

NIVO INTERLEUKINA IL-6 U GINGIVALNOJ TEČNOSTI KOD ORTODONTSKOG POMERANJA ZUBA: DECA I ODRASLI

AUTORI

Vujačić Amila¹, Konić Aleksandra², Vukićević Vladanka¹, Simić Sanja¹, Todorović Vera³, Milošević-Jovčić Nadežda²

¹ Univerzitet u Prištini sa sedištem u Kosovskoj Mitrovici, Medicinski Fakultet

² Univerzitet u Beogradu, Institut za Medicinska istraživanja

³ Univerzitet odbrane u Beogradu, Medicinski fakultet Vojnomedicinske akademije

KORESPONDENT

AMILA VUJAČIĆ

Medicinski fakultet Priština,
Univerzitet u Prištini

✉ amilavujacic@gmail.com

SAŽETAK

U toku ortodontskog pomeranja zuba dolazi do remodeliranja periodontalnog ligamenta i alveolarne kosti kao odgovor na mehanički stimulus. Mehanički stimulus, koji potiče od ortodontskih sila, izaziva aseptičnu zapaljensku reakciju unutar parodontalnih tkiva, koja, sa svoje strane, pokreće biološke procese povezane sa remodeliranjem kosti. Kao jedan od regulatora procesa remodeliranja kosti, tokom ortodontskog tretmana, pominje se interleukin-6 (IL-6). IL-6 stimuliše stvaranje osteoklasta, tj. indukuje resorpciju kosti delujući na osteoklastogenezu. Cilj ove studije je bio da se ispita uticaj starosti pacijenta na produkciju interleukina-6 (IL-6) u toku rane faze ortodontskog pomeranja zuba. Ispitanici su bili 10 dece (prosečne starosti 13 godina) i 10 odraslih (prosečne starosti 20 godina) kod kojih je postavljen ortodontski separator između drugog premolara i prvog molara na jednoj strani a suprotna strana nam je služila kao kontrola. Uzorci su uzimani i sa tretiranih i kontrolnih zuba i to pre, 24., 72., i 168. sata od postavljanja separatora. Nivo citokina je određivan uz pomoć enzim vezanih kitova. Sadržaj IL-6 u gingivalnoj tečnosti dece i odraslih se upadljivo razlikovao, i kada je reč o kontrolnim, i kada je reč o ortodontski tretiranim zubima. IL-6 u gingivalnoj tečnosti kontrolnih zuba dece je bio značajno niži od sadržaja ovog citokina u gingivalnoj tečnosti kontrolnih zuba odraslih. Međutim, tokom ortodontskog tretmana, sadržaj IL-6 u gingivalnoj tečnosti se upadljivije povećavao kod dece nego kod odraslih, u komparativnim vremenskim intervalima, pri čemu je trend promena u sadržaju ovog citokina bio isti i kod dece i kod odraslih. Stepenn povećanja sadržaja je veći kod dece u odnosu na odrasle što pokazuje da je imuni sistem dece mnogo brže reaguje na lokalne promene i da je metabolička aktivnost periodontalnog ligamenta veća u odnosu na odrasle pacijente.

Gljučne reči: Interleukin IL-6, gingivalna tečnost, ortodontsko pomeranje zuba

UVOD

U toku ortodontskog pomeranja zuba dolazi do remodeliranja periodontalnog ligamenta i alveolarne kosti kao odgovor na mehanički stimulus. Mehanički stimulus, koji potiče od ortodontskih sila, izaziva aseptičnu zapaljensku reakciju unutar parodontalnih tkiva, koja, sa svoje strane, pokreće biološke procese povezane sa remodeliranjem kosti (1). Iako je pod normalnim uslovima pomeranje zuba sterilan proces, rana faza ortodontskog pomeranja zuba se posmatra kao vrsta tkivne povrede i praćena je akutnim inflamatornim odgovorom. Primarna uloga u pokretanju kaskade biohemijskih procesa kojima se stimulišu ili inhibiraju ćelijske aktivnosti tokom zapaljenskih promena, započetih delovanjem ortodontskih sila, pripisuje se citokinima (3). Tokom ortodontskog pomeranja zuba, citokine proizvode inflamatorne ćelije koje su, nakon mehaničkog stimulusa, izašle izvan proširenih kapilara parodontalnog ligamenta (2,3). Kao jedan od regulatora procesa remodeliranja kosti, tokom ortodontskog tretmana, pominje se interleukin-6 (IL-6) (2,3,4,5,14).

IL-6 stimuliše stvaranje osteoklasta, tj. indukuje resorpciju kosti delujući na osteoklastogenezu (6).

CILJ RADA

Cilj ove studije je bio da se ispita uticaj starosti pacijenta na produkciju interleukina-6 (IL-6) u toku rane faze ortodontskog pomeranja zuba.

MATERIJAL I METODE

PACIJENTI

Za istraživanja je dobijena saglasnost Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta Priština u Kosovskoj Mitrovici. Svi pacijenti i roditelji dece pacijenata su detaljno informisani o razlozima prikupljanja uzoraka i pismeno se saglasili da se uzorci mogu koristiti u naučnoistraživačke svrhe.

U ispitivanju je bilo uključeno 20 pacijenata: 10 odraslih osoba, oba pola, prosečne starosti 20 godina i 10-oro dece, oba pola, prosečne starosti 13 godina, kod

kojih je bilo indikovano nameštanje elastičnog separatora (Dentaurum, Nemačka). U momentu uzimanja uzoraka pacijenti su bili dobrog opšteg i oralnog zdravlja . Stanje gingivalnog tkiva oko zuba izloženih ortodontskoj sili je procenjen na osnovu standardnih vizuelnih kliničkih parametara: plak indeksa (PI) , gingivalnog indeksa (GI) , indeksa krvarenja gingive (IKG) i nivoa pripojnog epitela (NPE). Pacijenti nisu primali antibiotsku ili antiinflamatornu terapiju u periodu od dva meseca koji su neposredno prethodili ispitivanju , niti tokom eksperimenta . Pacijentima su date instrukcije o oralnoj higijeni .

EKSPERIMENTALNI DIZAJN

Ortodontski separator je postavljen između drugog premolara i prvog stalnog molara u mandibuli (eksperimentalni zubi) . Antagonistički zubi su služili kao kontrole .

Uzorci za analizu (gingivalna tečnost i gingivalno tkivo) sa eksperimentalnih zuba su uzimani u prvom minutu (0. sat) , 24. Satu , 72 satu (3 dana) i 168. satu (7 dana) nakon postavljanja separatora . Uzorci sa kontrolnih zuba su uzimani u istim vremenskim intervalima .

Sakupljanje gingivalne tečnosti je vršeno pomoću komercijalnih traka od filter papira (Periopaper , Pro Flow , Amityville , NY, USA) , koje se umeću 1 mm u gingivalni sulkus i ostavljaju 1 minut . Uzorci su potom odmah preneti u plastične epruvete (Eppendorf) i zamrznuti na -70°C do upotrebe .

ODREĐIVANJE KONCENTRACIJE CITOKINA

Za merenje sadržaja IL-6 u gingivalnoj tečnosti primenjen je ELISA postupak . Za ovaj postupak korišćeni su komercijalni sistemi (kitovi) specifični za ovaj interleukin (R&D systems, Inc, USA) . S obzirom da su interleukini gingivalne tečnosti poreklom iz seruma (gingivalna tečnost je eksudat seruma) , primenjen je sistem namenjen određivanju prirodnih citokina serumskog porekla. Primenjena je varijanta sistema visoke osetljivosti, kojim se mogu registrovati niske

koncentracije citokina , u opsegu: 0,156-10 pg/ml za IL-6 pg/ml .

STATISTIČKA OBRADA REZULTATA

Podaci su izražavani kao srednja vrednost \pm standardna devijacija. Mann-Whitney U-testovi su primenjeni za poređenje srednjih vrednosti. Značajnost je određivana na nivou $p < 0,05$. Statističke analize su urađene primenom SPSS PASW 18 kompjuterskog programa .

REZULTATI

1. IL-6 u gingivalnoj tečnosti dece

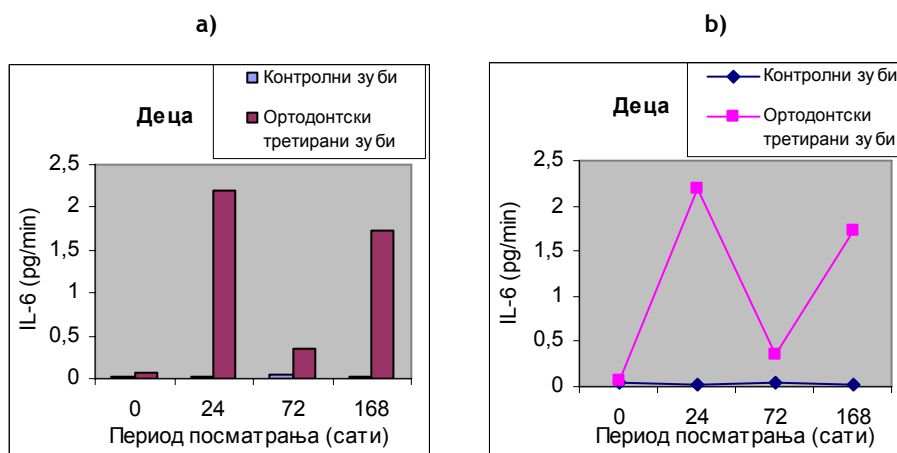
IL-6 je detektovan u gingivalnoj tečnosti i kontrolnih i ortodontski tretiranih zuba dece (slika 1 a) . Sadržaj ovog citokina u gingivalnoj tečnosti kontrolnih zuba je bio veoma nizak , bez upadljivijih interindividualnih razlika u svakom pojedinačnom intervalu (tabela uz sliku 1) i nije se upadljivije razlikovao među ispitivanim vremenskim intervalima . Sadržaj IL-6 u gingivalnoj tečnosti ortodontski tretiranih zuba dece je bio veći od njegovog sadržaja u odgovarajućim vremenskim intervalima kontrolnih zuba . Praćen u kontinuitetu od nultog sata nakon ortodontskog tretmana , sadržaj IL-6 u gingivalnoj tečnosti ortodontski tretiranih zuba se neujednačeno menjao tokom vremena , pokazujući nagli i najveći porast u 24. satu (slika 1 b) .

Promene nivoa IL-6 u različitim vremenskim intervalima kod svakog pojedinog pacijenta su bile različite u odnosu na promene kod drugih pacijenata , i kada je reč o kontrolnim (slika 2) i kada je reč o ortodontski tretiranim zubima (slika 3)

Boks-plot analizom upoređene raspodele vrednosti pokazuje da postoji heterogenost u odstupanju od centralne središnje vrednosti , za različite vremenske intervale , i za kontrolne i za ortodontski tretirane zube (slika 4 a, b) .

2. IL-6 u gingivalnoj tečnosti odraslih

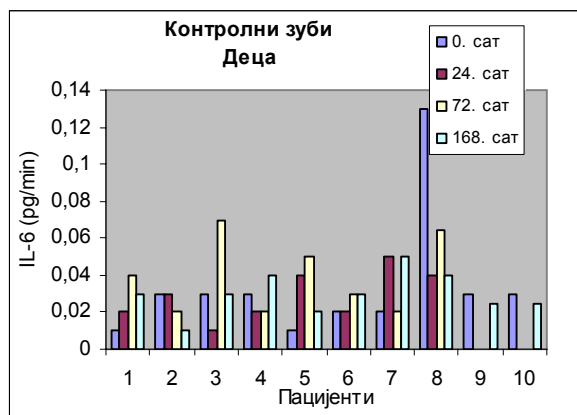
IL-6 je detektovan u gingivalnoj tečnosti i kontrolnih i ortodontski tretiranih zuba odraslih (slika 5 a) . Sadržaj IL-6 u gingivalnoj tečnosti kontrolnih zuba se nije



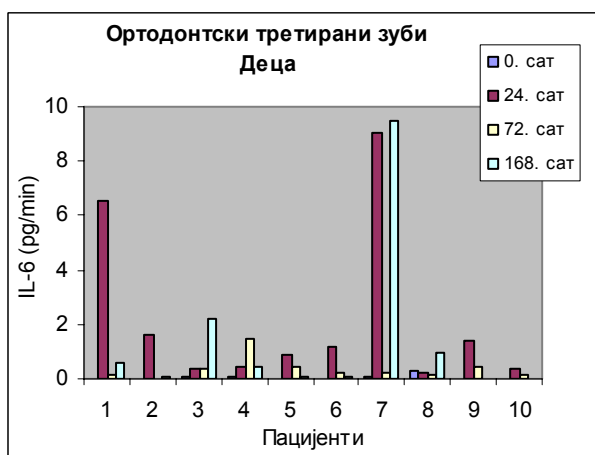
Period posmatranja	0 ^h	24 ^h	72 ^h	168 ^h
Kontrolni zubi (pg/min)	0,03±0,03	0,03±0,01	0,04±0,02	0,03±0,01
Ortodontski tretirani zubi (pg/min)	0,06±0,08	2,2±3,0	0,3±0,4,5	1,7±3,2

Slika 1. Sadržaj IL-6 (pg/min) u gingivalnoj tečnosti kontrolnih i ortodontski tretiranih zuba dece, sa tabelarnim prikazom vrednosti.

upadljivije razlikovao među ispitivanim vremenskim intervalima, dok se sadržaj ovog citokina u gingivalnoj tečnosti ortodontski tretiranih zuba naglo povećavao 24. sata u odnosu na 0. Sat, da bi se potom značajno snizio u 72. Sat, a potom ponovo povećao u 168. satu (slika 5 b).



Slika 2. Sadržaj IL-6 u gingivalnoj tečnosti kontrolnih zuba svakog pacijenta pojedinačno, u ispitivanim vremenskim intervalima



Slika 3. Sadržaj IL-6 u gingivalnoj tečnosti ortodontski tretiranih zuba svakog pacijenta pojedinačno, u ispitivanim vremenskim intervalima

Srednje vrednosti sadržaja IL-6 u gingivalnoj tečnosti kontrolnih zuba se nisu statistički značajno razlikovale između pojedinih vremenskih intervala, dok su razlike u grupi ortodontski tretiranih zuba ispoljile značajnost između 24. sata i svih ostalih vremenskih intervala. Bez obzira na prosečne vrednosti kao pokazatelja trenda promena, svaki pojedini pacijent ispoljio je razlike u dinamici promena u sadržaju ovog citokina tokom vremena, u poređenju sa drugim pacijentima, i kada su u pitanju kontrolni (slika 6) ikada su u pitanju ortodontski tretirani zubi (slika 7).

Boks-plot analiza raspodele vrednosti pokazuje da se, izuzimajući ekstremne vrednosti sadržaja IL-6 u pojedinačnim uzorcima gingivale tečnosti, u nekom vremenskom intervalu, u svakoj grupi 50% vrednosti simetrično grupisalo u uskom rasponu oko medijane, za svaki vremenski interval, izuzev za 72. sat (slika 8 a, b).

3. Poređenje sadržaja IL-6 u gingivalnoj tečnosti dece i odraslih

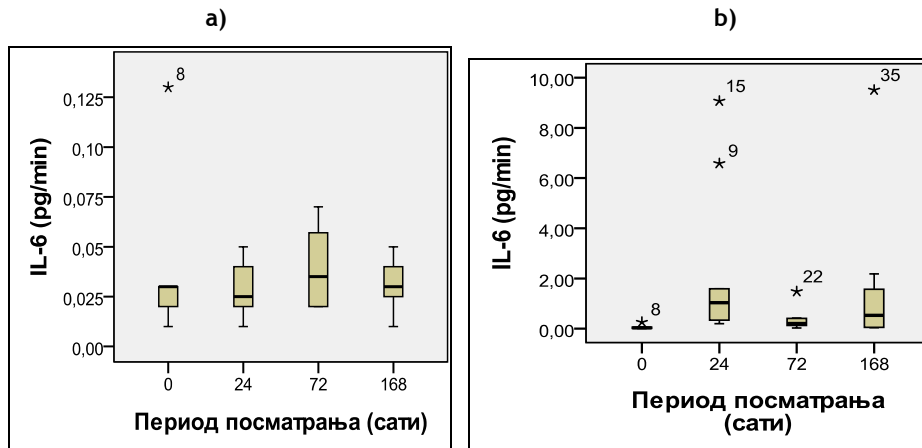
Sadržaj IL-6 u gingivalnoj tečnosti dece i odraslih se upadljivo razlikovao, i kada je reč o kontrolnim (slika 9 a), i kada je reč o ortodontski tretiranim zubima (slika 9 v). IL-6 u gingivalnoj tečnosti kontrolnih zuba dece je bio značajno niži od sadržaja ovog citokina u gingivalnoj tečnosti kontrolnih zuba odraslih (slika 9 b). Međutim, tokom ortodontskog tretmana, sadržaj IL-6 u gingivalnoj tečnosti se upadljivije povećavao kod dece nego kod odraslih, u komparativnim vremenskim intervalima, pri čemu je trend promena u sadržaju ovog citokina bio isti i kod dece i kod odraslih (slika 9 g).

Posmatrane u kontekstu grupisanja vrednosti oko centralne središnje vrednosti, razlike u sadržaju IL-6 između odraslih i dece unutar pojedinih vremenskih intervala su bile u određenoj meri manje i za kontrolne (slika 10) i za ortodontski tretirane zube (slika 11), nego što izgleda na osnovu srednjih vrednosti kao takvih, jer su se, van uticaja ekstremnih vrednosti, ostale vrednosti grupisale unutar bliskih opsega.

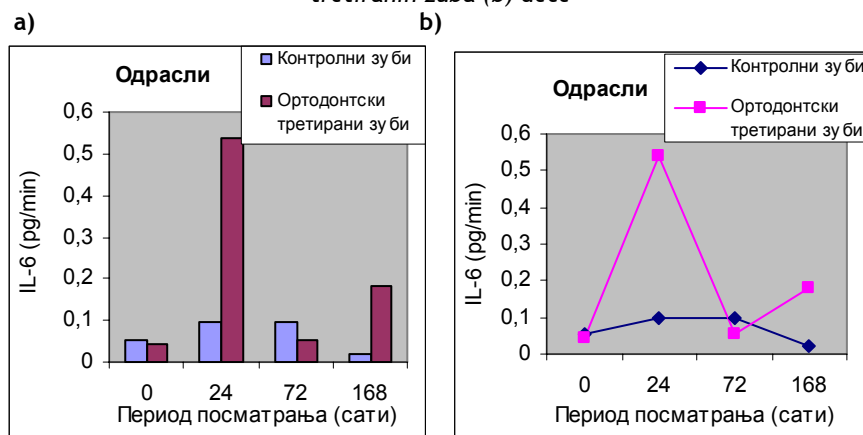
DISKUSIJA

IL-6 je detektovan u gingivalnoj tečnosti i kontrolnih i ortodontski tretiranih zuba dece i odraslih.

Sadržaj IL-6 je generalno bio kvantitativno dominantniji u gingivalnoj tečnosti kontrolnih zuba odraslih u poređenju sa decom. Kada se govori o IL-6 u gingivalnoj tečnosti zuba koji nisu ortodontski tretirani treba naglasiti da je ovaj citokin pojedinačno ispoljio izvesne fluktuacije sadržaja tokom sedmodnevnog praćenja, i kod dece i kod odraslih. Iako razlike u vrednostima citokinskog sadržaja između pojedinačnih vremenskih intervala nisu bile statističke značajne, one, ipak, ukazuju da, i u odsustvu inflamatornih mehanizama, postoji izvesna kvantitativna dinamika ovog citokina, tokom vremena sadržaj IL-6 kontrolnih zuba dece se neznatno povećavao 72. sata, a odraslih vrlo upadljivo 24. sata, održavajući se na istom, visokom nivou i 72. sata, da bi potom upadljivo opao 168. sata, tj. 7. dana kod odraslih, a neupadljivo kod dece. Ovaj citokin je generalno bio kvantitativno dominantniji u gingivalnoj tečnosti kontrolnih zuba odraslih u poređenju sa decom. Fluktuacije tokom vremena u sadržaju citokina u gingivalnoj tečnosti zuba koji nisu ortodontski tretirani zapazili su i drugi autori (2), ali ih nisu posebno objašnjavali, najverovatnije zato što se nivoi citokina ovih zuba nisu značajno menjali tokom perioda posmatranja, bez obzira da li se radilo o antagonističkim ili kontralateralnim zubima, kao kontrolama (2). Iako van konteksta ortodontskog pomeranja zuba, nedavno dobijeni rezultati ispitivanja odnosa IL-6 u nezapaljenoj gingivi zdravih osoba su pokazala da rezidentalni gingivalni fibroblasti konstitutivno ekspimiraju nekoliko osteotropnih citokina IL-6 tipa, uključujući i sam IL-6, a da tu ekspresiju stimulišu IL-1 α i TNF- α , ali različitim molekulskim mehanizmima (7). To ukazuje da je genska ekspresija specifičnih faktora u gingivalnom tkivu predodređena ili duboko uvrežena u fiziologiju samog tkiva (8). Postoji i mišljenje da bi samonikle ili komensalne bakterije mogle uticati na oblikovanje bazalnog citokinskog profila u gingivalnom tkivu, od kog (profila), zatim, mogu započeti kvantitativne promene citokina unutar ovog tkiva (8). Ovi podaci bi, u izvesnoj meri, mogli objasniti prisustvo IL-6 u gingivalnoj tečnosti ortodontski netretiranih zuba. Generalno posmatrano, međutim,



Slika 4. Boks-plot dijagram raspodele vrednosti sadržaja IL-6 u gingivalnoj tečnosti kontrolnih (a) i ortodontski tretiranih zuba (b) dece



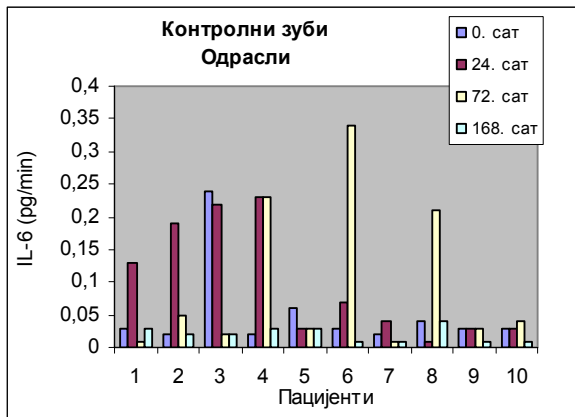
Period posmatranja	0 ^h	24 ^h	72 ^h	168 ^h
Kontrolni zubi (pg/min)	0,05±0,06	0,09±0,6	0,09±0,1	0,02±0,01
Ortodontski tretirani zubi (pg/min)	0,04±0,05	0,54±0,5	0,05±0,05	0,18±0,28

Slika 5. Sadržaj IL-6 (pg/min) u gingivalnoj tečnosti kontrolnih i ortodontski tretiranih zuba odraslih, sa tabelarnim prikazom vrednosti

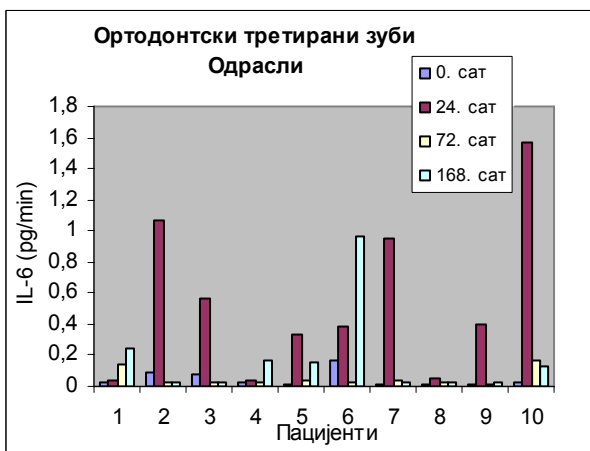
priroda citokinskih mreža u dentalnim tkivima nije odgođena, a iz istraživanja citokinskih profila, koja su vršena mahom u kontekstu tkivne destrukcije, često su se dobijali kontradiktorni rezultati (9), što i nije čudno ako se zna da bar 10 međusobno umreženih puteva prenosa signala deluje u procesu ortodontskog pomeranja zuba (10). Naš nalaz da su vrednosti za sadržaj IL-6 u gingivalnoj tečnosti kontrolnih zuba bile manje kod dece nego kod odraslih ukazuje da postoje razlike u aktivnosti ćelija koje stvaraju citokine, vezane za starosno doba. O postojanju takvih razlika gotovo da nema podataka u raspoloživoj literaturi, jer, za razliku od naših, ispitivanja koja su vršili drugi nisu ciljano obuhvatala različite starosne grupe. Iz istraživanja koja su sproveli Ren i sar. (11), analizirajući razlike u sadržaju nekih citokina tokom ortodontskog pomeranja zuba kod dece i odraslih, može se nejasno nazreti da u nivou IL-6, na primer, prisutnog u gingivalnoj tečnosti kontrolnih zuba postoji razlika između dece i odraslih i da je taj nivo, izražen kao ukupna količina u datoj količini gingivalne tečnosti, veći kod dece nego kod odraslih, dok je, izražen kao koncentracija (pg/μl), veći kod odraslih nego

kod dece. Međutim, u ovim ispitivanjima ortodontske opruge su bile postavljene i na kontrolnim i na eksperimentalnim zubima, s tim što su na eksperimentalnim zubima bile aktivirane. Poznato je da se nivo citokina može i ne mora menjati sa starenjem, pri čemu je za IL-6 dokazano da se njegove vrednosti povećavaju sa starenjem usled pojave periodontalnih bolesti i povećanog stresa kod odraslih ispitanika (12,13).

Povećanje sadržaja IL-6 koje smo registrovali na samom početku ortodontskog tretmana, dokazuje da je postavljanje separatora dovelo do ranog inflamatornog odgovora lokalnog tkiva, što se uklapa u opšte prihvaćeno gledište o akutnom zapaljenju kao pokretaču procesa koji će dovesti do remodeliranja parodontalnog tkiva, nakon mehaničkog stresa (14). IL-6 je osteotropni citokini (15). Oslobođen na mestu inflamacije, on direktno ili indirektno (preko supstanci na čiju su sintezu i sekreciju uticali) reaguje sa ćelijama kosti, pokrećući proces resorpcije kosti (1).



Slika 6. Sadržaj IL-6 u gingivalnoj tečnosti kontrolnih zuba svakog pacijenta pojedinačno, u ispitivanim vremenskim intervalima.



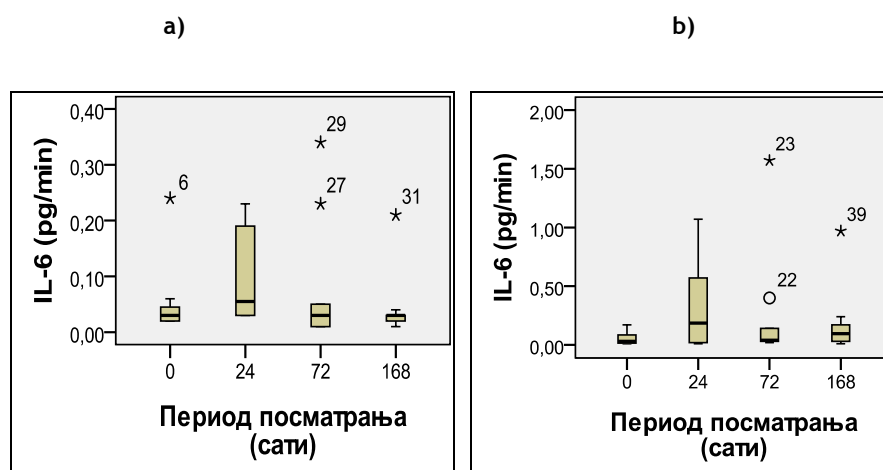
Slika 7. Sadržaj IL-6 u gingivalnoj tečnosti ortodontski tretiranih zuba svakog pacijenta pojedinačno, u ispitivanim vremenskim intervalima.

Povećanje sadržaja IL-6 je pokazalo najveći pik 24.sata i kod dece i kod odraslih, ali je to povećanje u odnosu na inicijalne vrednosti bilo mnogo veće kod dece nego kod odraslih, što se poklapa sa podacima iz literature (16,17). U 72. satu je došlo do blagog opadanja nivoa citokina u gingivalnoj tečnosti u obe ispitivane grupe, što su zapazili i drugi autori. Međutim naši rezultati pokazuju da je nakon blagog pada u 72. satu ponovo došlo do povećanja koncentracije IL-6 u 168. satu. Povećanje sadržaja ovog citokina 168. sata je bilo skokovitije kod dece nego kod odraslih, u odnosu na sniženi nivo u 72. satu. Ovaj aspekt analize citokinskog profila tokom ortodontskog pomeranja zuba dobija na značaju ako se uzme u obzir tvrdnja Ren-a i saradnika (11) da je kod dece inflamacijski sistem uvek aktivniji nego kod odraslih i da može brže da reaguje na lokalne promene.

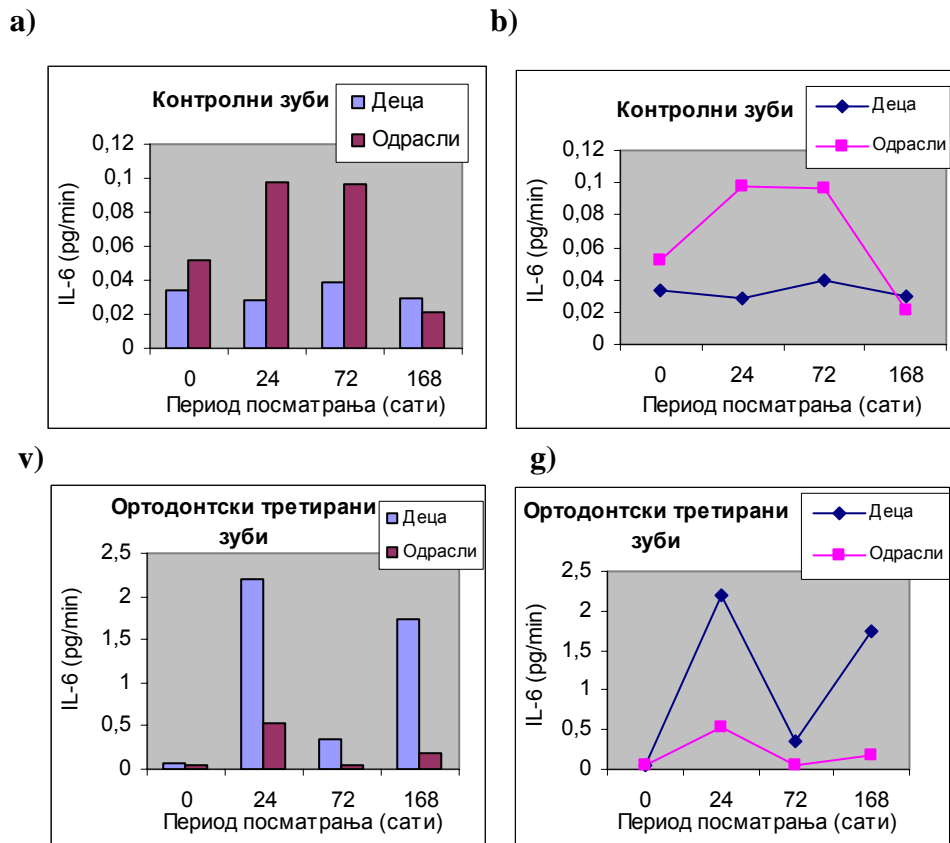
Interleukin IL-6 se generalno smatra proinflamatornim citokinom, pa je povećanje njegovog sadržaja 24. sata nakon početka ortodontskog tremanja u funkciji posredovanja u procesu akutnog zapaljenja. Međutim, zapaženo je da ovaj citokin ispoljava i izvesno anti-inflamatorno delovanje, koje se ogleda u pokretanju oslobađanja solubilnog TNF receptora i IL-1 antagonista (18), koji deluju kao inhibitori maturacije i aktivacije osteoklasta (19,20, 5). Ovaj aspekt delovanja nam može pomoći u tumačenju dobijenih rezultata da se nivo ovog citokina povećava 168.sata.

ZAKLJUČAK

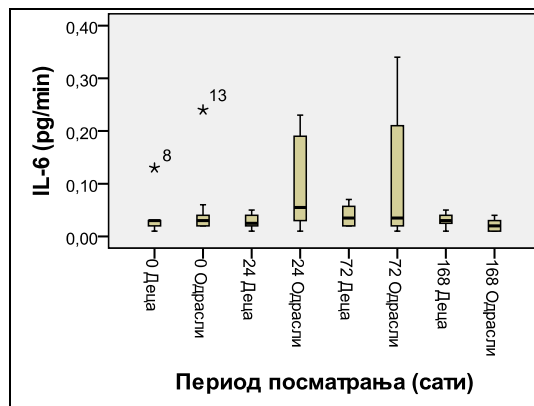
Povećanje vrednosti sadržaja interleukina IL-6 u gingivalnoj tečnosti zabeleženo je i kod dece i kod odraslih u toku rane faze ortodontskog pomeranja zuba. Međutim, stepen povećanja sadržaja je daleko veći kod dece u odnosu na odrasle što pokazuje da je imuni sistem dece mnogo brže reaguje na lokalne promene i da je metabolička aktivnost periodontalnog ligamenta veća u odnosu na odrasle pacijente.



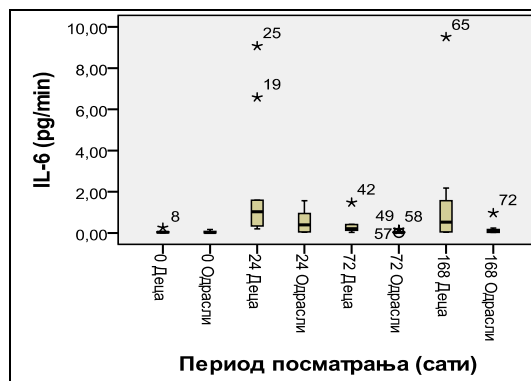
Slika 8. Boks-plot dijagram raspodele vrednosti sadržaja IL-6 u gingivalnoj tečnosti kontrolnih (a) i ortodontski tretiranih zuba (b) odraslih.



Slika 9. Poređenje sadržaja IL-6 u gingivalnoj tečnosti kontrolnih i ortodontski tretiranih zuba dece i odraslih.



Slika 10. Poređenje raspodele vrednosti sadržaja IL-6 u istim vremenskim intervalima kontrolnih zuba dece i odraslih (boks-plot analiza).



Slika 11. Poređenje raspodele vrednosti sadržaja IL-6 u istim vremenskim intervalima ortodontski tretiranih zuba dece i odraslih (boks-plot analiza).

1. Yamaguchi M, Kojima T, Kanekava M, Aihara N, Nogimura A, Kasai K. Neuropeptides stimulate production of interleukin-1 α , IL-6, and tumor necrosis factor- α in human dental pulp cells. *Inflamm Res* 2004; 53: 199-204.
2. Uematsu S, Mogi M, Deguchi T. Interleukin (IL)-1 α , tumor necrosis factor- α , epidermal growth factor, and α 2-microglobulin levels are elevated in gingival crevicular fluid during human orthodontic tooth movement. *J Dent Res* 1996; 75: 562-567.
3. Ren Y, Hazemaijer H, de Haan B, Qu N, de Vos P. Cytokine profiles in crevicular fluid during orthodontic tooth movement of short and long durations. *J Periodontol* 2007a; 78: 453-458.
4. Alhashimi N, Frithiof L, Brudvik P, Bakhiet M. Orthodontic tooth movement and de novo synthesis of proinflammatory cytokines. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2001; 119: 307-312.
5. Iwasaki K, Komaki m, Mimori K, Leon E, Izumi Y, Ishikawa I. IL-6 induces osteoblastic differentiation of periodontal ligament cells. *J Dent Res* 2008 b; 87: 937-942.
6. Ishimi Y, Miyaura C, Jin CH, Akatsu T, Abe E, Nakamura Y, Yamaguchi A, Yoshiki S, Matsuda T, Hirano T, Kishimoto T, Suda T. IL-6 is produced by osteocalsts and induces bone resorption. *J Immunol* 1990; 145: 3297-3303.
7. Palmquist P, Lundberg P, Lundberg I, Hånström L, Lerner UH. IL-1 α and TNF- α regulate IL-6-type cytokines in gingival fibroblasts. *J Dent Res* 2008; 87: 558-563.
8. Dixon DR, Reife RA, cebra JJ, Darveau RP. Commensal bacteria influence innate status within gingival tissues: a pilot study. *J Periodontol* 2004; 75: 1486-1492.
9. Seymour GJ, Gemmell E. Cytokines in periodontal disease: Where to from here? *Acta Odontol Scand* 2001; 59: 167-173.
10. Massella RS, Meister M. Current concepts in the biology of orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2006; 129: 458-468.
11. Ren Y, Maltha JC, van't Hof MA, Von den Hoff JW, Kuijpers-Jagtman AM, Zhang D. Cytokine levels in crevicular gingival fluid are less responsive to ortodontic force in adults than in juveniles. *J Clin Periodontol* 2002; 29: 757-762.
12. Henkin RI, Schmidt L, Velicu I. New data on human cytokine changes with age. *FASEB J* 2009; 23: 571.9
13. Giannopoulou C, Kamma JJ, mombelli A. Effect of inflammation , smoking and stress on gingival crevicular fluid cytokine level. *J Clin Periodontol* 2003; 30: 145-153.
14. .Başaran G, Özer T, Kaya FA, Hamamci O. Interleukins 2, 6, and 8 levels in human gingival sulcus during orthodontic treatment. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2006; 130: 7.e1-7.e6.
15. Franchimont N, Wertz S, Malaise M. Interleukin-6: An osteotropic factor influencing bone formation? *Bone* 2005; 37(5):601–6.
16. Gribzovski M , Urtane I , Pilmane M. Specific signaling molecule expression in periodontal ligaments in different age groups: pilot study. *Stomatologija* 2011; 13(4):117-22
17. Zang D , Ren Y. Comparison of GFC biochemical components changes during ortodontic tooth movement between children and adults. *Zhohgua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. 2001 May; 36(3):219-21
18. . Bruunsgaard H, Pedersen M, Pedersen BK. Aging and proinflammatory cytokines. *Curr Opin Hematol* 2001; 8: 131-136.
19. . Kong YY, Yoshida H, Sarosi, I, Hong-Lin T, Timms E, Capparelli C, Morony S, Oliveira-dos-Santos AJ, Van G, Itie A, Khoo W, Wakeham A, Dunstan CR, Lacey D L, Mak TW, Boyle WJ, Penninger Josef M. OPRG is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. *Nature* 1999; 397: 315/323.
20. . Lacey DL, Timms E, Tan H.-L, Kelley MJ, Dunstan CR, Burgess T, Elliott R, Colombero A, Elliott G, Scully S, Hsu H, Sullivan J, Hawkins N, Davy E, Capparelli C, Eli A, Qian Y.-X, Kaufman S, Sarosi I, Shalhoub V, Senaldi G, Guo J, Delaney J, Boyle WJ. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998; 93:357-368.

ENGLISH

LEVELS OF INTERLEUKIN IL-6 IN GINGIVAL FLUID DURING ORTHODONTIC TOOTH MOVEMENT: CHILDREN VS. ADULT.

Vujačić Amila¹, Konić Aleksandra², Vukićević Vladanka¹, Simić Sanja¹, Todorović Vera³, Milošević-Jovčić Nadežda²

¹ The University of Pristina in Kosovska Mitrovica, Faculty of Medicine

² University of Belgrade, Institute for Medical Research

³ University of Defence, The Faculty of Medicine of the Military Medical Academy, Serbia

SUMMARY

During orthodontic tooth movement comes to remodeling of periodontal ligament and alveolar bone in response to mechanical loading. Mechanical loading, which comes from the orthodontic force causes aseptic inflammatory reaction within the periodontal tissue, which, in turn, initiates the biological processes associated with bone remodeling. As one of the controllers of the process of bone remodeling, during orthodontic treatment, it is mentioned to be interleukin-6 (IL-6). IL-6 stimulates the production of osteoclasts, ie. induces bone resorption to the osteoclastogenesis. The aim of this study was to investigate the influence of patient

age on the production of interleukin-6 (IL-6) during the early stages of orthodontic tooth movement. Participants were 10 children (prosečnee age 13 years) and 10 adults (mean age 20 years) in which the orthodontic separator placed between the second premolar and first molar on one side and the opposite side served as controls. Samples were taken from treated and control teeth and before 24, 72, and 168 hours of placing the separator. Level of cytokines was determined by means of enzyme-linked immunoassay. The content of IL-6 in gingival fluid of children and adults are remarkably different, when it comes to control, and when it comes to orthodontic treated teeth. IL-6 in gingival fluid control teeth of children was significantly lower than the content of cytokines in gingival fluid control adults. However, during orthodontic treatment, the content of IL-6 in gingival fluid is remarkably increased in children than in adults, in the comparative periods, where the trend changes in the content of this cytokine was the same in children and adults. The degree of increase is higher in children than adults which shows that the immune system of children reacts more quickly to local changes and the metabolic activity of periodontal ligament higher than in adult patients.

Keywords: interleukin IL-6, Gingival fluid, orthodontic tooth movement
