

Ten stan kliniczny ma wiele synonimów, włączając ostre wrzodziejące zapalenie dziąseł (AUG), ostre martwicze zapalenie dziąseł (ANG), choroba Vincenta, wrzodziejące zapalenie jamy ustnej, krętkowo-wrzecionowcowe zapalenie dziąseł. Ostre martwiczo-wrzodziejące zapalenie dziąseł (ANUG – *acute necrotizing ulcerative gingivitis*) jest ostrą chorobą wrzodziejąco-zapalną, wywoływaną przez infekcję wewnątrzpochodną, w której zmiany ogólnoustrojowe, jeszcze niedokładnie zdefiniowane, predysponują do inwazji tkanki dziąsła przez niektóre bakterie flory jamy ustnej, zwłaszcza krętki i bakterie wrzecionowate.

W krajach zachodnich ANUG występuje zazwyczaj u osób w wieku od 16 do 30 lat. Badania epidemiologiczne z lat 1950–1960 wykazały 5% częstość występowania tej patologii u młodych osób dorosłych, głównie żyjących w wielkich grupach, w ciasnych pomieszczeniach, tak jak rekruci w wojsku lub studenci. Rozpowszechnienie choroby zostało znacznie ograniczone w ciągu ostatnich 20 lat i może być to odzwierciedleniem polepszenia się zdrowia ogólnego oraz odżywiania, a także stosowania lepszych standardów kontroli płytki bakteryjnej. Ostatnio choroba częściej występuje u osób z infekcją HIV lub AIDS (zob. rozdz. 7) i stany te muszą być brane pod uwagę w diagnozowaniu tej patologii.

W niektórych krajach rozwijających się, na przykład w Afryce, ANUG występuje u dzieci i często jest związany z niedożywieniem oraz chorobami infekcyjnymi, takimi jak odra i zakażeniem wirusem opryszczki (Osuji 1990). Czynniki środowiskowe są w pełni związane z tą patologią, ponieważ występuje ona u dzieci słabo odżywionych, a nie stwierdza się jej u dzieci z rodzin bogatych tej samej rasy lub z tego samego plemienia. U części tych chorujących dzieci z niedoborami w odżywianiu i współistniejącymi infekcjami zapalenie może rozszerzać się z dziąsła i obejmować tkanki jamy ustnej i twarzy, prowadząc do powstania patologii zwanej rakiem wodnym jamy ustnej (rakowiec) lub noma. Jest to rozległa martwica jamy ustnej i twarzy niebezpieczna dla życia. Jeśli tę chorobę uda się pokonać, pozostają rażące deformacje twarzy.

U 58 nigeryjskich dzieci chorujących na ANUG Osuji (1990) rozpoznał pięć przypadków raka wodnego. Wszystkie przechodziły wcześniej choroby gorączkowe. Czynniki predysponującymi do raka wodnego (noma) są niedożywienie znacznego stopnia, choroby zakaźne wieku dziecięcego, infekcja HIV i każda choroba przebiegająca z upośledzeniem układu immunologicznego, a także niedostateczna higiena jamy ustnej.

## OBJAWY KLINICZNE ANUG

W krajach rozwiniętych infekcja ANUG występuje u młodych osób dorosłych w jednakowym nasileniu u obu płci. Pojawia się sezonowo, częściej w miesiącach jesiennych i zimowych. Rzadko rozwija się w czystej jamie ustnej, a jeśli tak, to tylko wtedy, gdy można stwierdzić znaczący czynnik predysponujący.

Ma bolesny przebieg, z odkładaniem się płytki nazębnej wokół miejsc zmienionych chorobowo. Pacjenci cierpią z powodu bólu dziąseł, który jest czasami bardzo nasilony i utrudnia przyjmowanie pokarmów. Mogą się także pojawiać samoistne krwawienie, zaburzenia smaku i mocno nasilona halitoza.

ANUG charakteryzuje się martwiczym owrzodzeniem brzegu dziąsła (ryc. 25.1). W początkowych stadiach choroby brodawki dziąsłowe stają się zaczerwienione i obrzęknięte, a szczyty brodawek ulegają owrzodzeniu. To owrzodzenie martwicze brodawek zwiększa się i może rozszerzać



**Ryc. 25.1** Uogólniona ostra postać ANUG u 25-letniego mężczyzny, nałogowego palacza, nieprawidłowo odżywiającego się i będącego w stanie stałego stresu, z powodu utraty zatrudnienia. Charakterystyczne martwicze owrzodzenia brodawek międzyzębowych i brzegu dziąsła. Owrzodzenia są bolesne w dotyku i pokryte żółtawoszarą warstwą tkanki martwiczej, wilgotnej, oddzielającej się od zdrowej.



**Ryc. 25.2** Zlokalizowana postać ANUG w okolicy zębów przednich żuchwy u 30-letniego mężczyzny, nałogowego palacza, pracującego w nocy oraz dodatkowo w ciągu dnia, pozbawionego wystarczającej ilości snu. Widoczne martwicze owrzodzenie brodawek międzyzębowych i brzegu dziąsła.

się na boki, wzdłuż brzegu dziąsła. Jest bardzo bolesne przy dotyku i pokryte żółtawoszarą warstwą tkanki martwiczej, wilgotnej, oddzielającej się od zdrowej. Wykazuje charakterystyczną obecność kraterowatych owrzodzeń (*punched out*), a jeśli ta pseudobłona tkanek martwiczych zostanie usunięta, pojawia się otwarta i krwawiąca rana.

Owrzodzenie może być zlokalizowane w jednym miejscu lub obejmuje całą jamę ustną (ryc. 25.1, 25.2). Miejscowe infekcje najczęściej występują w okolicy zębów przednich żuchwy. Mogą mieć również związek z przewlekłą obecnością bakterii, w przypadku niecałkowicie wyrzniętych dolnych trzecich zębów trzonowych.

Często infekcji tej nie towarzyszą objawy ogólne, chociaż istotnym objawem jest powiększenie węzłów chłonnych szyjnych lub podżuchwowych. Czasami w przypadkach zaostrzeń może dojść do wzrostu temperatury i złego samopoczucia, a także bardziej wyraźnej limfadenopatii. W badaniach 35 pacjentów z ANUG, miejskiej szkoły dentystycznej w USA, Falker i wsp. (1987) stwierdzili powiększenie węzłów chłonnych u 61%, a stan gorączkowy u 31% badanych.

Owrzodzenie może również, ale rzadziej, pojawiać się na powierzchniach języka lub policzka mających kontakt z chorą tkanką, na podniebieniu i w gardle (*angina Vincenti*), lecz tylko w powiązaniu z silnym osłabieniem organizmu. Jeśli ANUG towarzyszy infekcji HIV, zmiany mogą penetrować głębiej, prowadząc do odsłonięcia i objęcia infekcją tkanki kostnej leżącej poniżej (rozd. 7).

Nawet bez czynnej interwencji objawy ostrej choroby ustępują, a owrzodzenia goją się w ciągu 10–14 dni. Prawidłowy kształt dziąsła nie powraca, a brzeg dziąsłowy ulega pogrubieniu przez włóknistą tkankę naprawczą, natomiast brodawki dziąsłowe po wygojonych owrzodzeniach zachowują kształt wkłęsły. To zniekształcenie dziąsła przypominające spodek jest tak charakterystyczne dla ANUG, że przebycie infekcji może być diagnozowane wiele lat później.

Jeśli raz pojawił się epizod ANUG, występuje tendencja do nawrotów (ryc. 25.3, 25.5), a u pacjentów podatnych mogą być one częstsze niż raz w roku. Może to powodować postępującą destrukcję tkanek przyzębia, z typową utratą brodawek międzyzębowych i tworzeniem charakterystycznych kraterów dziąsłowych. Dodatkowo zaleganie i retencja płytki kamienia, resztek pokarmowych, związane z deformacją tkanek, ułatwia progresję przewlekłego stanu zapalnego toczącego się poniżej.

### CZYNNIKI PREDYSPONUJĄCE

W większości przypadków głównymi czynnikami predysponującymi są niewystarczająca higiena jamy ustnej, nałóg palenia i napięcie emocjonalne. Czynniki ułatwiającymi wystąpienie ostrego wrzodziejąco-martwicze zapalenia dziąseł mogą być również niedożywienie, choroby krwi, takie jak białaczka, infekcje, jak AIDS, i mononukleozę zakaźną, nowotwory złośliwe i chemioterapia. Prawdopodobnie każdy stan, który upośledza system immunologiczny i obronny, może wykazywać podobny wpływ.

Notowany ostatnio spadek częstości występowania ANUG jest prawdopodobnie wynikiem lepszych standardów higieny jamy ustnej, poprawy zdrowia ogólnego i odżywiania. Nazwa wrzodziejąco zapalenie jamy ustnej wywodzi się z wysokiej częstości ANUG wśród żołnierzy przebywających w przerażających okopowych warunkach działań wojennych w czasie I wojny światowej.

Choroba ta pojawia się w grupach osób żyjących wspólnie w niezmiernie niehigienicznych warunkach i pozostających pod wpływem ogromnego stresu.

### MIKROBIOLOGIA

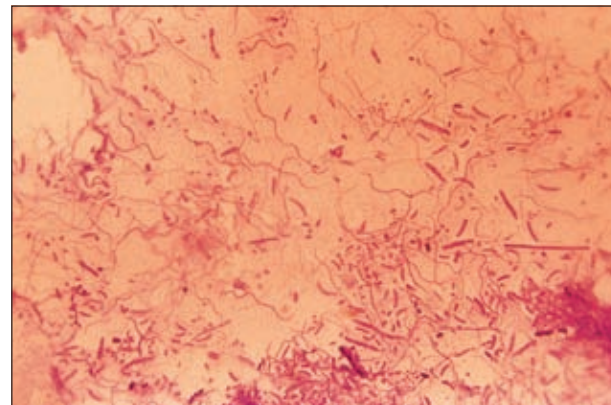
ANUG jest powodowane mieszaną infekcją bakteryjną grupy beztlenowców składającej się z krętków i bakterii wrzecionowatych, która jest często określana jako zespół krętków i wrzecionowców (ryc. 25.4). W skład tak określanego zespołu wchodzi bakterie: *Treponema vincenti*, *T. denticola*, *T. macrodentium*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia* i *Porphyromonas gingivalis* (Loesche i wsp. 1982). Bakterie te są zawsze obecne w dużej liczbie w oddzielonej tkance martwiczej oraz pokrywającej powierzchnię owrzodzenia, a także wchodzi nieco głębiej do leżących poniżej, niezmiennych tkanek przy podstawie owrzodzenia (Courtois i wsp. 1983). W mikroskopie elektronowym można obserwować rejon najgłębszej inwazji krętków do tkanek. Sugeruje się rolę tych bakterii w etiologii ANUG, gdyż patologia ulega szybkiemu wyleczeniu w wyniku krótkiego stosowania metronidazolu.

Inne gatunki bakterii obecne powszechnie we florze poddziąsłowej, pojawiają się również w mniejszej liczbie na powierzchni zmian chorobowych.

Wiele doniesień wskazuje, że występowanie ANUG jest ściśle ograniczone do grupy młodych osób dorosłych (zob. dalej). Nie ma jednak



Ryc. 25.3 Nawracające ANUG u 29-letniej kobiety, nałogowego palacza. W okolicy dolnych zębów siecznych pacjentka miała nawroty choroby przez ostatnich 5 lat. W połączeniu z chorobą przyzębia spowodowały one ubytek tkanki dziąsła i deformację konturu dziąsła. Widoczna jest część owrzodzenia martwicze brodawki międzyzębowej i brzegu dziąsła.



Ryc. 25.4 Gram-barwiony rozmaz pobrany z aktywnej zmiany ANUG. Widoczna Gram-ujemna, krętkowo-wrzecionowcowa flora bakteryjna charakterystyczna dla tej patologii.



Ryc. 25.5 Całkowity brak brodawek międzyzębowych oraz zniekształcenie brzegu dziąsła spowodowane nawracającymi ANUG u 32-letniej kobiety, nałogowego palacza.

pewności, że choroba jest przenoszona z osoby na osobę. Ten pogląd jest oparty na eksperymentach, w których wszczepienie bakterii ze zwierząt chorych osobnikom zdrowym nie spowodowało rozwoju ANUG, oprócz przypadków, gdy byli oni pod wpływem silnej immunosupresji. W związ-

ku z tym przypuszcza się, że opisywane grupy chorujących na ANUG są raczej powiązane z powszechnym narażeniem na ciągły stres i złą higienę jamy ustnej, niż z bezpośrednim przeniesieniem czynnika infekcyjnego. Ten pogląd został również uzupełniony faktem, że wszystkie bakterie infekujące tkanki w przebiegu ANUG są tymi samymi, które znaleziono we florze poddziąsłowej pacjentów z zapaleniem dziąseł i zapaleniem przyzębia bez objawów ANUG.

## NAŁÓG PALENIA

Oczywisty związek nałogu palenia papierosów a częstości występowania ANUG został przedstawiony około 40 lat temu (Stammers 1944; Pindborg 1947, 1949). Liczne przeprowadzone ostatnio badania (Macgregor 1992) również wykazały, że palenie jest ważnym predysponującym czynnikiem w infekcji ANUG (zob. również rozdz. 4). Stammers (1944) badając ponad 1000 przypadków ANUG, stwierdził, że prawie wszyscy chorujący byli osobami palącymi tytoń. Ostatnio w badaniach przeprowadzonych w Edynburgu, Kowolik i Nisbet (1983) stwierdzili, że ze 100 osób z rozpoznaniem ANUG, palaczami było 98. Podobne wyniki uzyskali Falker i wsp. (1987) w badaniach 35 pacjentów miejskiej szkoły dentystyki chorych na ostre wrzodziejąco martwicze zapalenie dziąseł. W tej grupie było 83% palących.

Osoby palące zazwyczaj wykazują gorszy poziom higieny oraz większą ilość złogów niż osoby niepalące, lecz fakt ten nie jest wystarczający, aby tłumaczyć to powiązanie. Palenie może prowadzić do zwężenia naczyń krwionośnych dziąsła (Bergström i Floderus-Myrhed 1983), co może sprzyjać kolonizacji beztlenowej flory bakteryjnej. Wydaje się, że bardziej prawdopodobne znaczenie może mieć wpływ palenia na poziom surowiczych przeciwciał IgG w stosunku do poddziąsłowej flory bakteryjnej (Haber 1994), na liczbę limfocytów T-pomocniczych (Ginns i wsp. 1982; Costabel i wsp. 1986) oraz na funkcję neutrofilii (Eichel i Shahric 1969; Armitage i wsp. 1975; Bridges i wsp. 1977; Kenny i wsp. 1977; Codd i wsp. 1987; Nowak i wsp. 1990; Kalra i wsp. 1991; Lannan i wsp. 1992; Selby i wsp. 1992; MacFarlane i wsp. 1992; Totti i wsp. 1994; Ryder i wsp. 1994) (zob. rozdz. 4).

## ODPOWIEDŹ GOSPODARZA

Dokładnie nie wiadomo, w jaki sposób czynniki predysponujące wywołują infekcję. Fakt, że ANUG występuje w przebiegu AIDS oraz u zwierząt z silną immunosupresją sugeruje, że obniżenie odpowiedzi immunologicznej może być czynnikiem istotnym.

ANUG zazwyczaj rozwija się w przypadku złej higieny jamy ustnej oraz wcześniej istniejącego zapalenia dziąseł. Może wystąpić, chociaż rzadko, w jamie ustnej czystej i zdrowej, gdy jest obecny czynnik osłabiający, np. ostra białaczka.

Stres emocjonalny jako czynnik predysponujący w ANUG jest od dawna uznawany przez klinicystów. Aczkolwiek, jest tylko kilka prawidłowo przeprowadzonych badań wskazujących na powiązanie między ANUG i stresem.

Stres może zmieniać zachowanie pacjenta, pogarszając higienę jamy ustnej, zmniejszając ilość wydzielanej śliny oraz miejscowy przepływ krwi i prawdopodobnie działa na funkcje odporności. Pomimo tych wpływów nie jest całkowicie jasne, jak działają one w tej patologii jako czynniki predysponujące.

W krajach rozwijających się widoczne jest jasne powiązanie pomiędzy niedoborami pokarmowymi a ANUG. Może to wpływać na upośledzenie mechanizmu obrony do tego stopnia, że choroba łatwo się rozprzestrzenia.

## HISTOPATOLOGIA

Zmiany histopatologiczne NANUG są w większości niespecyficzne. Powierzchnia nabłonka i przylegającej tkanki łącznej na powierzchni zmiany jest pokryta martwicą. Stwierdza się spoisłe, ostre nacieczenie zapalne tkanek dziąsła, z obecną w nich dużą liczbą leukocytów obojętnochłonnych (PMN). Mogą być widoczne obecne bakterie, z krętkami rozprzestrzeniającymi się najgłębiej. Poniżej tkanka nacieczona jest komórkami plazmatycznymi, limfocytami i niewielką liczbą makrofagów.

## DIAGNOZA

Diagnozę można łatwo postawić na podstawie stanu klinicznego, bez konieczności pobrania wymazu bakteryjnego celem stwierdzenia flory krętkowo-wrzecionowcowej. Niemniej jednak ważne jest zebranie bardzo dokładnego wywiadu, aby w każdym indywidualnym przypadku ustalić zasadnicze czynniki predysponujące.

## LECZENIE

Leczenie dzieli się na dwa etapy:

1. Leczenie fazy ostrej.
2. Dalsze postępowanie w zmienionych warunkach.

### LECZENIE FAZY OSTREJ

Zalecanym leczeniem jest oczyszczenie ran i zastosowanie czynników antybakteryjnych. Zmiany należy płukać ciepłą wodą lub roztworem 5% wody utlenionej, następnie delikatnie oczyścić i wstępnie – delikatnie usuwane są złogi. Pacjentowi zaleca się stosowanie trzy razy dziennie płynów do płukania uwalniających tlen, takich jak nadtlenek wodoru (DPF) lub nadboran sodu (Bocasan) DPF. Skaling zębów w rejonie zapalenia jest zakończony po kilku następnym dniach. Może to wystarczać w bardzo łagodnych przypadkach, lecz większość z nich wymaga dodatkowej terapii antybakteryjnej. Podłożem ANUG jest infekcja beztlenowców, w związku z tym, lekiem pierwszego wyboru jest metronidazol podawany doustnie (200 mg trzy razy dziennie przez 3–5 dni) (Shinn 1962; Shinn i wsp. 1965). Powoduje on szybką ulgę i ustąpienie objawów i na pewno nie jest przyczyną reakcji nadwrażliwości. Efekty uboczne leczenia metronidazolem mogą obejmować nudności, bóle głowy, posmak metaliczny w jamie ustnej i tachykardię. Metronidazolu nie powinno się zalecać pacjentkom na początku ciąży, w chorobach krwi i alkoholikom. Alkohol musi zostać całkowicie odstawiony, gdyż w leczeniu metronidazolem prowokuje nudności i wymioty. W takich przypadkach odpowiednią alternatywę w leczeniu stanowi penicylina fenylometylowa (250 mg cztery razy dziennie przez 5 dni). Erytromycyna lub klindamycyna mogą być stosowane, jeśli zarówno metronidazol, jak i penicylina są przeciwwskazane. W niektórych przypadkach pomocnym może być również 2% roztwór chlorheksydyny do płukania jamy ustnej, lecz powinien być stosowany przez krótki czas, jeśli nie można w pełni zastosować metod mechanicznych w kontroli higieny jamy ustnej.

Ważne jest również ustalenie czynników predysponujących w każdym indywidualnym przypadku i zalecenie pacjentowi ich stałego kontrolowania, jeśli jest to konieczne.

### DALSZE POSTĘPOWANIE W ZMIENIONYCH WARUNKACH

Istotne jest, aby zapobiegać nawrotom choroby. Wykonuje się bardzo dokładny skaling nad- i poddziąsłowy z eliminacją wszystkich czynników

predysponujących do retencji płytki nazębnej; nawisających wypełnień, niecałkowicie wyrżniętych zębów, zalegania resztek pokarmowych.

Deformacja kształtu dziąsła, powstała po przebytych zapaleniu (**ryc. 25.3, 25.5**), powinna zostać skorygowana we wczesnych stadiach gingiwoplastyką oraz zmodyfikowanym zabiegiem płatowym w pozostałych przypadkach. Wszystkie inne przyczyny utrzymującego się przewlekłego stanu zapalnego powinny być również usunięte w tym samym czasie, np. obecność kieszeni przyzębnych. Ponieważ istotne jest utrzymywanie bardzo dobrej higieny, powinny być ustalane regularne wizyty kontrolne połączone z zabiegami usunięcia złogów nazębnych.

Pacjenci z pojawiającymi się nawrotami choroby bez wyraźnej przyczyny powinni zostać poddani badaniu ogólnomedycznemu i badaniom krwi, w poszukiwaniu czynników predysponujących.

## PIŚMIENNICTWO

- Armitage AK, Dollery CT, George CF, et al: Absorption and metabolism of nicotine from cigarettes, *Br Med J* 4:313–316, 1975.
- Bergström J, Floderus-Myrhed B: Co-twin study of the relationship between smoking and some periodontal disease factors, *Community Dent Oral Epidemiol* 11:113–116, 1983.
- Bridges RB, Kraal JH, Huang LJT, et al: The effects of tobacco smoke on chemotaxis and glucose metabolism of polymorphonuclear leucocytes, *Infection and Immunology* 15:115–123, 1977.
- Codd EE, Swim AT, Bridges RB: Tobacco smokers neutrophils are desensitized to chemotactic peptide-stimulated oxygen uptake, *J Lab Clin Med* 110:648–652, 1987.
- Costabel U, Bross KJ, Reuter C, et al: Alterations in immunoregulatory T-cell subsets in cigarette smokers. A phenotypic analysis of bronchoalveolar and blood lymphocytes, *Chest* 90:39–44, 1986.
- Courtois G, Cobb C, Killoy W: Acute necrotizing ulcerative gingivitis. A transmission electron microscope study, *J Periodontol* 54:671–679, 1983.
- Eichel G, Shahrik HA: Tobacco smoke toxicity: loss of human oral leucocyte function and fluid cell metabolism, *Science* 166:1424–1428, 1969.
- Falker WA Jr, Martin SA, Vincent JW, et al: A clinical and demographic and microbiologic study of ANUG patients in an urban dental school, *J Clin Periodontol* 14:307–314, 1987.
- Ginns LC, Goldenheim PD, Miller LG: T-lymphocyte subsets in smoking and lung cancer. Analysis of monoclonal antibodies and flow cytometry, *Am Rev Respir Dis* 126:265–269, 1982.
- Haber J: Cigarette smoking: a major risk factor for periodontitis, *Compend Contin Educ Dent* 15:1002–1014, 1994.
- Kalra J, Chandhary AK, Prasad K: Increased production of oxygen free radicals in cigarette smokers, *Int J Exp Pathol* 72:1–7, 1991.
- Kenny EB, Kraal JH, Saxe SR, et al: The effects of cigarette smoke on human polymorphonuclear leukocytes, *J Periodontol Res* 12:227–234, 1977.
- Kowolik MJ, Nisbet T: Smoking and acute ulcerative gingivitis, *Br Dent J* 154:241–242, 1983.
- Lannan S, McLean A, Drost E, et al: Changes in neutrophil morphology and morphometry following exposure to cigarette smoke, *Int J Exp Pathol* 73:183–191, 1992.
- Loesche WJ, Syed SA, Laughton BE, et al: The bacteriology of acute necrotizing ulcerative gingivitis, *J Periodontol* 53:223–230, 1982.
- MacFarlane GD, Herzberg MC, Wolff LF, et al: Refractory periodontitis associated with abnormal polymorphonuclear leucocyte phagocytosis and cigarette smoking, *J Periodontol* 63:908–913, 1992.
- Macgregor IDM: Smoking and periodontal disease. In Seymour RA, Heasman PA, editors: *Drugs, Diseases and the Periodontium*, Oxford, 1992, Oxford University Press, pp 118–119.
- Nowak D, Ruta U, Piasecka G: Nicotine increases human polymorphonuclear leukocytes' chemotactic response – possible additional mechanism of lung injury in cigarette smokers, *Exp Pathol* 39:37–43, 1990.
- Osuji OO: Necrotizing ulcerative gingivitis and cancrum oris in Ibadan, Nigeria, *J Periodontol* 61:769–772, 1990.
- Pindborg JJ: Tobacco and gingivitis. I. Statistical examination of the significance of tobacco in the development of acute ulceromembranous gingivitis and in the formation of calculus, *J Dent Res* 26:261–264, 1947.
- Pindborg JJ: Tobacco and gingivitis. II. Correlation between consumption of tobacco, acute ulceromembranous gingivitis and calculus, *J Dent Res* 28:460–463, 1949.
- Ryder MI: Nicotine effects on neutrophil F-actin formation and calcium release: implications for tobacco use and respiratory disease, *Exp Lung Res* 20:283–296, 1994.
- Selby C, Drost E, Brown D, et al: Inhibition of neutrophil adherence and movement by acute cigarette smoke exposure, *Exp Lung Res* 18:813–827, 1992.
- Shinn DL: Metronidazole in acute ulcerative gingivitis, *Lancet* 1:1191, 1962.
- Shinn DL, Squires S, McFadzean JA: The treatment of Vincent's disease with metronidazole, *Dental Practitioner* 15:275–280, 1965.
- Stammers A: Vincent's infection: observations and conclusions regarding the aetiology and treatment of 1,017 civilian cases, *Br Dent J* 76:147–155, 1944.
- Totti N, McCusker KT, Campbell EJ, et al: Nicotine is chemotactic for neutrophils and enhances neutrophil responsiveness to chemotactic peptides, *Science* 227:169–171, 1994.