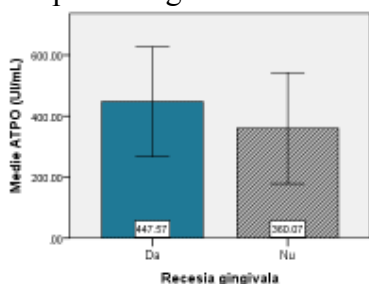


**Recesia gingivală** ca etapă evolutivă depășind leziunile inițiale de gingivită a fost descrisă la un număr de 103 pacienți. Pentru 30 de pacienți acest element lezional caracteristic patologiei parodontale nu a putut fi precizat (Tabelul 6).

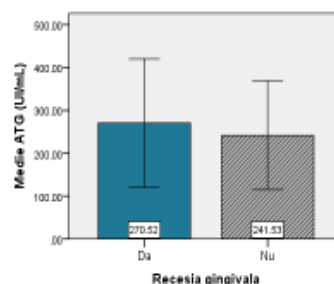
**Tabelul 6.** Distribuție ATPO/ATG – recesie gingivală

|                     | Recesia gingivală | N   | Mean   | Std. Deviation | Std. Error Mean |
|---------------------|-------------------|-----|--------|----------------|-----------------|
| <b>ATPO (UI/mL)</b> | Da                | 103 | 447.57 | 179.54         | 17.69           |
|                     | Nu                | 30  | 360.07 | 182.20         | 33.27           |
| <b>ATG (UI/mL)</b>  | Da                | 103 | 270.52 | 149.45         | 14.73           |
|                     | Nu                | 30  | 241.53 | 126.79         | 23.15           |

Distribuția diferită a valorilor autoanticorpilor tiroidieni în rândul pacienților cu recesie gingivală (n = 103) și în rândul celor fără recesie gingivală (n = 30) este redată grafic în Figura 5 și respectiv Figura 6.



**Figura 5** ATPO – Recesia gingivală



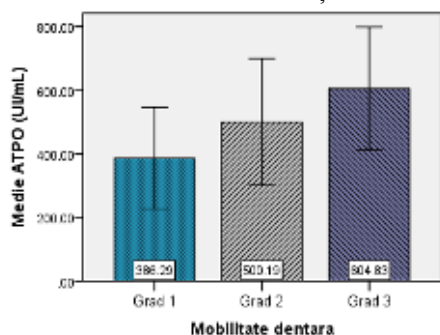
**Figura 6** ATG – Recesia gingivală

**Evaluarea mobilității dentare**, etapă evolutivă agravată a leziunilor parodontale a fost apreciată gradat prin sensul și amploarea mobilității – gradul 1 – mobilitate vestibulo-orală; gradul 2 – mobilitate vestibulo-orală și proximală; gradul 3 – mobilitate vestibulo-orală, proximală și axială (Tabelul 7).

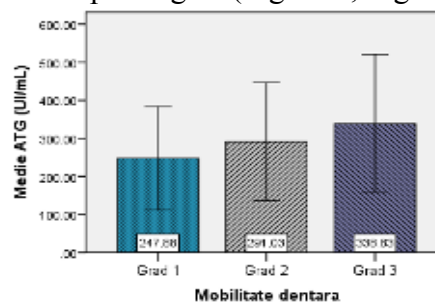
**Tabelul 7.** Distribuție ATPO/ATG – mobilitate dentară

|                 |        | N  | Mean   | Std.<br>Deviation | 95% Confidence Interval for Mean |             | Minimum | Maximum |
|-----------------|--------|----|--------|-------------------|----------------------------------|-------------|---------|---------|
|                 |        |    |        |                   | Lower Bound                      | Upper Bound |         |         |
| ATPO<br>(UI/mL) | Grad 1 | 90 | 386.29 | 159.99            | 352.78                           | 419.80      | 60.00   | 800.00  |
|                 | Grad 2 | 37 | 500.19 | 198.97            | 433.85                           | 566.53      | 45.00   | 910.00  |
|                 | Grad 3 | 6  | 604.83 | 193.93            | 401.32                           | 808.35      | 414.00  | 830.00  |
| ATG<br>(UI/mL)  | Grad 1 | 90 | 247.88 | 135.92            | 219.41                           | 276.35      | 115.00  | 690.00  |
|                 | Grad 2 | 37 | 291.03 | 155.56            | 239.16                           | 342.89      | 118.00  | 720.00  |
|                 | Grad 3 | 6  | 338.83 | 181.44            | 148.43                           | 529.24      | 125.00  | 570.00  |

Figura 7 și respectiv Figura 8 reproduc diferențele evaluate gradat a distribuției valorilor medii ATPO/ATG funcție de mobilitatea dentară patologică (Figura 7; Figura 8).



**Figura 7** ATPO – mobilitate dentară



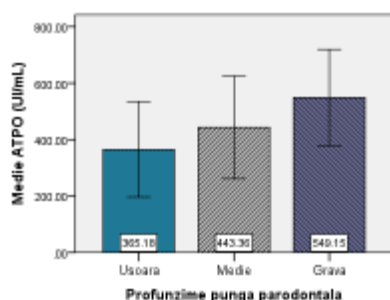
**Figura 8** ATG – mobilitate dentară

**Explorarea pungilor parodontale** a clasificat nivelul atașamentului dentar clinic după adâncimea de sondare la șase situsuri/dinte: ușoară 1 – 2 mm; medie 3 – 4 mm; gravă > 5 mm (Tabelul 8).

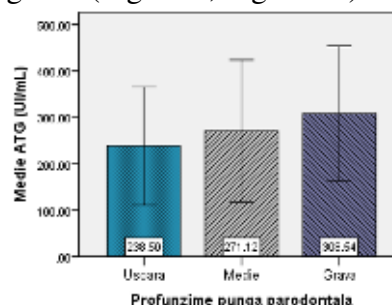
**Tabelul 8.** Distribuție ATPO/ATG – profunzime punji parodontale.

|              |        | N  | Mean   | Std. Error | 95% Confidence Interval for Mean |             | Minimum | Maximum |
|--------------|--------|----|--------|------------|----------------------------------|-------------|---------|---------|
|              |        |    |        |            | Lower Bound                      | Upper Bound |         |         |
| ATPO (UI/mL) | Usoara | 44 | 365.18 | 25.39      | 313.97                           | 416.39      | 60.00   | 800.00  |
|              | Medie  | 76 | 443.36 | 20.85      | 401.82                           | 484.89      | 45.00   | 910.00  |
|              | Grava  | 13 | 549.15 | 47.22      | 446.26                           | 652.04      | 283.00  | 830.00  |
| ATG (UI/mL)  | Usoara | 44 | 238.50 | 19.18      | 199.83                           | 277.17      | 128.00  | 608.00  |
|              | Medie  | 76 | 271.12 | 17.55      | 236.15                           | 306.08      | 115.00  | 720.00  |
|              | Grava  | 13 | 308.54 | 40.35      | 220.63                           | 396.45      | 125.00  | 570.00  |

Valorile medii ale nivelului seric ATPO/ATG apreciate comparativ funcție de rezultatul sondării pungilor parodontale sunt redată grafic (Figura 9; Figura 10).



**Figura 9** ATPO – Profunzime pungă parodontală



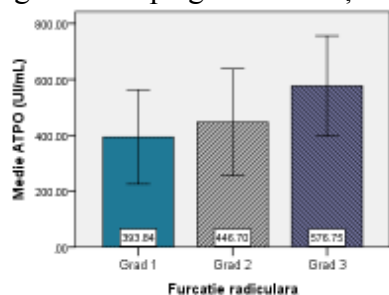
**Figura 10** ATG – Profunzime pungă parodontală

**Furcația radiculară** evaluată prin penetrarea orizontală a sondei a fost clasificată după adâncimea și sensul penetrării sondei: gradul 1 < 3 mm; gradul 2 > 3 mm; gradul 3 la capăt între două rădăcini dentare (Tabelul 9).

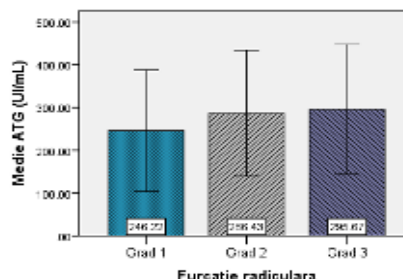
**Tabelul 9.** Distribuție ATPO/ATG – furcație radiculară

|              |      | N  | Mean   | Std. Deviation | 95% Confidence Interval for Mean |             | Minimum | Maximum |
|--------------|------|----|--------|----------------|----------------------------------|-------------|---------|---------|
|              |      |    |        |                | Lower Bound                      | Upper Bound |         |         |
| ATPO (UI/mL) | Gr.1 | 77 | 393.84 | 167.69         | 355.78                           | 431.91      | 60.00   | 870.00  |
|              | Gr.2 | 44 | 446.70 | 190.89         | 388.67                           | 504.74      | 45.00   | 910.00  |
|              | Gr.3 | 12 | 576.75 | 179.33         | 462.81                           | 690.69      | 283.00  | 830.00  |
| ATG (UI/mL)  | Gr.1 | 77 | 246.22 | 141.46         | 214.11                           | 278.33      | 116.00  | 690.00  |
|              | Gr.2 | 44 | 286.43 | 147.15         | 241.70                           | 331.17      | 115.00  | 720.00  |
|              | Gr.3 | 12 | 295.67 | 151.86         | 199.18                           | 392.16      | 125.00  | 570.00  |

Valorile medii comparate ATPO/ATG corespunzătoare celor trei grupuri de pacienți clasificați gradual după gradul furcației radiculare sunt redată grafic (Figura 11; Figura 12).



**Figura 11** ATPO – furcație radiculară



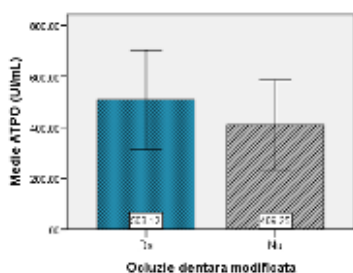
**Figura 12** ATG – furcație radiculară

Afectarea majoră a atașamentului dentar apreciată prin prezența **ocluziei dentare modificate** a fost apreciată diferit sub aspectul distribuției nivelului mediu seric al autoanticorpilor tiroidieni – ATPO/ATG funcție de prezența, respectiv absența ei (Tabelul 10).

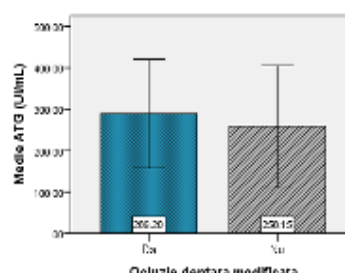
**Tabelul 10.** Distribuție ATPO/ATG – ocluzie dentară modificată

|              | Ocluzie dentara modificata | N   | Mean   | Std. Deviation | Std. Error Mean |
|--------------|----------------------------|-----|--------|----------------|-----------------|
| ATPO (UI/mL) | Da                         | 25  | 508.12 | 194.77         | 38.95           |
|              | Nu                         | 108 | 409.25 | 176.14         | 16.95           |
| ATG (UI/mL)  | Da                         | 25  | 289.20 | 131.39         | 26.28           |
|              | Nu                         | 108 | 258.15 | 147.57         | 14.20           |

Sub aspect grafic, distribuția valorilor ATPO/ATG funcție de prezența/absența ocluziei dentare modificate sunt redată în Figura 13 – pentru ATPO și Figura 14 – pentru ATG.



**Figura 13** ATPO – ocluzie dentară modificată



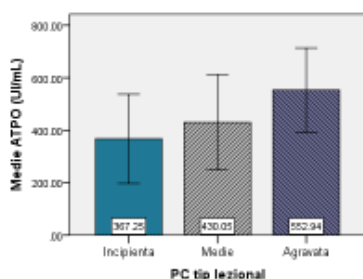
**Figura 14** ATG – ocluzie dentară modificată

Conform clasificării etapizate a leziunilor parodontale în acord cu evolutivitatea acestora, valorile medii ATPO/ATG au fost analizate diferențiat apreciind totalitatea **tipurilor lezionale** însumate în PC – *incipientă, medie, agravată* (Tabelul 11).

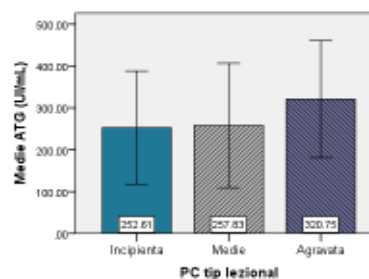
**Tabelul 11.** Distribuția ATPO/ATG – tip lezional

|              |            | N  | Mean   | Std. Deviation | 95% Confidence Interval for Mean |             | Minimum | Maximum |
|--------------|------------|----|--------|----------------|----------------------------------|-------------|---------|---------|
|              |            |    |        |                | Lower Bound                      | Upper Bound |         |         |
| ATPO (UI/mL) | Incipienta | 36 | 367.25 | 169.94         | 309.75                           | 424.75      | 60.00   | 800.00  |
|              | Medie      | 65 | 430.05 | 181.96         | 389.81                           | 470.29      | 45.00   | 910.00  |
|              | Agravata   | 32 | 552.94 | 160.39         | 467.47                           | 638.40      | 283.00  | 830.00  |
| ATG (UI/mL)  | Incipienta | 36 | 252.61 | 135.45         | 206.78                           | 298.44      | 128.00  | 608.00  |
|              | Medie      | 65 | 257.83 | 148.68         | 224.95                           | 290.70      | 115.00  | 720.00  |
|              | Agravata   | 32 | 320.75 | 140.06         | 246.11                           | 395.39      | 125.00  | 570.00  |

Distribuția diferită a valorilor medii ATPO/ATG privind stadiile evolutive ale PC – incipientă, medie, agravată – este redată grafic – Figura 15 și respectiv Figura 16.



**Figura 15** ATPO – PC tip lezional



**Figura 16** ATG – PC tip lezional

## 5.4. Discuții

Distribuția leziunilor parodontale, cu o diversitate semnificativă și cu variații de frecvență în rândul pacienților cu TCA (n = 133) subliniază asocierea celor două boli evidențiată și prin observație clinică (190,193,194,197,198,202,267,269) leziunile funcție de etapa evolutivă fiind clasificate diferențiat (231).

Constatăm că diferențe semnificative sunt între valorile medii ATPO înregistrate la pacienții cu leziuni incipiente și la cei cu leziuni agravate ( $p = 0.003$ ), precum și între valorile înregistrate la pacienții cu leziuni de intensitate medie comparativ cu valorile înregistrate la pacienții cu leziuni agravate ( $p = 0.036$ ), dar nu și între valorile înregistrate la pacienții cu leziuni incipiente și medii ( $p = 0.234$ ) (Tabelul 15).

**Tabelul 15.** Comparații variabile multiple ATPO – Bonferroni

| (J) PC tip lezional | Sig.                |       |          |
|---------------------|---------------------|-------|----------|
|                     | (I) PC tip lezional |       |          |
|                     | Incipientă          | Medie | Agravată |
| Incipientă          |                     | .234  | .002     |
| Medie               | .234                |       | .036     |
| Agravată            | .002                | .036  |          |

## 5.5. Concluzii

1. Identificarea implicării procesului autoimun tiroidian în realizarea unor tipuri lezionale parodontale este prioritar în favoarea nivelului seric ATPO. S-au constatat valori medii ale ATPO cu semnificație statistică pentru sângerarea gingivală, recesia gingivală, profunzimea la sondare punji parodontale proporțional cu greutatea acesteia, prezența furcației radiculare prioritar pentru gradul trei, comparativ cu gradul unu, ocluzia dentară modificată. Pentru nivelul seric mediu ATG nu s-au obținut valori semnificative statistic corelabile aceluiași tip de leziuni parodontale constatate la examenul cavității orale a pacienților luați în studiu.
2. Prezența unor valori medii semnificativ crescute a ATPO în rândul pacienților cu leziuni parodontale clasificate ca agravate, sugerează implicări diferite a autoanticorpilor tiroidieni – ATPO cu efecte sistemice, extra-tiroidiene, inclusiv parodontita cronică, și ATG cu activitate distructivă orientată prioritar la nivelul țesutului tiroidian.

## Capitolul 6. STUDIUL 4 - Interleukina 1 $\beta$ evaluată seric și salivar la pacienții cu tiroidită cronică autoimună asociind parodontită cronică

### 6.1. Introducere. Ipoteză de lucru. Obiective.

Identificarea unor diferențe cantitative și/sau calitative a unor markeri specifici mecanismelor patogene ale celor două boli, cum ar fi IL-1 $\beta$  în ser – pentru efecte sistemice – și în salivă – pentru efecte locale, ar putea explica potențarea celor două boli, ambele cu o incidență crescută la nivelul populației, în realizarea etapizată a leziunilor tisulare caracteristice.

Titrurile interleukinelor determinate în diverse lichide biologice pot fi utilizate în diagnosticarea unor afecțiuni imune și în monitorizarea tratamentelor doar în corelație cu date clinice și paraclinice complementare.

### 6.2. Material și metodă

Lotul de studiu a cuprins un număr de 70 de pacienți diagnosticați cu tiroidită cronică autoimună (TCA) conform protocolului și metodologiei expuse anterior.

Leziunile înregistrate au determinat clasificarea pacienților:

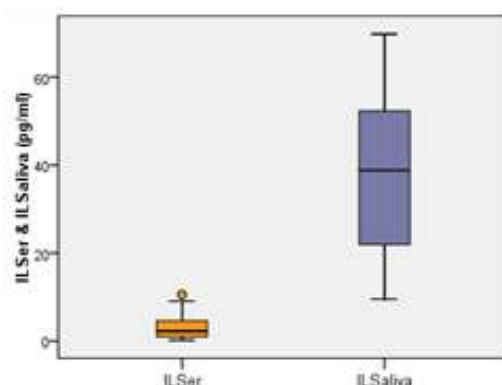
- PC – incipientă: depozit de tartru, situsuri de sângerare spontană și la sondare, recesia marginii gingivale (n = 20 – 28,57%);
- PC – de intensitate medie: prezența pungilor parodontale; pierderea atașamentului dentar (n = 14 – 20%);
- PC – severă: furcația radiculară, ocluzia dentară modificată, alterarea funcției masticatorii (n = 12 – 17,14%).

### 6.3. Rezultate

Mediana valorilor IL-ser (pg/ml) a fost 2.257, iar cea a IL-salivă (pg/ml) 38.855 cu o diferență de valori semnificativă ( $p < 0.001$ ) (Tabelul 40; Figura 23).

**Tabelul 40.** Valori IL-ser/IL-salivă: valori mediane

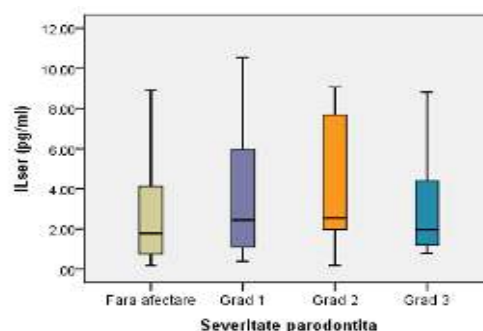
|                     | Statistic     |                  |
|---------------------|---------------|------------------|
|                     | ILser (pg/ml) | ILsalivă (pg/ml) |
| Medie               | 3.292         | 37.980           |
| Mediana             | 2.257         | 38.855           |
| Deviația standard   | 2.860         | 18.116           |
| Minimum             | .180          | 9.552            |
| Maximum             | 10.548        | 69.781           |
| Range               | 10.368        | 60.229           |
| Interquartile Range | 3.588         | 30.746           |
| Skewness            | .992          | -.040            |
| Kurtosis            | -.231         | -1.282           |



**Fig. 23** IL-ser/IL-salivă: valori mediane comparative

Nu s-au constatat diferențe semnificative între valorile mediane ale nivelului seric al IL corespunzătoare celor patru grupe de studiu (pacienți fără leziuni parodontale și pacienți cu PC) ( $p = 0.764 > 0.05$ ), respectiv distribuția valorilor a fost aceeași în cadrul grupelor ( $p = 0.440 > 0.05$ )(Figura 24).

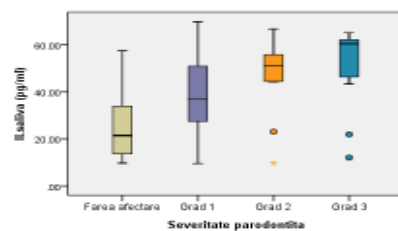
Valorile mediane ale IL în salivă la nivelul celor patru grupe studiate au avut o distribuție diferită semnificativă statistic ( $p < 0.001 < 0.05$ ) (Tabelul 43; Figura 25).



**Figura 24** IL-ser: valori apreciate comparativ

**Tabel 43.** IL-salivă: distribuție valori

|                  |                     | Statistic              |        |        |        |
|------------------|---------------------|------------------------|--------|--------|--------|
|                  |                     | Severitate parodontită |        |        |        |
|                  |                     | Fără afectare          | Grad 1 | Grad 2 | Grad 3 |
| ILsalivă (pg/ml) | Medie               | 24.475                 | 39.255 | 47.824 | 51.381 |
|                  | Mediana             | 21.476                 | 36.815 | 51.229 | 60.484 |
|                  | Deviația standard   | 12.810                 | 15.641 | 15.035 | 17.485 |
|                  | Minimum             | 9.749                  | 9.552  | 9.754  | 12.094 |
|                  | Maximum             | 57.469                 | 69.781 | 66.731 | 65.086 |
|                  | Range               | 47.720                 | 60.229 | 56.977 | 52.992 |
|                  | Interquartile Range | 20.618                 | 24.005 | 11.875 | 17.351 |
|                  | Skewness            | .867                   | .158   | -1.539 | -1.558 |
|                  | Kurtosis            | .139                   | -.431  | 2.552  | 1.461  |

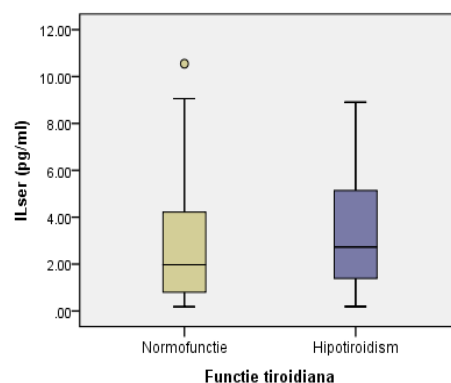


**Figura 25** IL-salivă: valori apreciate comparativ

Nu s-au obținut diferențe cu semnificație statistică privind implicarea funcției tiroidiene (normalitate – TSH: 0.27 – 4.2 UI/ml; hipotiroidie – TSH > 4.3 UI/ml) în realizarea nivelului seric al IL-1 $\beta$  în ser - valori mediane 1.971/2.730 (0.088  $p > 0.05$ /0.291  $p > 0.05$ ) (Tabelul 45; Figura 26).

**Tabelul 45.** IL 1 $\beta$  ser – status funcțional tiroidian

|               |                     | Statistic          |               |
|---------------|---------------------|--------------------|---------------|
|               |                     | Funcție tiroidiană |               |
|               |                     | Normofuncție       | Hipotiroidism |
| ILser (pg/ml) | Medie               | 3.105              | 3.573         |
|               | Mediana             | 1.971              | 2.730         |
|               | Deviația std.       | 2.911              | 2.810         |
|               | Minimum             | .180               | .188          |
|               | Maximum             | 10.548             | 8.910         |
|               | Range               | 10.368             | 8.722         |
|               | Interquartile Range | 3.510              | 4.020         |
|               | Skewness            | 1.184              | .772          |
|               | Kurtosis            | .197               | -.572         |
|               |                     |                    |               |

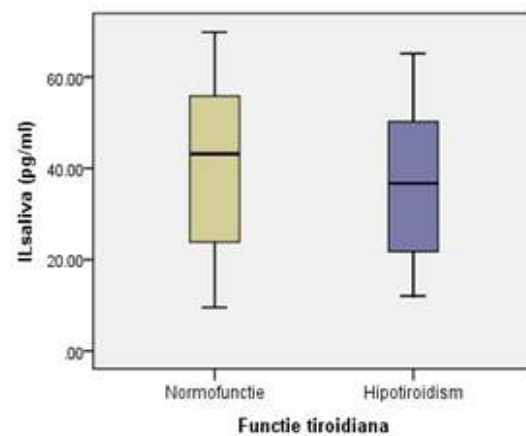


**Figura 26** IL 1 $\beta$  ser – status funcțional tiroidian

De asemenea în salivă – valori mediane 43.136/36.703 (0.807  $p > 0.05$ /0.557  $p > 0.05$ ) fără semnificație statistică (Tabelul 47; Figura 27).

**Tabelul 47.** IL 1 $\beta$  salivă – status funcțional tiroidian

|                  |                     | Statistic          |               |
|------------------|---------------------|--------------------|---------------|
|                  |                     | Funcție tiroidiană |               |
|                  |                     | Normofuncție       | Hipotiroidism |
| ILsalivă (pg/ml) | Medie               | 38.936             | 36.546        |
|                  | Mediana             | 43.136             | 36.703        |
|                  | Deviația std.       | 19.350             | 16.328        |
|                  | Minimum             | 9.552              | 12.094        |
|                  | Maximum             | 69.781             | 65.086        |
|                  | Range               | 60.229             | 52.992        |
|                  | Interquartile Range | 33.174             | 28.761        |
|                  | Skewness            | -.131              | .075          |
|                  | Kurtosis            | -1.392             | -1.087        |
|                  |                     |                    |               |

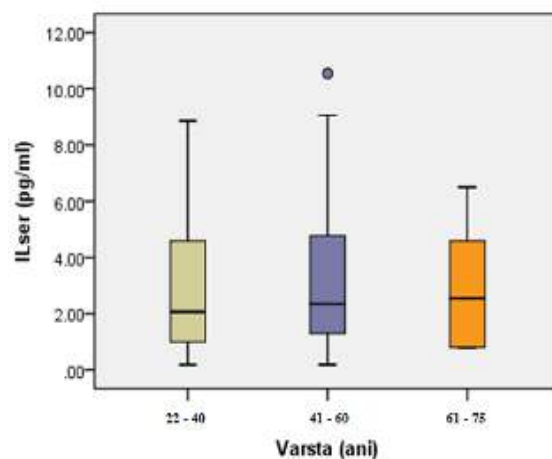


**Figura 27** IL 1 $\beta$  salivă – status funcțional tiroidian

Valorile mediane pentru IL-ser au fost: 2.067;2.352;2.541 (0.853  $p > 0.05$ ; 0.967  $p > 0.05$ ), luând în considerare criteriul vârstei pacienții fiind apreciați după categoriile de vârstă menționate (Tabelul 49; Figura 28).

**Tabel 49. IL 1 $\beta$  ser – corelații vârstă**

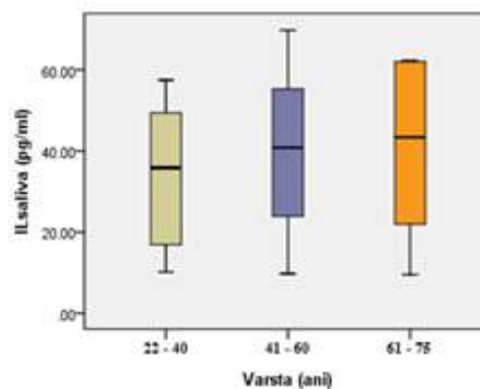
|               |                     | Statistic    |         |         |
|---------------|---------------------|--------------|---------|---------|
|               |                     | Vârsta (ani) |         |         |
|               |                     | (22-40)      | (41-60) | (61-75) |
| ILser (pg/ml) | Medie               | 3.205        | 3.428   | 2.916   |
|               | Mediana             | 2.067        | 2.352   | 2.541   |
|               | Deviația std.       | 2.837        | 3.066   | 2.122   |
|               | Minimum             | .180         | .188    | .803    |
|               | Maximum             | 8.860        | 10.548  | 6.501   |
|               | Range               | 8.680        | 10.360  | 5.698   |
|               | Interquartile Range | 3.912        | 3.941   | 3.786   |
|               | Skewness            | .957         | 1.013   | .434    |
|               | Kurtosis            | -.277        | -.356   | -1.280  |

**Figura 28 IL 1 $\beta$  ser – corelații vârstă**

Pentru IL salivară apreciată în aceeași manieră- diferențiat după grupe de vârstă, valorile mediane au fost: 35.847; 40.821; 43.379 (0.853  $p > 0.05$ ; 0.444  $p > 0.05$ ) (Tabelul 51; Figura 29).

**Tabelul 51. IL 1 $\beta$  salivă – corelații vârstă**

|                  |                     | Statistic    |         |         |
|------------------|---------------------|--------------|---------|---------|
|                  |                     | Vârsta (ani) |         |         |
|                  |                     | (22-40)      | (41-60) | (61-75) |
| ILsalivă (pg/ml) | Medie               | 33.934       | 40.026  | 39.006  |
|                  | Mediana             | 35.847       | 40.821  | 43.379  |
|                  | Deviația standard   | 16.483       | 18.108  | 22.211  |
|                  | Minimum             | 10.188       | 9.749   | 9.552   |
|                  | Maximum             | 57.469       | 69.781  | 62.263  |
|                  | Range               | 47.281       | 60.032  | 52.711  |
|                  | Interquartile Range | 33.796       | 32.101  | 46.240  |
|                  | Skewness            | -.141        | -.021   | -.255   |
|                  | Kurtosis            | -1.514       | -1.285  | -1.843  |

**Figura 29 IL 1 $\beta$  salivă – corelații vârstă**

În analiza „nonparametric corellation” de asemenea nu s-a stabilit nici o corelație IL ser/IL salivă cu vârsta pacienților (rho = - 0.011,  $p = 0.929$ ; rho = 0.198,  $p = 0.100$ ) (Tabelul 53).

**Tabelul 53. Coeficient de corelație ILser/IL salivă/vârsta pacienților**

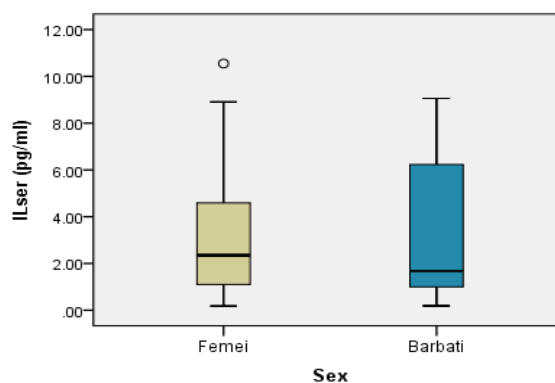
|                |                  |                                    | IL ser (pg/ml)  | Vârsta (ani) |
|----------------|------------------|------------------------------------|-----------------|--------------|
| Spearman's rho | ILser (pg/ml)    | Correlation Coefficient <b>rho</b> | 1.000           | -.011        |
|                |                  | Sig. (2 - tailed) <b>p</b>         | .               | .929         |
|                |                  | N                                  | 70              | 70           |
|                | Vârsta (ani)     | Correlation Coefficient            | -.011           | 1000         |
|                |                  | Sig. (2 - tailed)                  | .929            | .            |
|                |                  | N                                  | 70              | 70           |
|                |                  |                                    | ILsalivă(pg/ml) | Vârsta (ani) |
| Sperman's rho  | ILsalivă (pg/ml) | Correlation Coefficient <b>rho</b> | 1.000           | .198         |
|                |                  | Sig. (2 - tailed) <b>p</b>         | .               | .100         |
|                |                  | N                                  | 70              | 70           |
|                | Vârsta (ani)     | Correlation Coefficient            | .198            | 1.000        |
|                |                  | Sig. (2 - tailed)                  | .100            | .            |
|                |                  | N                                  | 70              | 70           |

- Pentru IL – ser s-au înregistrat următoarele valori: 2,352 femei; 1,682 bărbați (0.306  $p > 0.005$ ; 0.585  $p > 0.05$ ); (Tabelul 54; Figura 30)



**Tabelul 54. IL ser – corelații sex pacienți**

|               |                     | Statistic |         |
|---------------|---------------------|-----------|---------|
|               |                     | Sex       |         |
|               |                     | Femei     | Barbați |
| ILser (pg/ml) | Medie               | 3.332     | 3.050   |
|               | Mediana             | 2.352     | 1.682   |
|               | Deviația std.       | 2.851     | 3.055   |
|               | Minimum             | .180      | .188    |
|               | Maximum             | 10.548    | 9.059   |
|               | Range               | 10.368    | 8.871   |
|               | Interquartile Range | 3.539     | 5.399   |
|               | Skewness            | 1.003     | 1.133   |
|               | Kurtosis            | -.155     | -.113   |

**Figura 30 IL ser – corelații sex pacienți**

Corelațiile între valorile nonparametrice ale autoanticorpilor tiroidieni (ATPO; ATG) și valorile IL-1 $\beta$  măsurate în ser și salivă au avut următoarea distribuție (Tabelul 66).

**Tabelul 66. Corelații nonparametrice ATPO, ATG, IL-1 $\beta$ .**

|                |                   |                                    | ATPO(UI/L)  | IL ser (pg/ml)    |
|----------------|-------------------|------------------------------------|-------------|-------------------|
| Spearman's rho | ATPO (UI/L)       | Correlation Coefficient <b>rho</b> | 1.000       | .199              |
|                |                   | Sig. (2 - tailed) <b>p</b>         | .           | 0.099             |
|                |                   | N                                  | 70          | 70                |
|                | ILser (pg/ml)     | Correlation Coefficient            | .199        | 1.000             |
|                |                   | Sig. (2 - tailed)                  | .099        | .                 |
|                |                   | N                                  | 70          | 70                |
|                |                   |                                    | ATG (UI/L)  | IL ser (pg/ml)    |
| Spearman's rho | ATG (UI/L)        | Correlation Coefficient <b>rho</b> | 1.000       | -.116             |
|                |                   | Sig. (2 - tailed) <b>p</b>         | .           | .337              |
|                |                   | N                                  | 70          | 70                |
|                | IL ser (pg/ml)    | Correlation Coefficient            | -.116       | 1000              |
|                |                   | Sig. (2 - tailed)                  | .337        | .                 |
|                |                   | N                                  | 70          | 70                |
|                |                   |                                    | ATPO (UI/L) | IL salivă (pg/ml) |
| Sperman's rho  | ATPO (UI/L)       | Correlation Coefficient <b>rho</b> | 1.000       | .035              |
|                |                   | Sig. (2 - tailed) <b>p</b>         | .           | .772              |
|                |                   | N                                  | 70          | 70                |
|                | IL salivă (pg/ml) | Correlation Coefficient            | .035        | 1.000             |
|                |                   | Sig. (2 - tailed)                  | .772        | .                 |
|                |                   | N                                  | 70          | 70                |
|                |                   |                                    | ATG (UI/L)  | IL salivă (pg/ml) |
| Spearman's rho | ATG (UI/L)        | Correlation Coefficient <b>rho</b> | 1.000       | -.348             |
|                |                   | Sig. (2 - tailed)                  | .           | .003              |
|                |                   | N                                  | 70          | 70                |
|                | ILsalivă (pg/ml)  | Correlation Coefficient            | -.348       | 1.000             |
|                |                   | Sig. (2-tailed)                    | .003        | .                 |
|                |                   | N                                  | 70          | 70                |

S-a obținut o corelație semnificativă, dar slabă până la moderat între ATG și IL – salivă (rho = 0.348, p = 0.003).

## 6.5. Concluzii

- Prezența IL-1 $\beta$  în ser și salivă la pacienții cu tiroidită cronică autoimună cu și fără parodontită cronică atestă substratul lezional inflamator și autoimun comun celor două boli.



2. Identificarea unor valori a căror mediană este semnificativ crescută în favoarea IL-1 $\beta$  salivare comparativ cu mediana valorilor IL-1 $\beta$  serice suspicionează un efect local intensificat la nivelul componentelor cavității orale la pacienții cu tiroidită cronică autoimună. Diferențele de valori cantitative ale IL-1 $\beta$  salivare între pacienții cu PC și cei fără leziuni parodontale nu exclude implicarea patologică a TCA pe substrat inflamator sugerând diferențe de fază evolutivă a bolii parodontale.
3. Lipsa unei corelații statistice a mediane valorilor IL-1 $\beta$  serice și salivare cu vârsta și sexul pacienților, funcția tiroidiană, mediana valorilor autoanticorpilor tiroidieni apreciată diferențiat după intervalele de valori a acestora, subliniază posibilitatea producției locale a IL-1 $\beta$  la nivel gingival.
4. Prezența valorilor crescute a IL-1 $\beta$  salivară, având o distribuție semnificativ crescută după gradul prezentării leziunilor parodontale subliniază evoluția etapizată a bolii.

## **Capitolul 7. Concluzii finale și contribuții generale**

1) Incidența crescută a leziunilor parodontale întâlnite la pacienții cu tiroidită cronică autoimună suspicionează intricări etiopatogenice pentru cele două boli și mecanisme evolutive comune.

2) O serie de variabile cum ar fi vârsta, sexul pacienților, caracteristicile funcționale tiroidiene, profilul variat al autoanticorpilor tiroidieni ca entități și cantitate precum și igiena orală deficitară pot fi implicate direct sau în mod corelativ în afectarea componentelor cavității orale.

3) Clasificarea leziunilor parodontale după intensitatea și întinderea lor de la leziuni incipiente până la leziuni grave, subliniază dinamica evoluției acestora cu variații de intensitate, durată de constituire, particularități de expresie atât pentru factorii cu potențial lezional cât și pentru răspunsul de natură inflamatorie și autoimună a pacientului.

4) Interpretarea plurifactorială, în dinamică și cumulativă în timp a leziunilor parodontale la pacienții cu tiroidită cronică autoimună trebuie adaptată fiecărui pacient perceput ca fiind într-un moment evolutiv al bolii. Acest punct de vedere permite atitudini terapeutice de colaborare și în acord cu riscurile evolutive precum și un pronostic individualizat privind statusul lezional apreciat în timp real.

5) Toate cele trei categorii de leziuni parodontale – incipiente, medii, agravate – au fost întâlnite mai frecvent în rândul pacienților asociind tiroidită cronică autoimună, leziunile incipiente fiind întâlnite prioritar la grupa tânără de vârstă, iar cele agravate crescând ca incidență proporțional cu vârsta pacienților.

6) Evaluarea leziunilor parodontale după criteriul sexului pacienților a constatat diferențe pentru unele variabile studiate sub aspectul intensității leziunilor dar cu lipsa unor semnificații statistice pentru autoanticorpii tiroidieni, funcția tiroidiană, procesul inflamator apreciat seric și salivar. Numărul redus al pacienților de sex masculin se poate considera element limitativ al studiului.

7) Indicele de igienă orală ca marker al plăcii bacteriene în inițierea și progresia parodontitei cronice corelat măsurilor de igienă orală neadecvate este un parametru de studiu util privind intercorelațiile cauzale PC/TCA, bariera de apărare gingivală fiind alterată structural și funcțional în bolile tiroidei.

8) Prin regresie liniară monofactorială s-a obținut o interdependență medie a indicelui de igienă orală cu vârsta pacienților, profilul hormonal caracteristic hipotiroidiei, fără o relație cu nivelul mediu al autoanticorpilor tiroidieni. Aprecierea parametrilor de studiu prin regresie liniară multifactorială a constatat o relație direct proporțională a indicelui de igienă orală cu nivelul seric mediu TSH, ATPO și ATG, interdependența lor fiind mai strânsă luând în considerare și vârsta pacienților ca element cumulativ al duratei evoluției bolii parodontale și a bolii autoimune tiroidiene.

9) Analiza plurifactorială în dinamică și cumulativă a leziunilor parodontale la pacienții cu boală autoimună tiroidiană subliniază o implicare plurifactorială în realizarea leziunilor parodontale, toți acești factori potențiali putând fi subiect de studiu.

10) Dacă disfuncția tiroidiană asociază de regulă modificări trofice la nivelul componentelor cavității orale, în condiții de funcție tiroidiană normală rolul autoanticorpilor tiroidieni în procesul distructiv parodontal este încă imprecis definit, aceștia având drept caracteristică evolutivă fluctuații cantitative individualizate.

12) Inegalitatea de expresie și implicare a ATPO comparativ cu ATG în dezvoltarea PC la pacienții cu TCA este subliniată de prezența unor valori medii semnificativ crescute a ATPO în rândul pacienților cu leziuni parodontale clasificate ca agravate sugerând implicări diferite a autoanticorpilor tiroidieni – ATPO cu efecte sistemice și astfel implicări în complicații extra-tiroidiene, inclusiv parodontita cronică, și ATG cu activitate distructivă orientată prioritar la nivelul țesutului tiroidian.

13) Observațiile clinice corelate unui eventual mecanism specific de implicarea autoanticorpilor tiroidieni în boala parodontală asociată adesea bolii autoimune tiroidiene sunt importante în semnalarea existenței și complexității procesului inflamator – autoimun ce caracterizează ambele boli. Interferența autoimunității cu disfuncția tiroidiană recunoscută ca factor etiopatogenic important în dezvoltarea PC necesită precizări de tipul raportului cauză – efect, evaluând scăderea toleranței imune, ca proces general caracteristic bolilor autoimune, și implicarea totodată a procesului inflamator distructiv tisular.

16) Valori mediane semnificativ crescute ale IL-1 $\beta$  salivare comparativ cu valoarea mediană a IL-1 $\beta$  serice suspicionează un efect local inflamator intensificat la nivelul cavității orale la pacienții cu tiroidită cronică autoimună.

17) Lipsa unei corelații statistice a valorii mediane a IL-1 $\beta$  serice și salivare cu o serie de variabile luate în studiu pentru evaluarea unor eventuale implicări în procesul autoimun/inflamator, cum ar fi vârsta, sexul pacienților, funcția tiroidiană apreciată la nivelul componentelor hormonale tiroidiene, mediana valorilor autoanticorpilor tiroidieni apreciată diferențiat ca interval de valori – subliniază posibilitatea producției locale a IL-1 $\beta$  la nivel gingival.

19) Distribuția semnificativă a medianei valorilor IL-1 $\beta$  salivare după intensitatea leziunilor parodontale apreciate gradual subliniază evoluția etapizată a bolii, proporțional cu intensitatea procesului inflamator.

20) Prezența IL-1 $\beta$  salivară la pacienții cu TCA fără leziuni parodontale implică interpretarea unui posibil stadiu subclinic al dezvoltării parodontitei cronice impunând măsuri de dispensarizare și profilaxie adaptate pacienților cu boală tiroidiană autoimună.

21) Titrul interleukinelor, inclusiv IL-1 $\beta$ , determinate în diverse lichide biologice poate fi element de diagnostic în afecțiuni imune și în monitorizarea tratamentelor doar în corelație cu datele clinice și paraclinice complementare.

22) Distribuția unor variabile apreciate în cele patru studii prezintă rezultate semnificative pentru aceeași variabilă evaluată pe grupe de pacienți diferiți, având ca element comun afectarea autoimună a tiroidei și absența sau prezența leziunilor parodontale. Variabilitatea individuală a constantelor studiate este expresia particularităților de manifestare și evoluție a bolii parodontale în contextul prezenței tiroiditei cronice autoimune.

23) Rezultatele comunicate dovedesc prin variabilitatea și diversitatea lor limitele actuale ale cunoașterii în amănunt a procesului inflamator și autoimun ce caracterizează parodontita cronică. Posibilitatea devenirii IL-1 $\beta$  ca <<țintă terapeutică>> justifică eforturile de cercetare în acest sens.

## Capitolul 8. Originalitate și perspective de viitor

### Originalitatea studiului

- Identificarea leziunilor parodontale într-un procent ridicat din cazuri la pacienți cu tiroidită cronică autoimună;
- Precizarea unor intricări etiopatogenice și a unor mecanisme evolutive comune pentru cele două boli;
- Aprecierea evoluției etapizate a parodontitei cronice funcție de întinderea și gradul de afectare a parodonțiului, subliniind dinamica evoluției acesteia;
- Interpretarea leziunilor parodontale în dinamică și plurifactorială, adaptată pentru fiecare pacient ca fiind într-un moment evolutiv al bolii, cu un prognostic individualizat privind statusul lezional dentar apreciat în timp real;
- Variabilitatea de expresie a aceleiași constante studiată în loturi de pacienți diferite interpretată în contextul variabilității și versatilității patologiei autoimune impunând un concept diagnostic și terapeutic individualizat;
- Utilitatea indicelui de igienă orală în aprecierea leziunilor parodontale și a riscurilor plăcii bacteriene la pacienții cu tiroidită cronică autoimun;
- Implicarea potențială inegală a autoanticorpilor tiroidieni în patogenia parodontitei cronice leziunile parodontale, fiind corelate și asociate prioritar cu nivelul seric ATPO;
- Identificarea IL-1 $\beta$  în ser și salivă la pacienții cu tiroidită cronică autoimună asociind sau nu parodontită cronică și corelarea lor cu procesul inflamator sistemic și la nivelul cavității orale, comun ambelor boli;
- Prezența IL-1 $\beta$  în ser și salivă la pacienții cu TCA fără PC subliniază evoluția subclinică și riscul dezvoltării leziunilor parodontale;
- Distribuția semnificativă a medianei valorilor IL-1 $\beta$  salivare după intensitatea leziunilor parodontale apreciate gradual, subliniază evoluția etapizată a PC;
- Precizarea unui efect inflamator intensificat la nivelul parodonțiului, proporțional cu gravitatea leziunilor parodontale apreciate gradual, prin identificarea unor valori mediane semnificativ crescute ale IL-1 $\beta$  salivară față de IL-1 $\beta$  serică, suspiciunând astfel o producție locală a IL la nivel gingival în contextul tiroiditei cronice autoimune;
- Utilitatea determinării titrului IL-1 $\beta$  în salivă la pacienții cu parodontită cronică asociind tiroidită cronică autoimună ca element de diagnostic și monitorizare a tratamentului.

### Perspective de viitor

- Precizări suplimentare privind statusul IL-1 $\beta$  în salivă la pacienții cu parodontită cronică drept proces cauză/efect;
- Implementarea unui protocol de investigare a IL-1 $\beta$  salivară și stabilirea unui interval de valori cu utilitate în diagnosticul de etapă a parodontitei cronice și în dispensarizarea bolnavului;
- Colaborarea extinsă cu specialități medicale având drept obiect de activitate boli inflamatorii cu substrat autoimun, parodontita cronică putând fi un element de diagnostic precoce pentru aceste boli.
- Observațiile clinice și rezultatele corelațiilor statistice privind variabilele studiate sunt motivații pentru studii populaționale extinse privind asocierea parodontitei cronice cu tiroidita cronică autoimună și mecanismele etiopatogenice comune celor două boli.

**BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ**  
(selectate din cadrul celor 312 note bibliografice)

20. Martin, J.A., Grill, A.C., Matthens, A.G., Vena, D., Thompron, V.P. et al - „Periodontal diagnosis affected by variation in terminology” – J. Periodontol, 2013; 84(5):606-613.
21. Carranza, F.A., Takei, N., Norman, M.G. - „Clinical Periodontology” – 10th Ed B Saunders Company – Elsevier Inc, 2006.
23. Armitage, G.C. – ”1999 International workshop a classification of Periodontal Diseases and Condition. Papers Oak Brook, Illinois, October 30 – november 2” - Ann Periodontol, 1999;4: i, 1-112.
31. Linden, G.J., Lyons, A., Scanapianco, F.A. - „Periodontal systemic associations: Review of the evidence” – J. Periodontology, 2013; 84:58-19.
42. Mohamed, D. - „Salivar as a diagnostic fluid” – Dent Clin North Am, 2011; 55:159-178.
43. Cotti, E., Dessi, C., Pipas, A., Mercuro, G. - „Con a chronic dental infection be considered a cause of cardiovascular disease? A review of the literature” Int J Cardiol, 2011; 148:4-10.
44. Detert, J., Pischion, N., Buttgereit, F. - „The association between rheumatoid arthritis and periodontal disease” – Arthritis Res Ther, 2010; 12:218.
45. Noble, J.M., Borrell, L.N., Papapanom, P.N. et.al – Periodontitis in associated with cognitive impairment among older adults: analysis of NHAES III” – J Neural Neurosurg Bychiatry, 2009; 80:1206-1211.
62. Tonetti, S.M. Greensvell, H., Kornmank – ”Stagning and gradind of periodontitis:Framenwork and proposal of a new classification and case definition” – J Periodontol, 2018; 89(S1): S159- S172.
64. Hafler, D., Housley, W., Marson, A. - „Genetic basis of autoimmunity” – J. Clin Invest – 2015; 125(6):2234-2241.
66. Lindberg-yOUCCEL, T.Y. Baget, T. - „ Inflammatory mediators in the pathogenesis of Periodontitis” – 2013; Expert Rev Mol Med, 15:e7.
141. Jenny, E., Guntion, Stiel, J., Clifton Bligh, P., et al. - „Prevalence of positive anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) in patients receving anti-thyroid medication” – rur J Endocr, 2000; 142:587-590.
142. Poendecki, M., Martin, L., Tanna, A., et al. – „Increased Prevalence of Thyroid Disease in Patients with Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies associatiae Vasculitis” - The Journal of Reumatology, 2018; 45(5):686-689.
146. Iddah, M.A., Macharia, B. - „Autoimmune Thyroid Disorders” – ISRN Endocrinology 2013: 509764, PMC Wele – 2017.
150. Zaletel, K. - „Determinant of thyroid antibody production in Hashimoto’s thyroiditis” – Expert Rev. Clin. Immunol, 2007; 3:217-223.
190. Moneta, A.M., Csinszka, A., Ivacson, K., Cozarca, A., Bereşescu, G. - „Oral Health Status in Patients with Thyroid Disorders” – Int F Scient Res, 2015; 4:1-4.
193. Chandna, S., Bathla, M. - „Oral manifestations of thyroid disorders and its managements” – Ind J of Endocr Metab – 2011; 15 (suppl2), 113-116.
194. Zalid, T.M., Wang, B.Y., Cohen, R.E. - „The Effects of Thyroid Hormone Abnormalities on Periodontal Disease Status” – J Int Acad Periodontol, 2011; 13,3:80-85.
197. Monea, A., Elod, N., Sitaru, A., Stoica, A., Monea, M. - „Can Thyroid Dysfunction Induce Periodontal Disease?” – European Scientific Journal, 2014; 10, Nr.15.
198. Venkatesh, N.S., Patel, B.P. - „Oral health status of children suffering from thyroid disorders” – Wel Publication, 14 April 2016.
201. Kanatani, M., Sugimoto, T., Sorva, H., Kobayashi, T., et al. - „Thyroid hormone stimulates osteoclast differentiation by a mechanisms independent of RANKL – RANK interaction” – J Cell Physiology, 2004; 201:17-25.

202. Morais, A., Resende, M., Pereira, J. - „Tireoidite de Hashimoto e Doença Periodontal: Uma Revisão Narrativa” – *Acta Med Port*, 2016; 29(10):651-657.
231. Armitage, G.C. - „Periodontal diagnoses and classification of periodontal diseases”, *Periodontology* 2000, 2004; 34(1): 9-21.
262. Scardina, G.A., Messina, P. – ”Microvascular characteristic of the human filiform papillae: a videocapillaroscopy study”, *Ann Anat*, 2006; 188:183-186.
267. Silverton, S.F. – citat de Kothiwale, S., Punjwani, V. – ”Impact of thyroid hormone dysfunction on periodontal disease”, *Wel Publication*, 2016.
268. Yarton, T., Davies, T.F. – ”Infection, Thyroid Disease and Autoimmunity”, *Endocr Rev*, 1993; 14:107-120.
269. Aldulaijan, H.A., Coher, R.E., Stellrecht, E.M., Levine, L.M. – ”Relationship between hypothyroidism and periodontitis: A scoping review”, *Clin Exp Dent Res*, 2020; 6:147-157, 10.1002/cre.2.247
270. Quinling, Guo, Ying, Wu, Yuanyuan, Hou, Yongjung, Liu et al. - ”Cytokine Secretion and Pyroptosis of Thyroid Follicular Cells Mediated by Enhanced NLRP3, NLRP1, NLRPC4 and AIM2 Inflammasomes ARE Associates With Autoimmune Thyroiditis”, *Front Immunol*, 2018; 9:1197.
271. Ran, Cheng, Zhiwu, Wu, Mingming, Li, Meying, Shao., Tao, Hu. – ”Interleukin – 1 beta is a potential therapeutic target for periodontitis: a narrative review”, *Int J Oral Sci*, 2020; 12:2.
272. Weiyl, Pan, Qiningxuan, Wang, Qninang, Chan – ”The cytokine network involved in the host immune response to periodontitis”, *Int J Oral Sci*, 2019; 11(3):30.
273. Zahra Heidari, Bitamoudi, Hamidreza Mahmoudzadeh-Sagheb - ”Immunomodulatory factors gene polymorphisms in chronic periodontitis: an overview”, *BMC Oral Health*, 2019; 19:29
274. Hyun-Joo Kim, Eun-Hye Kim, Ae Kyung Park, et al. – ” Detection of association between periodontitis and polymorphisms of IL-1 $\beta$  + 3954 and TNF- $\alpha$  -863 in the Korean population after controlling for confounding risk factors”, *J Periodontal Res*, 2020; 55(6):905-917.
275. Aniela Brodzikowska, Renata Gorska, Jan Kowalski – ”Interleukin 1. Genotype in Periodontitis”, *Arch Immunol Ther Exp (nov7)*, 2019; 67(6):367-373.
285. Takegami, N., et al. – ”RANK/RANKL/OPG System in the intervertebral disc”, *Arthritis Res Therapy*, 2017; 19, 121.
287. Vitaly Scherba, Marria Kyriliv, Iryna Bekus, et al. – ”A comparative study of Connective Tissue Metabolism Indices in Experimental Comorbidity – Free Periodontitis and Periodontitis Combined With Thyroid Dysfunction”, *J Med Life*, 2020; 84(1):14-23.
293. Belibasakis, G.N., Bostanci, N. – ”The RANKL-OPG system in clinical periodontology”, *J Clin Periodontol*, 2012; 39, 239-248.
294. Lina, J. Suarez, Hernan Garzon, Silie Arboleda, Adriana Rodriguez – ”Oral Dysbiosis and Autoimmunity: From Local Periodont Responses to an Imbalanced Systemic Immunity. A Review”, *Front Immunol*, 2020; 11:59 1255.
295. Tribble, G.D., Lamont, R.J. – ”Bacterial invasion of epithelial cells and spreading in periodontal tissue”, *Periodont* 2000, 2010; 51(1):68-83.
297. Lertpimonchai, A., Rattanasiri, S., Arj-Ong, V.S., Attia, J., Thakkestian, A. – ”The association between oral hygiene and periodontitis: a systematic review and meta-analysis”, *Int Dent Journal*, 2017; 67(6):332-343.
304. Ccolin, L., Duval, MADS, Benini, A.F., Ferreira, C.V., Maia, A.L. – ”Medullary thyroid carcinoma beyond surgery: advances, challenges and perspectives” – *Endocr Relat Cancer*, 2019; 26: R 499-518.

305. Beck, J.D., Moss, K.L., Morelli, T., Offenbacher, S. – "In search of appropriate measures of periodontal status: The periodontal profile phenotype (P3) system" – J Periodontol, 2018; 89:166-175.
306. Morelli, T., Moss, K.L., Pnaiser, J.S. - "Periodontal profile classes predict periodontal disease progression and tooth loss" – J Periodontol, 2018; 89:148-156.
307. Doua Elsayed Ramadanm, Ninuk Hatyani, Retno Indrawati, Rini Devijanti Ridwan, Indeswari Diyatri – "Cytokines and chemokines in Periodontitis" – Eur J Dent, 2020, Jul,14.