



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Жана З. Поповић

**УТИЦАЈ ТЕРАПИЈЕ АГРЕСИВНЕ
ПАРОДОНТОПАТИЈЕ НА НИВО
ИНТРАЋЕЛИЈСКИХ ЕНЗИМА У
ПЉУВАЧКИ**

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Крагујевац, 2022. година



UNIVERZITET U KRAGUJEVCU
FAKULTET MEDICINSKIH NAUKA

Žana Z. Popović

**UTICAJ TERAPIJE AGRESIVNE
PARODONTOPATIJE NA NIVO
INTRAĆELIJSKIH ENZIMA U PLJUVAČKI**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Kragujevac, 2022. godina



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

Žana Z. Popović

**THE INFLUENCE OF AGGRESSIVE
PERIODONTAL THERAPY ON THE LEVEL
OF INTERCELLULAR ENZYMES IN SALIVA**

Doctoral Dissertation

Kragujevac, 2022. godina

ИДЕНТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

<i>I Аутор</i>
Име и презиме: Жана З. Поповић
Датум и место рођења: 11.12.1980. Сарајево, Босна и Херцеговина
Садашње запослење: Др спец. пародонтологије и оралне медицине

<i>II Докторска дисертација</i>
Наслов: Утицај терапије агресивне пародонтопатије на ниво интраћелијских ензима у пљувачки
Број страница: 91
Број слика: 1
Број табела: 19
Број графика: 34
Број библиографских података: 216
Установа и место где је рад израђен: Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу
Научна област (УДК): Клиничка и експериментална хирургија
Ментор: проф. др Радмила Обрадовић, специјалиста пародонтологије и оралне медицине, Медицински факултет Универзитета у Нишу

<i>III Оцена и одбрана</i>
Датум пријаве теме: 10.04.2015. године
Број одлуке и датум прихватања теме докторске дисертације: бр. 01-5586/3-7 03.06.2015.

Комисија за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата: Проф. др Злата Бркић , ванредни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Пародонтологија и орална медицина, председник; Проф. др Слободан Јанковић , редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармација, члан; Проф. др Иванка Зелен , ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Биохемија, члан.
Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације: Проф. др Злата Бркић , ванредни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Пародонтологија и орална медицина, председник; Проф. др Слободан Јанковић , редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармација, члан; Проф. др Иванка Зелен , ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Биохемија, члан.
Датум одбране дисертације:

IDENTIFIKACIONA STRANICA DOKTORSKE DISERTACIJE

<i>I Autor</i>
Ime i prezime: Žana Z. Popović
Datum i mesto rođenja: 11.12.1980. Sarajevo, Bosna i Hercegovina
Sadašnje zaposlenje: Dr spec. Parodontologije i oralne medicine

<i>II Doktorska disertacija</i>
Naslov: Uticaj terapije agresivne parodontopatije na nivo intraćelijskih enzima u pljuvački
Broj stranica: 91
Broj slika: 1
Broj tabela: 19
Broj grafika: 34
Broj bibliografskih podataka: 216
Ustanova i mesto gde je rad izrađen: Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu
Naučna oblast (UDK): Klinička i eksperimentalna hirurgija
Mentor: prof. dr Radmila Obradović, specijalista parodontologije i oralne medicine, Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

<i>III Ocena i odbrana</i>
Datum prijave teme: 10.04.2015. godine
Broj odluke i datum prihvatanja teme doktorske disertacije: br. 01-5586/3-7 03.06.2015.

Komisija za ocenu naučne zasnovanosti teme i ispunjenosti uslova kandidata: Prof. dr Zlata Brkić , vanredni profesor Medicinskog fakulteta VMA Univerziteta odbrane u Beogradu za užu naučnu oblast Parodontologija i oralna medicina, predsednik; Prof. dr Slobodan Janković , redovni profesor Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu za uže naučne oblasti Farmakologija i Toksikologija i Klinička farmacija, član; Prof. dr Ivanka Zelen , vanredni profesor Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu za užu naučnu oblast Biohemija, član.
Komisija za ocenu i odbranu doktorske disertacije: Prof. dr Zlata Brkić , vanredni profesor Medicinskog fakulteta VMA Univerziteta odbrane u Beogradu za užu naučnu oblast Parodontologija i oralna medicina, predsednik; Prof. dr Slobodan Janković , redovni profesor Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu za uže naučne oblasti Farmakologija i Toksikologija i Klinička farmacija, član; Prof. dr Ivanka Zelen , vanredni profesor Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu za užu naučnu oblast Biohemija, član.
Datum odbrane disertacije:

DOCTORAL DISSERTATION IDENTIFICATION PAGE

<i>I Author</i>
Name and surname: Žana Z. Popović
Date and place of birth: 11.12.1980. Sarajevo, Bosnia and Hercegovina
Current employment: Periodontal and Oral Medicine Specialist

<i>II Doctoral Dissertation</i>
Title: The influence of aggressive periodontal therapy on the level of intercellular enzymes in saliva
No. of pages: 91
No. of images: 1
No. of tables: 19
No. of graphs: 34
No. of references: 216
Institution and place of work: Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac
Scientific area (UDC): Clinical and Experimental Surgery
Mentor: prof. dr Radmila Obradović, Specialist in Periodontal and Oral Medicine, Faculty of Medicine, University of Niš

<i>III Assessment and defense</i>
Topic submission date: 10.04.2015. year
Decision number and date of acceptance of the doctoral dissertation topic: no. 01-5586/3-7 03.06.2015.

Comission for evaluation of the scientific merit of the topic and the eligibilitz of the candidate: Prof. dr Zlata Brkić , associate professor Medical Faculty VMA University of Defence in Belgrade, for the narrow scientific field Periodontal and Oral Medicine, president; Prof. dr Slobodan Janković , full professor Faculty of Medical Science University of Kragujevac, for the narrow scientific field Pharmacology and Toxicology and Clinical pharmacy, member; Prof. dr Ivanka Zelen , associate professor Faculty of Medical Science University of Kragujevac, for the narrow scientific field Biochemistry, member.
Comission for evaluation and defense of the doctoral dissertation: Prof. dr Zlata Brkić , associate professor Medical Faculty VMA University of Defence in Belgrade, for the narrow scientific field Periodontal and Oral Medicine, president; Prof. dr Slobodan Janković , full professor Faculty of Medical Science University of Kragujevac, for the narrow scientific field Pharmacology and Toxicology and Clinical pharmacy, member; Prof. dr Ivanka Zelen , associate professor Faculty of Medical Science University of Kragujevac, for the narrow scientific field Biochemistry, member.
Date of Dissertation Defense:

Изјава захвалности

Захвалјујем се људима који су заслужни што је овај мој научни рад угледао светлост дана. Свима њима дугујем изузетну захвалност за драгоцене разговоре, примедбе и сугестије.

Посебно поштовање и захвалност дугујем проф. др Ивану Дожићу на драгоцену подршку од почетка израде ове докторске дисертације. Захвална сам му на корисним примедбама и предлозима, на огромној научној и пријатељској подршци током израде овог рада у свим фазама.

Mr sc. pharm Биљани Анђелски – Радичевић са Одељења опште и оралне биохемије Стоматолошког факултета у Београду, дугујем захвалност за помоћ у лабораториским биохемијским анализама.

Велику захвалност дугујем својој менторки проф. др Радмили Обрадовић на непроцењивој подршци, издвојеном времену и уложеном труду, као и на стрпљењу током наше заједничке сарадње.

Веома сам захвална проф. др Злати Бркић као и колегама са Клинике за пародонтологију и оралну медицину Војно медицинске академије у Београду. Њихова помоћ у клиничком и експерименталном делу истраживања била је непроцењива.

Захваљујем се породици на огромном разумевању, стрпљењу и одрицању, на љубави којом су ме надахњивали и бодрили у небројеним данима и ноћима.

Њихово разумевање било је извор за енергију која ми је била потребна током израде докторске дисертације.

Највећу захвалност дугујем родитељима који су веровали у мене, храбрили ме и давали несебичну подршку.

Њима и посвећујем своју докторску дисертацију.

АПСТРАКТ

Агресивна пародонтопатија (АР) је обољење праћено интензивним пропадањем потпорног апарата зуба. Клиничка мерења и радиографски параметри су корисни за дијагностиковање пародонтопатије, али пружају ограничене информације у вези са субклиничким облицима обољења, прогнозом ове болести и проценом ефеката примењене терапије. Циљ ове студије је анализа интраћелијских ензима (AST, ALT, ALP, ACP и њеног коштаног изоензима) и електролита (Са, Р) у пљувачки, између оболелих од АР и испитаника контролне групе (клинички здрав пародонцијум). Такође, циљ је био установити разлике у нивоу интраћелијских ензима и електролита у пљувачки код пацијената оболелих од АР, пре и након спроведене базичне и хируршке терапије.

У истраживање је укључено 65 систематски здравих испитаника, подељених у две студијске групе: контролна група (35 испитаника са клинички здравим пародонцијумом) и експериментална група (30 испитаника са дијагностикованом АР). Активност ензима је анализирана у мешовитој нестимулисаном пљувачки кинетичким методама на спектрофотометру, а изражена је у интернационалним јединицама по литру (*U/l*).

Ниво AST, ALT, ALP, ACP у пљувачки испитаника са АР је био повишен у односу на испитанике са клинички здравим пародонцијумом. У пљувачки пацијената оболелих од АР вредност фосфата је била статистички значајно већа у односу на испитанике са клинички здравим пародонцијумом, док је концентрација калцијума била повећана без статистичке значајности. Након спроведене базичне и хируршке терапије, вредности интраћелијских ензима и електролита у пљувачки испитаника са АР су смањене без статистичке значајности.

На основу добијених резултата може се закључити да су се испитивани интраћелијски ензими и електролити пљувачке показали као добар показатељ активности АР.

Кључне речи: агресивна пародонтопатија, ALP, ALT, AST, ACP, интраћелијски ензими, пљувачка

APSTRAKT

Agresivna parodontopatija (AP) je oboljene praćeno intenzivnim propadanjem potpornog aparata zuba. Klinička merenja i radiografski parametri su korisni za dijagnostikovanje parodontopatije, ali pružaju ogranićene informacije u vezi sa subkliničkim oblicima oboljenja, prognozom ove bolesti i procenom efekata primenjene terapije. Cilj ove studije je analiza intraćelijskih enzima (AST, ALT, ALP, ACP i njenog koštanog izoenzima) i elektrolita (Ca, P) u pljuvaćki, između obolelih od AP i ispitanika kontrolne grupe (klinički zdrav parodontcijum). Takoće, cilj je bio ustanoviti razlike u nivou intraćelijskih enzima i elektrolita u pljuvaćki kod pacijenata obolelih od AP, pre i nakon sprovedene bazićne i hirurške terapije.

U istraživanje je uključeno 65 sistematski zdravih ispitanika, podeljenih u dve studijske grupe: kontrolnu (35 ispitanika sa klinički zdravim parodontcijumom) i eksperimentalnu grupu (30 ispitanika sa dijagnostikovanim AP). Aktivnost enzima je analizirana u mešanoj nestimulisanoj pljuvaćki kinetićkim metodama na spektrofotometru i izražena u mećunarodnim jedinicama po litru (U/l).

Nivo AST, ALT, ALP, ACP u pljuvaćki ispitanik sa AP je bio povišen u odnosu na ispitanike sa kliničkim zdravim parodontijumom. U pljuvaćki pacijenti obolelih od AP vrednost fosfata je bila statistićki znaćajno veća u odnosu na ispitanike sa klinički zdravim parodontcijom, dok je koncentracija kalcijuma bila povećana bez statistićke vaćnosti. Nakon sprovedene bazićne i hirurške terapije, vrednosti intraćelijskih enzima i elektrolita u pljuvaćki ispitanika sa AP su smanjene bez statistićke vaćnosti.

Na osnovu dobijenih rezultata moće se zakljućiti da se ispituju intraćelijski enzimi i elektroliti pljuvaćke pokazali kao dobar pokazatelj aktivnosti AP.

Ključne reći: agresivna parodontopatija, ALP, ALT, AST, ACP, intraćelijski enzimi, pljuvaćka

ABSTRACT:

Aggressive periodontitis (AP) is a disease associated with intense destruction of periodontal tissue. Clinical measurements and radiographic parameters are useful in the diagnosis of periodontitis, but they provide limited information regarding subclinical form of the disease, prognosis and treatment efficacy. The aim of this study is to analyze the intercellular enzymes AST, ALT, ALP, ACP and electrolytes (Ca, P) in the saliva of patients with aggressive periodontitis, before and after therapy.

The study included 65 responders of both genders: 35 healthy subjects (control group) and 30 with aggressive periodontitis. Enzyme activity was measured in mixed non-stimulated saliva using kinetic methods in a spectrophotometer and expressed in international units per litre (U/l).

The activity of enzymes AST, ALT, ALP, ACP was significantly higher in saliva of patients with aggressive periodontitis compared to healthy subjects. Level of phosphates was significantly higher in saliva of patients with aggressive periodontitis compared to healthy subjects, while Ca activity was not significantly different. The activity of enzymes and electrolytes were not significantly different after basic and surgical therapy.

Obtained results indicate that salivary enzymes and electrolytes can be used as biochemical markers to aid in diagnosis of aggressive periodontitis.

Key words: aggressive periodontitis; ALP; ALT; AST; ACP, intracellular enzymes; saliva

САДРЖАЈ

1. УВОД.....	3
1.1. Анатомија пародонцијума.....	3
1.2. Пародонтопатија.....	4
1.3. Врсте пародонтопатије.....	6
1.4. Агресивна пародонтопатија.....	7
1.4.1. Епидемиолошке и демографске карактеристике.....	7
1.4.2. Етиологија и патогенеза.....	8
1.4.3. Дијагноза агресивне пародонтопатије.....	9
1.4.4. Терапија агресивне пародонтопатије.....	10
1.5. Пљувачка - анализа биомаркера код пародонталних обољења.....	11
2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ ИСТРАЖИВАЊА.....	15
2.1. Циљеви спроведеног истраживања су:.....	15
2.2. Радне хипотезе истраживања су:.....	15
3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДОЛОГИЈА.....	16
3.1. Студијске групе и критеријуми укључења и искључења из студије.....	16
3.2. Клиничка испитивања.....	17
3.3. Лабораторијска испитивања.....	20
3.3.1. Узорковање пљувачке код испитаника обе групе.....	20
3.3.2. Одређивање нивоа интраћелијских ензима и електролита у узорцима пљувачке.....	20
3.4. Снага студије и величина узорка.....	21
3.5. Статистичка анализа података.....	21
4. РЕЗУЛТАТИ.....	22
4.1. Дескриптивне карактеристике испитаника.....	22
4.2. Клиничке карактеристике испитаника контролне и експерименталне групе...24	24
4.3. Корелација вредности клиничких параметара у групи пацијената са агресивном пародонтопатијом пре и после терапије.....	25
4.4. Вредности биохемијских параметара у узорцима пљувачке код испитаника контролне и експерименталне групе пре терапије.....	28
4.5. Вредности биохемијских параметара у узорцима пљувачке код испитаника оболелих од агресивне пародонтопатије пре и после терапије.....	31
4.6. Корелација вредности клиничких и биохемијских параметара у групи пацијената са агресивном пародонтопатијом пре терапије.....	34
4.6.1. Корелација вредности GI са анализираним биохемијским параметрима ..34	34
4.6.2. Корелација вредности PI са анализираним биохемијским параметрима ...36	36
4.6.3. Корелација вредности IKG са анализираним биохемијским параметрима38	38

4.6.4.	Корелација вредности NPE са анализираним биохемијским параметрима	40
4.6.5.	Корелација вредности IMN са анализираним биохемијским параметрима	42
4.6.6.	Корелација вредности IZK са анализираним биохемијским параметрима	44
4.7.	Корелација вредности клиничких и биохемијских параметера у групи пацијената са агресивном пародонтопатијом након терапије	46
4.7.1.	Корелација вредности GI са анализираним биохемијским параметрима ..	46
4.7.2.	Корелација вредности PI са анализираним биохемијским параметрима ...	48
4.7.3.	Корелација вредности IKG са анализираним биохемијским параметрима	50
4.7.4.	Корелација вредности NPE са анализираним биохемијским параметрима	52
4.7.5.	Корелација вредности IMN са анализираним биохемијским параметрима	54
4.7.6.	Корелација вредности IZK са анализираним биохемијским параметрима	56
4.8.	Логистичка регресиона анализа разлике посматраних клиничких и биохемијских параметара између здравих испитаника и оболелих од агресивне пародонтопатије	58
5.	ДИСКУСИЈА.....	59
5.1.	Дискусија резултата клиничких истраживања	59
5.2.	Дискусија резултата лабораторијских истраживања	62
6.	ЗАКЉУЧЦИ	69
7.	ЛИТЕРАТУРА.....	70
	ПРИЛОГ 1. ИСТРАЖИВАЧКИ КАРТОН:	84
	ПРИЛОГ 2. Локализована агресивна пародонтопатија	88
	ПРИЛОГ 3. Генерализована агресивна пародонтопатија	90

1. УВОД

Пародонтопатија је инфламаторно обољење потпорног апарата зуба које започиње запаљенским променама у гингиви (гингивитис). Ове промене на гингиви, уз спровођење адекватне оралне хигијене, су реверзибилног карактера. Међутим, ако се запаљенска реакција прошири на дубље слојеве пародонталног ткива долази до разарања потпорног апарата зуба, деструкције везивно-ткивног споја и алвеоларне кости. Ове промене су иреверзибилног карактера.

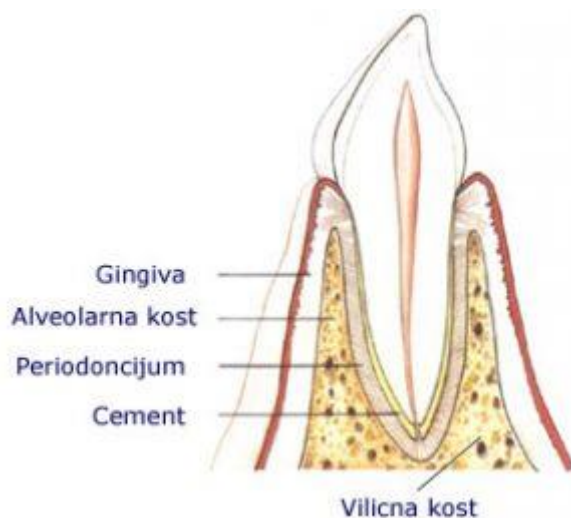
Пародонтопатија је главни узрок губитка зуба код одраслих особа широм света. Према студијама у Европи и САД, преваленца пародонтопатије се креће у распону од 31-76% (1-3). Овај широк опсег у преваленци пародонталне болести се јавља због разлике у демографским карактеристикама и нивоима изложености факторима ризика, али и услед примене различитих протокола пародонтолошких прегледа.

1.1. Анатомија пародонцијума

Пародонцијум је потпорни апарат зуба који окружује зуб (Слика 1.). Састоји се од:

- гингиве;
- периодонцијума;
- цемента корена;
- алвеоларне кости.

Слика 1. Потпорни апарат зуба



Извор: <https://www.dentalcentar.rs/parodontologija>

Гингива је део оралне слузокоже која се припаја за корен зуба и алвеоларну кост. Анатомски се дели на: слободну (маргиналну), интерденталну и припојну гингиву. Слободна гингива представља ивични део гингиве који није припојен за површину зуба. Назива се и маргинална гингива јер чини завршни, ивични део гингиве у коронарном смеру. Обухвата зуб у облику крагне. Између унутрашње површине слободне гингиве и зуба налази се плитак капиларни простор - гингивални сулкус. Из ткива слободне гингиве у гингивални сулкус лучи се течност која се назива гингивална или сулкусна течност. Припојна гингива је део гингиве који је чврсто припојен за подлогу - цемент и

алвеоларну кост. Интердентална папила испуњава простор између два зуба испод контактне тачке.

Елементи периодонцијума су смештени у периодонталном простору који се налази између цемента зуба и алвеоларне кости. Периодонцијум се састоји од бројних влакана, ћелија, нерава, крвних и лимфних судова.

Цемент је минерализовано ткиво које покрива површину анатомског корена зуба. Није инервисан, не садржи крвне и лимфне судове, и не подлеже физиолошкој ресорпцији. Унутрашња површина цемента чврсто је припојена за дентин, док су за његову спољашњу површину припојена периодонтална влакна, која се другим крајем везују за виличну кост учвршћујући зуб у вилици.

Алвеоларну кост (*pars alveolaris*) највећим делом чини спонгиоза, у коју су усађене алвеоларне чашице (*alveole*). Под "правом алвеоларном кости" се подразумева танак слој компакне кости која чини зид алвеоле и у коју су усађени завршеци основних влакана периодонцијума. Потпорна алвеоларна кост је остали део алвеоларне кости (спонгиоза и компакта). Као део пародонцијума, алвеоларна кост чини функционалну целину чија је главна улога дистрибуција и амортизација сила које се стварају при акту жвакања.

1.2. Пародонтопатија

Пародонтопатија је инфламаторно обољење пародонталних ткива. Проузрокована је различитим патогеним микроорганизмима денталног биофилма (денталног плака). Као одговор домаћина на присуство микроорганизама и њихових продуката, долази до имунолошке и инфламаторне реакције у пародонцијуму и деструкције везивног ткива пародонцијума (4).

Главни етиолошки фактор у настанку гингивитиса и пародонталне болести је дентални биофилм. Формира се на површини зуба изнад ивице гингиве (супрагингивални биофилм) или испод ивице гингиве (субгингивални биофилм), на језику, мукозним површинама, али и на не-биолошким површинама као што су импланти, ортодонтски апарати, протезе, зубни испуни.

Дентални биофилм је сложена полимикробна заједница, где микроорганизми чине 70-80% његовог састава. Најбројније су бактерије, а присутне су и гљивице, протозое и вируси. У састав биофилма улазе различите врсте бактерија које припадају роду *Streptococcus*, *Actinomyces*, *Veillonella*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Treponema*, *Neisseria*, *Haemophilus*, *Eubacteria*, *Lactobacterium*, *Campocytophaga*, *Eikenella*, *Leptotrichia*, *Peptostreptococcus*, *Staphylococcus*, и *Propionibacterium*. Сматра се да нису све бактерије у могућности да изазову пародонтално обољење. Светска пародонтолошка радна група 1996. године, прихватила је став да неке бактерије и њихови метаболички продукти могу довести до иницијације и/или прогресије пародонталне болести. Утврђена су три кључна пародонтална патогена микроорганизма *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans* (*A. Actinomycetemcomitans*), *Porphyromonasgingivalis* (*P. gingivalis*), *Bacteroidesforsythus* (*Tannerellaforsythia* (*T. forsythia*)) (5, 6).

Осим микроорганизама, у денталном биофилму се налази матрикс, који чини 20-30% волумена биофилма. У састав матрикса улазе епителне ћелије, макрофаге, леукоцити, бактеријски метаболички производи, органске и неорганске компоненте. Органске компоненте присутне у биофилму су полисахариди (декстран), протеини,

гликопротеини, липиди. Од неорганичких компоненти налазе се фосфати, калцијум, флуориди, натријум, калијум који потичу из пљувачке или сулкусне течности (7-9).

Формирање денталног биофилма пролази кроз неколико фаза. Започиње стварањем зубне пеликле. То је органска наслага на површини зуба, која се састоји од протеина, гликопротеина, угљених хидрата, липида, и других молекула из оралне течности. За биомолекуле пеликле селективно се везују (реверзибилно, иреверзибилно) бактерије оралне флоре које се пасивно транспортују протоком пљувачке или гингивалне течности. Реверзибилна адхезија подразумева слабе, физичко-хемијске интеракције између бактерија и протеина/гликопротеина у пеликли. Иреверзибилна адхезија подразумева интеракцију између специфичних молекула на површини микроорганизама (адхезини) и комплементарних молекула (рецептори) присутни у зубној пеликли. Ове интеракције су врло снажне и делују на малом растојању. Током почетне фазе формирања денталног плака, први колонизатори су грам-позитивне бактерије из рода стрептокока (*Str. mutans*, *Str. Mitis*...) и актинобактерија (*Actinomyces israelii* и *Actinomyces viscosus*). Ове врсте бактерија синтетишу ванћелијске полисахариде (декстран) који доприносе придруживању других врста бактерија и сазревању био филма. Затим долази до секундарне колонизације грам негативних микроорганизама (*P. intermedia*, *P. loescheii*, *Fusobacetriumnucleatum*, *P. gingivalis*) и ова фаза је позната као коагрегација бактерија.

У денталном биофилму је развијена интензивна метаболичка активност при чему се добијају производи који учествују у агонистичким (синергичким) и антагонистичким интеракцијама. У агонистичким интеракцијама *Streptococcus* и *Actinomyces* стварају метаболичке производе, лактат и формиат, које за свој метаболизам користе *Veillonelle*. Такође, *Veillonelle* синтетишу менадион који користе бактеријске врсте *P. gingivalis*, а оне производе изобутират који користе род *Treponema*. Примери антагонистичких реакција у биофилму су бактеријске врсте *S. sanguinis* чији метаболички производ водоник-пероксид смртно делује на *A. Actinomycetemcomitans*. У обрнутој интеракцији *A. Actinomycetemcomitans* лучи бактериоцин који делује на *S. sanguinis*. Такође, метаболички производи и излучени ензими делују на пародонтално ткиво и инхибишу развој и метаболизам ћелија ткива домаћина. Одређене бактеријске врсте производе специфичне ензиме који разлажу основне компоненте ткива домаћина и молекуле међућелијског матрикса. Нпр. *P. gingivalis* производи колагеназу, трипсину-сличан ензим, кератиназу, неураминидазу и фибронектин-разграђујући ензим (10, 8).

На присуство пародонтопатогених бактерија и њихових производа у пародонцијуму, долази до активације урођеног (неспецифичног) и стеченог (специфичног) имунитета. Урођени имунитет представља прву линију одбране, а чине је анатомске и физиолошке баријере, ћелије неспецифичне имуности, активно-фазни протеини, цитокини, интраепителни Б и Т лимфоцити . На месту инфекције, оштећене епителне ћелије луче производе који повећавају пропустљивост капилара и миграцију неутрофила, моноцита, дендритичних ћелија. Поред ћелија урођеног имунитета, у патогенези пародонталних обољења значајну улогу имају и компоненте стечене имуности. Антиген-презентујуће ћелије (дендритичне ћелије, макрофаги, Лангерхансове ћелије...) у себи врше прераду бактеријских антигена. Затим се прерађени антигени везују за главни хистокомпатибилни комплекс (MHS) класе II. Овај комплекс препознају Т лимфоцити који се и сами стимулишу и ослобађају цитокине који делују на друге ћелије (макрофаге, Б лимфоците и друге Т лимфоците) (4, 11, 12).

Осим бактерија денталног биофилма постоје и акцесорни етиолошки фактори у настанку пародонтопатије који утичу на одвијање патолошког процеса у пародонцијуму.

(12, 13). Неки фактори олакшавају формирање и акумулацију биофилма као што су лоша орална хигијена, импактирана храна, трауматска оклузија, зубни каменац, анатомске аномалије ткива усне дупље, лоше навике (бруксизам, пушење). Пушење је један од најзначајнијих фактора ризика у развоју и прогресији пародонталне болести (14, 15). Код пушача се смањује проток крви у гингиви, смањује одбрамбени одговор организма, подстиче продукција инфламаторних медијатора (цитокина). За разлику од локалних фактора, постоје и други фактори који смањују општу отпорност организма и олакшавају деловање бактерија и њихових метаболичких производа и тиме убрзавају инфламаторни процес у пародонцијуму. То су имунолошки поремећаји, ендокрине болести, стрес, лекови који смањују лучење пљувачке, и различите имунодефицијентне болести (AIDS, Са...) (16-18).

Током деведесетих година прошлог века уведен је нови назив у истраживањима "пародонтална медицина". Овај појам први пут уведен од стране *Offenbacher S.* (6) подразумева анализу пародонталних обољења као могућег фактора ризика за системска обољења. Осим тога пародонтална медицина проучава и обрнут утицај системских обољења на пародонталну болест. Научни радови су доказали присуство бактеријских врста оралне флоре ван усне дупље (19) као потенцијалних изазивача системских обољења (20). Ово је из разлога што током пародонтопатије, због упале гингиве и поремећаја баријерних својстава гингивалног епитела, долази до уласка бактерија, бактеријских производа или медијатора запаљења у системску циркулацију. Бројна су истраживања која показују да инфекција пародонталног ткива може утицати на кардиоваскуларни, ендокрини, респираторни и репродуктивни систем (21). Што се тиче кардиоваскуларног система, токсини и инфламаторни медијатори могу да изазову оштећење крвних судова, опструкцију и смањење дотока кисеоника за нормално функционисање срчаног мишића (22). Шећерна болест као метаболички поремећај у многим студијама повезана је са оралним инфекцијама укључујући и пародонтална обољења (23, 24).

1.3. Врсте пародонтопатије

Међународна радионица, организована 2018. године, окупила је научнике и клиничаре из области пародонтологије и сродних области за ревидирање класификационог система за пародонталне болести. На основу прегледа литературе и детаљних анализа резултата, препоручена је следећа класификација пародонтопатија (25):

- I. Некротизирајуће форме периодонталних обољења
 - Некротизирајући гингивитис;
 - Некротизирајући периодонтитис;
 - Некротизирајући стоматитис;
- II. Периодонтитис као манифестација системских обољења
- III. Периодонтитис
 - Стадијум 1: Иницијални периодонтитис;
 - Стадијум 2: Уснапредовали облик периодонтитиса;
 - Стадијум 3: Уснапредовали облик периодонтитиса са могућношћу губитка зуба;
 - Стадијум 4: Уснапредовали облик периодонтитиса са могућношћу губитка свих преосталих зуба.

Нова класификација пародонталних обољења, подстакнута је новембра 2017. године, на светској радионици о класификацији болести и стања пародонталног и перимплантатног ткива, организованој од стране Америчке академије за пародонтологију и Европске федерације пародонтолога (26).

1.4. Агресивна пародонтопатија

Агресивна пародонтопатија (АР) је обољење са агресивном деструкцијом потпорног апарата зуба. Током 20. века дошло је до низа промена у терминологији назива овог обољења. Обољење пародонцијума, карактеристично за млађе особе, које брзо напредује и доводи до губитка зуба добија назив "јувенилна пародонтопатија" (27). На светској радионици научника из области пародонтологије, 1989. године је предложено да због ране појаве обољења добије назив "рана-пародонтопатија" („*early onset periodontitis*”). Међутим, овај назив је био много широк јер би обухватао сва пародонтална обољења која би се јавила код деце. На научном скупу 1999. године је одлучено да старост као време почетка болести не сме да буде критеријум за дефинисање овог обољења. Из тог разлога, назив "рана пародонтопатија" замењен је новим називом "агресивна пародонтопатија".

АР најчешће настаје у млађем узрасту, али се деструктивни процеси у пародонталном ткиву могу јавити у било ком животном добу. Специфичне клиничке форме су локализована АР (LAP) и генерализована АР (GAR). LAP је обољење које се јавља од периода почетка пубертета па до 25.-30. године живота. Деструкција пародонталног ткива започиње у пределу првих молара и секутића, а са старењем организма може да захвати и пародонцијум суседних зуба (прилог 1.). GAR је најтежи облик свих пародонталних болести. Јавља се код пацијената пре 30. године живота, али може да се јави и код старијих. Поред првих молара и секутића захвата пародонтално ткиво још најмање три стална зуба, (прилог 2.). (25, 28, 29).

Прилог 1. Локализована агресивна пародонтопатија.

Прилог 2. Генерализована агресивна пародонтопатија.

1.4.1. Епидемиолошке и демографске карактеристике

АР се ређе јавља у глобалној популацији у односу на хроничну пародонтопатију. Глобална преваленца АР је варијабилна. Највећа преваленца је у Афричкој популацији (1-5%), следе Азија (0,2-1.0%), Јужна Америка (0,3-2.0%) и Северна Америка (0,1-0,2%) (30). Преваленца АР у Европској популацији варира између 0,1% код адолесцената до 0,2% код одраслих особа (31). Епидемиолошке студије показују да је АР значајан здравствени проблем и да је најчешће заступљена у Афричкој популацији, а најмање у Европи и Северној Америци. Демографске варијабле, као што су раса/етничка припадност, утичу и на преваленцу оболелих од АР и међу половима. Највећа преваленца је утврђена код мушких испитаника црне расе (3,81%) у односу на женску популацију (1,99%), док је у осталим етничким групама преваленца била већа код женских испитаника (30). Пол може бити демографски фактор који интерферира са другим факторима и мора се узети у обзир током истраживања ове болести (13).

Раније студије су нагласиле важност превенције, ране дијагнозе и раног третмана пародонталне болести код деце и адолесцената (32). Неколико студија је показало да код деце, дијагностикована и лечена АР у примарној дентицији, нема клиничких симптома у сталној дентицији (33, 34). У индустријским земљама, је показано да LAP делује на млечну дентицију у деце између 5-11 година са учесталостју од 0,9-4,5% (35). Слично као и код одраслих, преваленца АР се разликује у зависности од демографских

карактеристика. Код деце Северноамериканаца преваленца AP је до 1% и мања је у односу на преваленцу код деце Афроамериканаца (2,9%). Међутим, преваленца AP у овом узрасту је много мања у односу на појаву хроничне пародонтопатије код деце, која је много чешће заступљена (24%) (36).

1.4.2. Етиологија и патогенеза

AP се карактерише брзим и тешким разарањем пародонталног ткива. У етиологији овог обољења кључну улогу имају вирулентни фактори микроорганизама денталног биофилма уз присуство фактора ризика и генетске предиспозиције (37, 38).

Фактори ризика који су укључени у развоју AP су разноврсни. То су пушење дувана (ремети однос између домаћина и бактерија и ограничава успешност лечења), орална хигијена (иако количина микробиолошких наслага на зубима није у складу са степеном оштећења пародонталног ткива), стрес (психолошки стрес је важан покретач реактивације херпес вируса код имунокомпетентних особа), системске болести (шећерна болест, гојазност) које модификују инфламаторне реакције и мењају ток AP (39, 40).

Генетска предиспозиција има значајну улогу у развоју AP. Код осетљивих особа, присуство специфичних пародонталних патогена, заједно са једним или више фактора ризика, доприноси раном почетку болести, а може довести и до теже и/или генерализоване болести. С друге стране, особе које су генетски предиспониране, немају или врло мало имају вирулентних пародонталних патогена и недостају други фактори ризика, могу развити локализован облик AP (28).

Бактерије денталног плака имају значајну улогу у етиологији AP, иако је утврђено да количина микробиолошких наслага на зубима није у сразмери са степеном оштећења ткива пародонцијума (41). Коришћењем молекуларних метода утврђен је разноврстан и сложен микробиолошки састав денталног биофилма код испитаника са пародонтопатијом, али су у етиологији овог обољења кључна три бактеријска патогена *A. Actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *T. forsythia* (5, 6). Међутим, средином деведесетих година прошлог века, доказано је доминантно присуство бактеријске врсте *A. Actinomycetemcomitans* у пародонталним лезијама AP (42). *A. Actinomycetemcomitans* је анаеробни грам-негативни кокобацил који има више серотипова, од којих су серотипови *a, b, c* најчешће присутни у усној дупљи (43, 44). Један специфичан клон б (*JP2* клон) предоминантно се повезује са испитаницима који оболевају од AP (45, 46). Бактерија *A. Actinomycetemcomitans* лучи ензиме (колагеназе, арилсулфатазу, протеазе...) који врше директна оштећења пародонталних ткива. Поред продукције ензима поседује бројне факторе вируленције (леукотоксин, цитолетални токсин истезања, липополисахариде) преко којих делује на упалне процесе пародонталног ткива и супримира имунолошки одговор организма.

Колонизацијом бактерија у субгингивалном делу, покрећу се удружени механизми урођеног и стеченог имунитета. Ћелије урођеног имунитета, моноцити, неутрофили, дендритичне ћелије, представљају основне елементе у инфламаторном одговору гингиве. Међутим, даљим продором бактерија и њихових продуката долази до активације лимфоцита и лучења инфламаторних медијатора. Ови медијатори изазивају деструкцију везивног ткива, губитак припојног епитела, продубљивање пародонталног џепа. Излагањем бактеријама, активирани ткивне макрофаге и дендритичне ћелије секретују цитокине и хемокине који подстичу долазак и активацију Б и Т ћелија на месту инфламације у пародонталном ткиву. Активирани Б лимфоцити продукују специфична антитела, посебно *IgG*, који делују против *A. Actinomycetemcomitans*. Такође након

активације Т лимфоцита, помоћничке Т ћелије (*engl. T-helper; Th*), пролиферишу и развијају се у функционалне субпопулације *Th1, Th2* и *Th17*. *A. Actinomycetemcomitans* иницира сложену интеракцију *Th1, Th2* лимфоцита током прогресије болести (47-50). Као крајњи ефекат је активирање остеокласта и деструкција алвеоларне кости, под утицајем цитокина. Међу њима су најзначајнији фактор некрозе тумора- α (*TNF- α*), интерлеукини (*IL-1, IL-6, IL-17*) и лиганд рецептор активације нуклерног фактора капа-б (*RANKL*). Међутим још увек је нејасно да ли *A. Actinomycetemcomitans* може стимулирати остеокластогенезу и/или инхибирати остеобластогенезу (50-52).

Такође је доказано да херпес-вируси, укључујући Епштајн-Баров вирус (*eng. Epstein-Barr*) и цитомегаловирус, могу угрозити одбрану домаћина, чиме могу повећати агресивност парадонтопатогених бактерија и на тај начин допринети етиологији АР (53).

1.4.3. Дијагноза агресивне пародонтопатије

Имајући у виду брзу прогресију болести са великим оштећењима пародонталног ткива, неопходно је да пародонтолог на време дијагностикује и предложи терапију за оболеле са АР. Међутим, АР се често не може на време дијагностиковати због почетних минималних лезија пародонталног ткива. Сва епидемиолошка и клиничка истраживања су углавном указала на почетни стадијум у време дијагностике, али на основу деструкције пародонталних ткива, сматра се да је болест ипак почела неколико година пре успостављене дијагнозе.

Према критеријумима које је поставила Америчка академија за пародонтологију, 1999. године, дијагноза АР се врши на основу података из медицинске историје пацијента, клиничког прегледа и радиографске анализе (54). Према овом извештају кључни критеријуми за дијагностику АР су:

- рано доба почетка болести;
- брз губитак припојног епитела и деструкција кости;
- пацијенти су клинички здрави, изузев присутне пародонтопатије;
- болест се јавља у оквиру породице;
- тежина оштећења ткива пародонцијума није сразмерна количини микробних наслага;
- повећан број бактерија *A. Actinomycetemcomitans*, а у неким популацијама и *P. gingivalis*;
- присутна је абнормалност функције фагоцита;
- повећана производња простагландина E_2 и *IL-1 β* .

Подаци из породичне анамнезе указују на рани губитак зуба код родитеља или непосредних крвних сродника пацијента. Поред анамнезе, помоћу скрининг тестова треба утврдити и присуство системских фактора. То се пре свега мисли на одређена системска обољења (шећерна болест, хематолошки поремећаји) и уколико су присутна треба потражити стручну медицинску консултацију. Такође, треба утврдити постојање и других фактора ризика, као што су пушење, стрес.... Поред, предходно утврђених чињеница, потребно је урадити и комплетан клинички преглед усне дупље који обухвата и преглед пародонталних ткива. Пародонтолог мора да утврди постојање инфламације гингиве, сондира пародонталне џепове, укаже на присуство гнојног ексудата у пародонталном џепу, одреди ниво припојног епитела, докаже присуство или одсуство бола, улцерација, количине плака и зубног каменца (55-57). Ови подаци, заједно са радиолошком анализом су од изузетне важности за успостављање дијагнозе АР. На основу радиолошког прегледа пацијента процењује се ниво ресорпције алвеоларне кости. У раној фази развоја АР, пародонталне лезије показују вертикални губитак

алвеоларне кости на апроксималним површинама молара. Такође су и секутићи често захваћени, иако је губитак кости хоризонталан, јер је алвеоларна кост тања него на апроксималним површинама молара. Алвеоларни коштани дефекти су код АР обично слични на десној и левој страни уста. Међутим, постоје одступања од овог типичног образаца. На пример, неки пацијенти са АР могу имати значајан губитак кости око секутића, а само умерени губитак кости око молара, док други испитаници могу имати промене само око молара са мало или без промена око секутића. У прогресивним случајевима АР, губитак кости може бити генерализован (54, 58).

Међутим све ове дијагностичке методе нам говоре о обољењу тек када су јасни клинички симптоми. У том моменту болест је већ значајно унапредовала. Зато научници улажу велике напоре да се новим дијагностичким методама омогући рано откривање АР. Дијагностички тестови би имали два задатка: да се препознају здраве и оболеле особе и да резултати ових тестова буду корисни за праћење одговора на терапију и идентификацију места ризика.

Током последње две деценије, пажња је усмерена ка испитивању оралних течности као алтернативном дијагностичком приступу. Дуго година су се за лабораторијска испитивања користили крв и њени деривати. Међутим, и друге биолошке течности се данас користе у дијагностици разних обољења. Анализа биомаркера пљувачке нуди низ предности. Прикупљање узорака пљувачке је једноставна, брза, неинвазивна метода која не захтева велику мануелну спретност. Пљувачка нам обезбеђује различите дијагностичке информације. Знање о нивоу специфичних маркера пљувачке клиничарима помаже у одређивању присуства како локалних тако и системских обољења (59, 60).

1.4.4. Терапија агресивне пародонтопатије

АР је инфективно обољење и њена терапија је донекле слична терапији хроничне пародонтопатије. Међутим, знатна количина губитка кости код млађих пацијената утиче на често коришћење агресивнијег приступа у терапији, како би се зауставило даље уништавање пародонталног ткива. Клиничке анализе заједно са радиолошким анализама су од највеће важности за правилно планирање терапије, успешност терапије и за едукацију пацијената.

Мотивација пацијената у погледу добре оралне хигијене је предуслов за успешну пародонталну терапију. Са друге стране, лекар или квалификовани помоћници морају обучити и мотивисати пацијента за одржавање боље оралне хигијене (61).

Почетна терапија код пацијената са АР је усмерена против бактеријских колонија у пародонталним џеповима. Механичко уклањање биофилма и каменца, се не разликује између лечења пацијената са АР у односу на лечење оболелих од хроничне пародонтопатије. Међутим, клинички одговор на не-хируршку терапију је много мање документован код оболелих од АР у односу на хроничну пародонтопатију. Ово се јавља из разлога ниске преваленце АР а то отежава већа клиничка испитивања (57).

Међутим комбинацијом, механичког уклањања денталног плака и калкулуса уз додатно дозирање одговарајућих антибиотика, могуће је трајно потискивање патогена код оболелих од АР. Лекови се бирају на основу резултата микробиолошке анализе. Често су у употреби системски антибиотици попут тетрациклина, метронидазола, комбинације метронидазола и амоксицилина, клиндамицина и азитромицина, као додатак у лечењу АР (29, 57).

Два до три месеца након завршетка терапије, укључујући додатну терапију антибиотицима, успех терапије се клинички поново процењује и прати присуство патогена помоћу микробиолошке анализе. Да би се избегло или значајно смањило ризик од рецидива или прогресије обољења, одржавање ефикасне терапије је од суштинског значаја за пацијенте са АР. У неким радовима је успостављен и индивидуални програм пародонталне терапије у зависности од броја пародонталних џепова, и других фактора ризика (пушење, генетски фактори, системске болести) (62).

Истраживања су доказала да се ефикасно смањење дубине пародонталних џепова и елиминација патогена може вршити комбинацијом примене антибиотика и оперативним захватом. Модификована операција по Видману у комбинацији са тетрациклинама је ефикасна у смањењу дубине пародонталних џепова и елиминацији микроба (57, 63). Такође је корисна и системска примена, амоксицилина и метронидазола, уз хируршки захват модификованом Видмановом операцијом (57, 64). Ова истраживања су утврдила да је лечење АР, комбинацијом антибиотика са оперативним захватом, ефикасније него када се примени само хируршки захват.

1.5. Пљувачка - анализа биомаркера код пародонталних обољења

Развојем нових технологија, пљувачка се све више анализира као биолошки материјал који се може прикупљати на једноставан, безболан и сигуран начин. У бројним студијама су испитивани биомаркери у пљувачки код оралних и системских обољења, као и концентрација појединих лекова и психоактивних супстанци (59, 60, 65-68).

Пљувачка је секрет који луче пљувачне жлезде. Главне пљувачне жлезде, паротидна, субмандибуларна, сублингвална луче преко 90% укупне пљувачке, док остатак излучују мале мукозне жлезде (лабијалне, букалне, лингвалне, палатиналне). Пљувачка се састоји углавном од воде (94-99%), али су присутне и друге органске и неорганске компоненте. Од органских компоненти, пљувачка садржи протеине, гликопротеине, липиде, угљене хидрате, не-протеинске компоненте (уреа, мокраћна киселина, аминокиселине, кретинин), витамине, хормоне... Неорганске компоненте пљувачке су натријум, калијум, калцијум, флуориди, магнезијум, фосфати, бикарбонати, тиоцијанти... Осим састојака из пљувачних жлезда, пљувачка садржи и састојке из гингивалне течности, серумске компоненте, назалне и бронхијалне секрете, микроорганизме и њихове продукте, остатке хране, леукоците, десквамиране епителне ћелије и друге елементе.

Биохемијски састав пљувачке се мења у зависности од протока пљувачке, циркардијалног ритма, врсте пљувачне жлезде која је лучи, врсте стимуланса, исхране, старости, начина сакупљања итд. (65, 68, 69).

У зависности од механизма лучења пљувачке, она може бити нестимулисана и стимулисана. У усној дупљи, зуби и слузокожа су у сталном контакту са нестимулисаним пљувачком која представља мешавину секрета великих и малих пљувачних жлезда. За разлику од нестимулисане, стимулисана пљувачка се лучи као последица надражаја (жвакањем парафина, употребом лимунске киселине или киселих капи на језику). Нестимулисана пљувачка се чешће користи у дијагностици, јер стимулацијом пљувачке може доћи до промене њеног биохемијског састава (68, 70).

Пљувачка има улогу у одржавању оралне хомеостазе. Она одржава влажном оралну слузокожу и штити је од деловања биолошких, механичких и хемијских фактора. Посебну улогу имају гликопротеини муцини, током мастикације, формирања болуса, гутања, говора. С обзиром да је течност, у пљувачки се растварају честице хране и

обезбеђује се контакт са густативним рецепторима па пљувачка посредно учествује у преносу чула укуса. Ензими пљувачке (амилаза, липаза) разлажу честице хране и олакшавају њихово уклањање из усне дупље. Пљувачка има и пуферску улогу, јер садржи пуферске системе као што су фосфати и бикарбонати, помоћу којих се штите тврда зубна ткива и слузокожа од деловања киселих продуката. Пљувачка има такође антибактеријску, антивирусну и антифунгицидну улогу захваљујући садржају различитих антимикробних протеина и антитела (71-73).

Развојем нових технологија, пљувачка се све више анализира као биолошки материјал за доказивање различитих биомаркера (74).

За анализу биомаркера чешће се користи крвни серум или плазма. Међутим поступак узимања узорка крви је скуп, проблематичан, и физички наметљив. За разлику од крви, узимање узорка пљувачке је брзо, једноставно, јефтино и неинвазивно и зато су његове предности:

- узимање узорка пљувачке није захтевно, погодно је и за кућну употребу (без потребе за медицинским особљем), док је за узимање узорка крви потребно обучено особље;
- поступак узимања пљувачке је неинвазиван и безболан, јер нема потребе за коришћењем игала за сакупљање узорка, што је и угодније за пацијента (посебно за децу и старије особе);
- узимање узорка пљувачке је сигурнији начин, јер се избегава ризик од повреде и инфекције;
- пљувачка се лако транспортује и складишти, не згрушава се и захтева мање манипулације од крви;
- поступак је економичан јер се пљувачка лако скупља, складишти и испоручује, што смањује укупне трошкове за пацијенте и за пружаоце здравствених услуга (65).

Напретком технолошког развоја последњих година порасло је интересовање за маркере патолошког процеса у пародонцијуму, који се могу доказати у пљувачки (75-79). У истраживањима су често анализирани протеини пљувачке током овог патолошког процеса. Одређивање нивоа имуноглобулина (Ig) у пљувачки је значајно за постављање дијагнозе и повећање успешности лечења овог обољења. Висока концентрација IgA, IgG, IgM је доказана у пљувачки оболелих од пародонтопатије (80), док се њихов ниво знатно смањује након спроведене терапије (81). Други протеини пљувачке могу се сматрати потенцијалним биомаркерима код оболелих од пародонтопатије. Смањена концентрација муцина (82) и лизозима у пљувачки (83), повећава могућност колонизације пародонтопатогених бактерија и акумулацију плака, што повећава ризик за настанак обољења пародонцијума. *Groenink J.* и сар. (84) су доказали високу концентрацију лактоферина у пљувачки оболелих од пародонтопатије у односу на здраве пацијенте. Насупрот лактоферину, концентрација фибронектина је смањена у пљувачки током пародонтопатије. Фибронектин блокира адхезине пародонтопатогених микроорганизама и редукује њихову адхеренцу за ткива (85). Муцини као што је мукусни гликопротеин-2 (MG2) делују на агрегацију и адхеренцију бактерија *A. Actinomycetemcomitans* (82). Хистатини неутралишу липополисахариде у мембрани Г-бактерија и инхибирају бактеријске ензиме који су укључени у деструкцију пародонцијума (86).

Током инфламације меког ткива пародонцијума, ослобађају се цитокини, простагландини (76), ензими (еластазе, катепсини, лизозими, β - глукуронидазе,

матриксне металлопротеиназе) из епителних ћелија и везивно-ткивних фибробласта, макрофага, полиморфонуклеара (87).

Цитокине производе епителне ћелије, фибробласти, фагоцити (макрофаге), имуне ћелије (лимфоцити) (88). Од свих цитокина, издвојили су се *IL-1*, *IL-6* и *TNF- α* који имају важну улогу у инфламаторном процесу у пародонцијуму (89, 90). У хроничној пародонтопатији, *IL-1* је повећан у пљувачки оболелих од пародонтопатије (91, 92) и у корелацији је са прогресијом обољења (93, 94) и клиничким параметрима пародонтопатије (91). Такође је повећан ниво *IL-6* у пљувачки код оболелих од пародонтопатије у односу на здраве испитанике (95, 96). *TNF- α* је важан медијатор инфламаторне реакције током патогенезе хроничне пародонтопатије (97) и показује значајне промене након не-хируршке пародонталне терапије (98). Међутим, његов ниво у пљувачки није у корелацији са клиничким параметрима током прогресије пародонтопатије (99). Поред цитокина ослобађају се и простагландини, деривати арахидонске киселине. Кључни медијатор у току деструкције ткива у пародонталном обољењу је простагландин E2 који врши вазодилатацију и повећава пропустљивост капилара што изазива клиничке знаке, црвенило и едем (100).

У пљувачки се могу доказати и бројни ензими као показатељи патолошког процеса у пародонцијуму. Бактерије и друге ћелије излучују специфичне ензиме, протеиназе које су одговорне за разградњу протеина везивно-ткивног матрикса (74). Посебно се издваја фамилија матриксних металлопротеиназа (ММП) које деградирају протеине ванћелијског матрикса и базалне мембране. Између осталих, ММП-8 познат као колагенза-2, учествује у разградњи колагених влакана пародонцијума. Ниво ММП-8 и ММП-9 у пљувачки је повећан код оболелих од пародонтопатије у односу на здраве пацијенте (101, 102). Редукција нивоа ММП-8 је доказана након нехируршке пародонталне терапије, сугеришући на њену улогу у патогенези обољења пародонцијума (98). У пљувачки су доказани и интраћелијски ензими, значајни за метаболичке процесе у ћелијама. Аспарат аминотрансфераза (AST) је цитоплазматски ензим који се током активне фазе пародонталног обољења, ослобађа у сулкусну течност и пљувачку (103). Са прогресијом обољења повећава се ниво AST у пљувачки (104, 105). Поред AST, и лактат дехидрогеназа (LDH), алкална фосфатаза (ALP), аланин аминотрансфераза (ALT), кисела фосфатаза (ACP) су маркери разградње ћелија и запаљења и евидентна је повезаност ових ензима у пљувачки са пародонтопатијом (105, 106).

Даљим напредовањем деструктивних процеса у пародонцијуму долази до продубљивања пародонталних цепова, губитка клиничког припоја и деструкције кости. У пљувачки су доказани различити биомаркери повезани са модулацијом коштаног ткива, као што су ALP, остеокалцин, остеонектин, карбокситерминални телопептидколагена тип 1 (86, 107). Биолошка функција ALP је у минерализацији кости (108) и његова концентрација је повећана у пљувачки особа са AP. Претпоставка је да се ово дешава као последица брзог пропадања алвеоларне кости и оштећења ћелијских мембрана остеобласта и фибробласта. У разумевању остеоимунологије допринела су и три нова члана фамилије *TNF- α* , а то су лиганд рецептор активације нуклерног фактора капа-б (RANKL), рецептор активације нуклеарног фактора капа-б (RANK) и остеопротегерин (109). Ниво остеопротегерина у пљувачки био је у корелацији са стањем ткива у пародонтопатији, али му је концентрација смањена након спроведене терапије (78). Ови налази указују да остеопротегерин заједно са маркерима деградације везивно-ткивних структура може да укаже на предвидљивост пародонталне болести (79).

У последње време, научна истраживања све већу улогу дају оксидативном стресу у патогенези пародонтопатије и оралних карцинома. Улоге слободних радикала у настанку обољења усне дупље још увек нису у потпуности расветљене, али су доказани бројни метаболити липидне пероксидације, разградње ДНК и протеина у пљувачки (110). Крајњи производ липидне пероксидације је малондиалдехид (MDA). Већина студија је уочила висок ниво MDA у пљувачки оболелих од пародонтопатије у односу на здраве пацијенте (111-113). *Baltacioglu E.* и сар. (112) су утврдили да нема разлике у нивоу MDA у пљувачки између пацијената са AP и хроничном пародонтопатијом. Након пародонталног третмана ниво MDA је смањен (114, 115). Најзначајнији биомаркер степена оксидативног оштећења ДНК је 8-хидроксидезоксигуанозин (8-OhdG). ELISA тестом је утврђена већа концентрација 8- OhdG у пљувачки пацијената са пародонтопатијом у односу на контролну групу, али се концентрација значајно смањила након одговарајуће терапије (116, 117). У каснијем истраживању, *Takane M.* и сар. (118) су описали да постоје и разлике у нивоу 8- OhdG у пљувачки пацијанта са AP и здравих испитаника.

У заштити оралних ткива од штетног деловања слободних радикала значајну улогу имају антиоксиданти. У пљувачки су присутни неензимски и ензимски антиоксиданти. Различите студије су контрадикторне у својим извештајима о повезаности између пародонталног статуса и ензимских антиоксиданата. *Trivedi S.* и сар. (119) су описали да је активност супероксид дизмутазе, каталазе и глутатион пероксидазе у пљувачки пацијената са пародонтопатијом у негативној корелацији са клиничким параметрима. Друге студије указују на смањење активности ових ензима у пљувачки (120, 119), за разлику од неких истраживања (121) која указују на њихову повећану активност, а смањену активност неензимских антиоксиданата у пљувачки.

Локална пародонтална инфекција може да изазове и системски одговор у организму. Утврђен је повећан ниво системских инфламаторних маркера, укључујући Ц-реактивни протеин (CRP), леукоците, глобулине, *IL-6* (122,123), прокалцитонин (124) код испитаника са AP. Системски маркер CRP се ослобађа током акутне инфламаторне реакције. Синтетише се у јетри, активацијом цитокина (*TNF- α* , *IL-1*) пореклом из локалне и/или системске инфламације. CRP се циркулацијом транспортује у пљувачку преко гингивалне течности или пљувачних жлезда. Неке студије су доказале висок ниво CRP повезан са хроничном и агресивном пародонтопатијом (125, 126). Подаци указују да је повећана концентрација и других инфламаторних маркера (леукоцити, неутрофили, лимфоцити, тромбоцити) у крви пацијената оболелих од AP, а смањена концентрација серумских протеина (укупни протеини, албумини, глобулини) (127). Такође је доказано значајно повећање IgG антитела у серуму оболелих од хроничне и агресивне пародонтопатије као реакција на присуство *P. gingivalis* (128).

2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ ИСТРАЖИВАЊА

2.1. Циљеви спроведеног истраживања су:

Установити разлике у нивоу интраћелијских ензима (AST, ALT, ALP, ACP и њеног коштаног изоензима) и електролита (Са, Р) у пљувачки, између оболелих од агресивне пародонтопатије и испитаника контролне групе (клинички здрав пародонцијум).

Установити разлике у нивоу интраћелијских ензима (AST, ALT, ALP, ACP и њеног коштаног изоензима) и електролита (Са, Р) у пљувачки код пацијената оболелих од агресивне пародонтопатије, пре и након спроведене базичне и хируршке терапије.

Корелација наведених биохемијских параметара са клиничким параметрима стања пародонцијума (индекс меких наслага, индекс чврстих наслага, гингивални индекс, дубина пародонталног џепа, индекс крварења, ниво припојног епитела) унутар групе пацијената са агресивном пародонтопатијом, пре и након спроведене базичне и хируршке терапије.

2.2. Радне хипотезе истраживања су:

Ниво интраћелијских ензима AST, ALT, ALP, ACP у пљувачки је повећан у особа са агресивном пародонтопатијом у односу на ниво истих ензима у особа са здравим пародонцијумом.

Ниво интраћелијских ензима AST, ALT, ALP, ACP у пљувачки особа са агресивном пародонтопатијом је смањен након завршене пародонталне терапије.

Постоји позитивна корелација наведених биохемијских параметара са клиничким параметрима стања пародонцијума код пацијената са агресивном пародонтопатијом пре и након спроведене пародонталне терапије.

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДОЛОГИЈА

Сprovedено истраживање је клиничко-лабораторијско испитивање у коме је одређиван ниво интраћелијских ензима (AST, ALT, ALP, ACP и њеног коштаног изоензима) и електролита (Са и Р) у нестимулисаној мешовитој пљувачки испитаника.

Истраживачки поступак је обухватио:

- узимање анамнестичких података и клинички преглед пародонталних ткива;
- узимање узорак пљувачке и лабораторијске анализе испитиваних маркера;
- базичну и хируршку терапију оболелог пародонцијума.

Клиничким прегледом се утврђивало стање потпорних ткива зуба, применом прецизно дефинисаних клиничких параметара. Лабораторијски део истраживачког поступка је подразумевао одређивање нивоа интраћелијских ензима (AST, ALT, ALP, ACP и њеног коштаног изоензима) и електролита (Са и Р) у узорцима пљувачке свих испитаника на почетку истраживања, као и након базичне и хируршке терапије код пацијената оболелих од AP.

Клиничко испитивање је спроведено на Клиници за пародонтологију и оралну медицину Војно медицинске академије у Београду, а лабораторијске анализе су урађене у Лабораторији за биохемију и хематологију ОЈ Институтски предмети Стоматолошког факултета у Београду.

Студија је одобрена од стране Етичког комитета Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу.

3.1. *Студијске групе и критеријуми укључења и искључења из студије*

По пријему испитаника, узета је детаљна општа анамнеза.

Критеријуми искључења из студије су били:

- постојање било ког системског обољења;
- употреба лекова који могу утуцати на стање пародонцијума;
- конзумација алкохола
- трудноћа, лактација, менструални циклус.

Затим се приступило стоматолошком прегледу уз посебан осврт на преглед пародонталних ткива. Критеријуми искључења из студије су били:

- друге форме пародонтопатије, осим AP као и постојање било ког другог оралног обољења;
- лоша орална хигијена.

Након испуњења критеријума за укључивање у истраживање сви испитаници су били јасно информисани о протоколу и процедурама истраживања и дали су свој писмени пристанак.

У истраживање је укључено 65 системски здравих испитаника, подељених у две студијске групе:

- **контролна група:** 35 испитаника са клинички здравим пародонцијумом;
- **експериментална група:** 30 испитаника са дијагностикованом AP.

Критеријуми за дијагнозу клинички здравог пародонцијума су били:

- дубина сондирања мања од (или једнака) 3мм и ниво припојног епитела 0мм ;

- крварење на сондирање гингиве је било присутно на мање од 10%, укупно прегледаних површина зуба;
- одсуство инфламације гингиве;
- присуство више од 20 зуба (не рачунајући треће моларе).

Експерименталну групу испитаника су чинили пацијенти код којих је била присутна пуна клиничка слика АР на основу критеријума америчке Академије за пародонтологију (25). Код свих пацијената су постојали знаци пуне егзацербације ове болести.

За постављање дијагнозе АР поступило се по следећем налазу:

- присутна инфламација гингиве;
- дубина сондирања већа од 3мм, вредност нивоа припојног епитела већа од 0мм;
- патолошким процесом захваћена најмање три стална зуба, осим секутића и првих молара;
- присуство више од 20 зуба (не рачунајући треће моларе).

3.2. Клиничка испитивања

Анамнестички подаци и налази клиничких мерења испитаника су бележени у истраживачке картоне. Као анамнестички подаци у овом истраживању узети су: старост испитаника, пол и стручна спрема, као и то да ли је испитаник пушач или није.

Од клиничких параметара, који су релевантни за настанак, развој и прогнозу инфламаторних обољења пародонцијума, нотирано је постојање:

- обољења и аномалија покривача језика;
- мукогингивалних аномалија:
 - коронарни припоји френулама доње усне;
 - коронарни припоји френулама горње усне;
 - коронарни припоји језика;
 - коронарни припоји латералних плика;
 - инсуфицијентна припојна гингива;
 - плитак вестибулум уста;
- ортодонтских аномалија:
 - поремећај међувеличних односа;
 - поремећај положаја зуба.

Клиничка процена стања пародонталних ткива изведена је на свим присутним зубима, изузев трећих молара. За евалуацију стања пародонцијума мерени су следећи клинички параметари:

- дубина сондирања (DS);
- ниво припојног епитела (NPE);
- плак индекс (PI);
- гингивални индекс (GI);
- индекс меких наслага (IMN);
- индекс чврстих наслага (IZK);
- индекс крварења гингиве (IKG).

Клиничка мерења су обављена у 6 тачака око зуба (буко-мезијално, буко-медијално, буко-дистално, оро-мезијално, оро-медијално и оро-дистално), а у случају PI и GI у 4 тачке (буко-мезијално, буко-дистално, буко-медијално и оро-медијално) на свим присутним зубима, искључујући треће моларе. Мерења су извршена применом градуисане пародонталне сонде (*PeriodontSexCp 11*).

DS је растојање од ивице гингиве до дна сулкуса, гингивалног цепа или пародонталног цепа. Мерење је вршено пародонталном градуисаном сондом. Вредности мерења су изражене у милиметрима. Средња вредност DS за сваку особу, добијена је сабирањем измерених вредности и дељењем збира са бројем прегледаних зуба и бројем прегледаних површина.

NPE је растојање од глеђно-цементне границе до дна пародонталног цепа. Мерење овог параметра вршено је пародонталном градуисаном сондом. Вредности мерења су изражене у милиметрима. Средња вредност NPE за сваку особу добијена је сабирањем измерених вредности и дељењем збира са бројем прегледаних зуба и бројем прегледаних површина.

PI (*Silness- Loe*) је количина денталног биофилма у гингивалној трећини крунице зуба или у сулкусу, гингивалном цепа или пародонталном цепа. Количина плака је испитана стоматолошком сондом и изражена је у бодовима на следећи начин:

0 - одсуство биофилма у гингивалној трећини крунице.

1 - танак слој денталног биофилма, који се налазио у пределу ивице гингиве и на околној гингивалној трећини површине крунице зуба, клинички се није уочавао, а откривао се повлачењем врха сонде преко овог региона.

2 - умерена, визуелно уочљива количина биофилма, локализована на ивици гингиве и на површини зуба у њеном суседству као и/или мале количине денталног биофилма у гингивалном сулкусу, односно цепа.

3 - велика количина денталног биофилма који је покривао ивицу гингиве и околну површину зуба, али је њиме потпуно испуњен био и гингивални сулкус, односно гингивални или пародонтални цеп.

Израчунавање просечне вредности PI је вршено сабирањем појединачних вредности индекса, затим дељењем збира са бројем прегледаних површина (четири) и поделом са бројем прегледаних зуба.

GI (*Silness- Loe*) је стање гингиве изражено у бодовима на следећи начин:

0 (здрава гингива) – постојање чврсте и бледоружичасте гингиве са ситнозрнастом површином и папилом у интерденталном простору.

1 (блага инфламација) – црвенија ивица гингиве него нормално са присутним минималним отоком, одсуство крварења на благо провокацију пародонталном сондом.

2 (умерена инфламација) – црвена боја гингиве, изражени едем слободне гингиве и интерденталних папила, позитивно крварење на сондирање пародонталном сондом.

3 (јака инфламација) – постојање јарко црвене или ливидне боје гингиве, јако увећане слободне гингиве и папиле, на папилама могуће постојање улцерација, крварење гингиве при најмањој провокацији.

Просечна вредност GI за испитивану особу се добија сабирањем измерених вредности (бодова) на прегледаним површинама зуба, затим дељењем добијеног збира са четири и поделом добијене вредности са бројем присутних зуба. Добијени резултати су се тумачили на следећи начин:

- блага инфламација 0,1-1;
- умерена инфламација 1,1-2;
- инфламација великог интезитета 2,1-3.

• Индекс наслага (*Green- Vermilion*)

За утврђивање IMN и IZK прегледане су површине круница 6 репрезентативних зуба.

16 (B)	11 (B)		26 (B)
46 (O)		31 (B)	36 (O)

Помоћу стоматолошке сонде и стоматолошког огледалца анализиран је колики је део површине крунице зуба прекривен меким и чврстим наслагама и у зависности од тога, сваком зубу је додељен одређен број бодова:

Бодови	Индекс меких наслага	Индекс чврстих наслага
0	нема меких наслага	нема чврстих наслага
1	меке насlage прекривају до 1/3 површине зуба (гингивална трећина)	зубни каменац прекрива мање од 1/3 гингивалне површине зуба
2	меке насlage покривају од 1/3 до 2/3 површине зуба	зубни каменац прекрива мање од 2/3 површине зуба и/или су местимично присутни субгингивални конкременти у коронарном делу корена зуба
3	меке насlage покривају више од 2/3 површине зуба	зубни каменац прекрива више од 2/3 површине зуба или субгингивални конкременти у виду крагне покривају цео корен зуба

Израчунавање просечних вредности IMN и IZK за особу се добија сабирањем добијених појединачних вредности за прегледане зубе и поделом збира са бројем прегледаних зуба.

• IKG (*Muhlemann-Sonengl*) је прецизан и поуздан параметар за процену степена инфламације гингиве. Изводи се сондирањем гингивалног сулкуса свих присутних зуба тупом пародонталном сондом. Сондира се прво дистални, а затим и мезијални део гингивалног сулкуса, од базе папиле до њеног врха. Бодовање је извршено на следећи начин:

- 0 – нема крварења након сондирања;
- 1 – након сондирања присутно је тачкасто крварење;
- 2 – након сондирања присутно је линијско крварење, дуж ивице гингиве;
- 3 – непосредно након сондирања гингивални сулкус се пуни крвљу ;
- 4 – након сондирања, крв се прелива ван сулкуса и из интерденталног простора.

Просечне вредности IKG особе се добија сабирањем добијених бодова а затим дељењем збира са бројем прегледаних зуба и дељењем резултата са два.

Након клиничког прегледа, код испитаника обе групе, спроведена је мотивација и обука о правилном одржавању оралне хигијене.

Код испитаника експерименталне групе (пацијенти оболели од агресивне пародонтопатије) је спроведена базична/каузална терапија пародонтопатије: уклањање меких наслага четкицама и пастом *Vantal* (Галеника), уклањање чврстих наслага супрагингивално (зубни каменац) ултразвучним апаратом (*Kavo, Sonicflex 2000 N*, Немачка), уклањање субгингивалних наслага и обрада површине корена зуба специјалним киретама (*Gracey, Kohler*, Аустрија). Слободан садржај пародонталног џепа је одстрањен испирањем хлорхексидин-диглуконатом (0.12%).

Након каузалне терапије, у условима када је постигнуто смиривање клинички видљивих знакова инфламације, код пацијената са АР је извршена хируршка интервенција. Код свих пацијената оболелих од АР примењен је исти хируршки захват – Модификована Видманова режањ операција.

Вредности клиничких мерења испитаника су бележени у истраживачки картон (у прилогу). Ове вредности су уписане током прве посете, пре почетка терапије и на контролном прегледу, осам недеља (два месеца) од спроведене базичне и хируршке терапије.

Клинички преглед, одређивање клиничких параметара као и терапију свих пацијената укључених у истраживање је спровео исти пародонтолог.

3.3. Лабораторијска испитивања

3.3.1. Узорковање пљувачке код испитаника обе групе

Код пацијената контролне и експерименталне групе, узорак пљувачке за биохемијску анализу узет је у току прве посете. Осам недеља, након спроведене базичне и хируршке терапије, узети су узорци пљувачке само од испитаника експерименталне групе. Узорци су узети у преподневним часовима у исто време. Пацијентима је саветовано да не узимају храну или течност, као ни гуму за жвакање, пре узимања узорака.

Узимање узорака мешовите нестимулисане пљувачке вршено је помоћу специјалних епрувета "Salivete" (Sarstedt, Немачка). У овим епруветама се налазио покретни перфорирани пластични уметак. У уметку се налазио памучни или полиестарски уложак који се стављао испод језика пацијента у трајању 2-3 минута. Када се памучни уложак натопио пљувачком враћао се у пластични перфорирани уметак, а епрувета се затварала запушачем. Центрифуговање узорака пљувачке вршило се у трајању од 10 до 20 минута на 3000-5000 обрт/мин. На овај начин пљувачка се ослободила муцина и осталих материја које би могле да ометају аналитички поступак. Епрувете са узорцима пљувачке одлагане су у замрзивач на -80°C до почетка анализе.

3.3.2. Одређивање нивоа интраћелијских ензима и електролита у узорцима пљувачке

Лабораторијско испитивање се састојало из одређивања нивоа интраћелијских ензима, AST, ALT, ALP, АСР и њеног коштаног изоензима, као и електролита калцијума и фосфата у нестимулисаној мешовитој пљувачки пацијената експерименталне и контролне групе.

Активност ензима је анализирана кинетичким методама на спектрофотометру (*Secoman Basic*, Француска), према препорукама Интернационалне федерације за клиничку хемију (енгл. *International Federation for Clinical Chemistry; IFCC*). За спектрофотометријске анализе коришћени су фабрички реагенси произвођача *Human* (Немачка). Активност ензима у пљувачки је изражена у интернационалним јединицама (U/L).

Концентрација калцијума и фосфата у нестимулисаној пљувачки је одређена колориметријском методом, са комерцијалним реагенсима произвођача *Human* (Немачка).

Лабораторијске анализе су рађене у Лабораторији за биохемију и хематологију, Стоматолошког факултета у Београду.

3.4. *Снага студије и величина узорка*

Код израчунавања величине узорка руководило се дизајном истраживања, карактеристикама основног скупа из којег се узорак формира као и примарним циљем истраживања. Ови захтеви обухваћени су: варијабилитетом резултујућег обележја (ALT, AST, ALP), идентификацијом истраживачког циља (разлика у вредностима посматраних ензима између болесних и здравих пре терапије), одређивањем величине ефекта и дизајном студије (да ли су питању поновљена мерења или не).

На основу пилот студије изведене на 15 здравих и 15 оболелих пацијената добијене су разлике у вредностима AST, ALT и ALP, најмања разлика уочена је у вредностима AST, тако да су вредности овог параметра служили за одређивање потребне величине узорка. На основу разлике у вредностима AST између здравих и болесних пре терапије и вредности $\alpha=0,05$ и $\beta=0,2$ ($\alpha=0,05$ представља ниво значајности, а $\beta=0,2$ показатељ је статистичке моћи теста), израчуната је потребна величина узорка кога би чинило 35 пацијената оболелих од агресивне пародонтопатије и 30 здравих испитаника.

3.5. *Статистичка анализа података*

У циљу извођења неопходних статистичких тестирања, коришћен је статистички програмски пакет *SPSS for Windows* (24.0).

На почетку истраживања све варијабле описане су класичним дескриптивним методама статистике. Овде посматране нумеричке варијабле описане су класичним мерама централне тенденције и мерама варијабилитета: аритметичком средином, медијаном, стандардном девијацијом, минималном и максималном вредношћу.

Атрибутивне варијабле описане су расподелом учесталости њихових категорија. Приказ добијених резултата дат је табеларно и графички.

За поређење атрибутивних обележја посматрања између анализираних група испитаника, коришћен је Пирсонов χ^2 тест (таблице контингенције).

Избор тестова за анализу нумеричких обележја посматрања зависио је од природе њихове расподеле која је испитивана коришћењем Когломоров-Смирнов-ог теста. За тестирање разлике између испитаника у посматраним групама, код непараметарских података коришћен је *Mann Whitney U* тест а код параметарских т-тест за независне узорке. За поређење вредности посматраних клиничких и биохемијских параметара пре и после терапије коришћени су *Wilcoxon-ov* тест и тест за везане узорке.

Повезаност клиничких и биохемијских параметара испитивана је *Спирман-овим* коефицијентом корелације.

Логистичком регресионом анализом издвајани су фактори разлике између испитаника са здравим пародонцијумом и пацијената оболелих од агресивне пародонтопатије.

Гранична вредност за прихватање хипотезе о постојању разлике између тестираних група у анализираним варијаблама постављена је на $p < 0.05$.

4. РЕЗУЛТАТИ

4.1. *Дескриптивне карактеристике испитаника*

Сprovedено истраживање је обухватило две студијске групе (контролна и експериментална) са укупно 65 испитаника. Основни дескриптивни подаци испитаника контролне и експерименталне групе су приказани у табели 1.

У контролној групије било укључено 35 испитаника са клинички здравим пародонцијумом, просечне старости $27,06 \pm 3,72$ година. Од укупног броја испитаника, 12 испитаника је било мушког пола (34,3%), а 23 испитаника женског пола (65,7%) (график 1.).

У експерименталној групи је било 30 испитаника са дијагностикованом AP, просечне старости $42,30 \pm 7,69$ година. У испитиваној групи било је 18 мушког (60,0%) и 12 особа женског пола (40%) (график 1.).

Међугрупном анализом је утврђено да су испитаници мушког пола статистички значајно више заступљени у групи оболелих од AP уодносу на контролну групу ($p=0.038$) (график 1.). Просечан број година се статистички значајно разликовао између група, јер су испитаници у експерименталној групи били старији у односу на испитанике у контролној групи ($p=0.000$) (график 2.).

Табела 1. Дескриптивне карактеристике испитаника обе студијске групе

Посматране карактеристике		Здрав пародонцијум	Агресивна Пародонтопатија	Значајност
Број испитаника (n)		35	30	
Године старости ($X \pm SD$ (Med, min-max))		27.06 ± 3.72 (26; 22-38)	42.30 ± 7.69 (40; 30-57)	$p=0.000^*$
Пол n (%)	мушкарци	12 (34,3%)	18 (60,0%)	$p=0.038^*$
	Жене	23 (65,7%)	12 (40,0%)	
Пушење n (%)	Да	5 (14,3%)	15 (50,0%)	$p=0.002^*$
	Не	30 (85,7%)	15 (50,0%)	

* - p вредност < 0.05

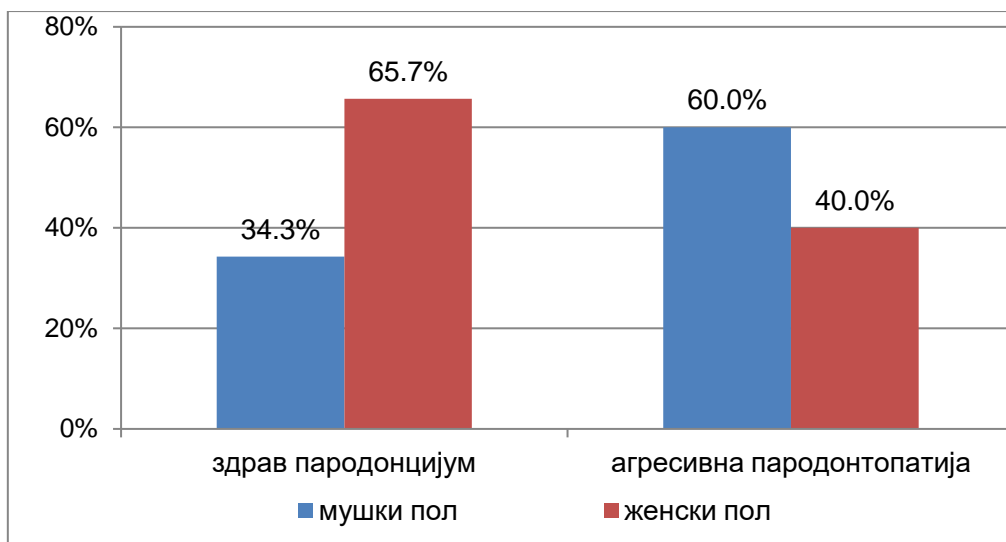


График 1. Дистрибуција испитаника према полу у контролној и експерименталној групи

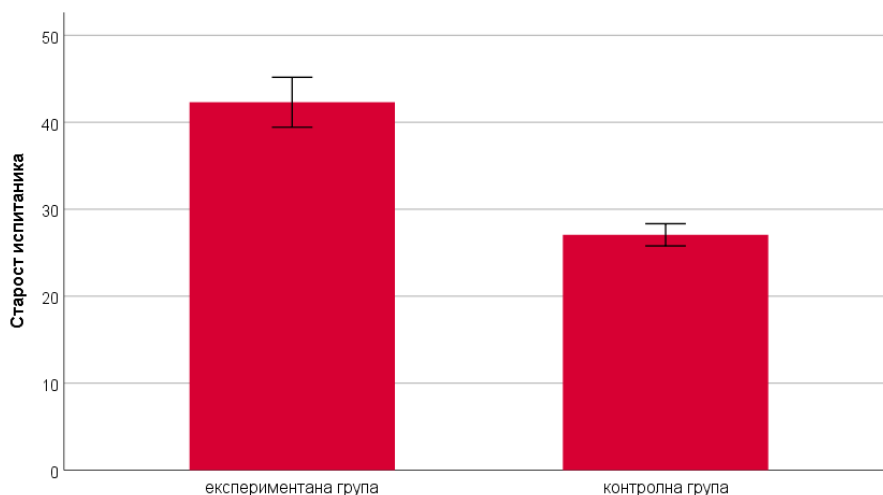


График 2. Дистрибуција испитаника према годинама старости у контролној и експерименталној групи

Подаци о пушачким навикама су преузети из историја болести и били су познати за све испитанике. У експерименталној групи је било подједнако присуство и пушача и непушача (по 50%). У контролној групи 14,3% (5/35) су пушачи, а 85,7% (30/35) су били непушачи (график 3). Између анализираних група испитаника, уочена је значајна разлика у заступљености пушача и непушача. У групи испитаника са АР било је статистички значајно више пушача у односу на контролну групу ($p=0.002$).

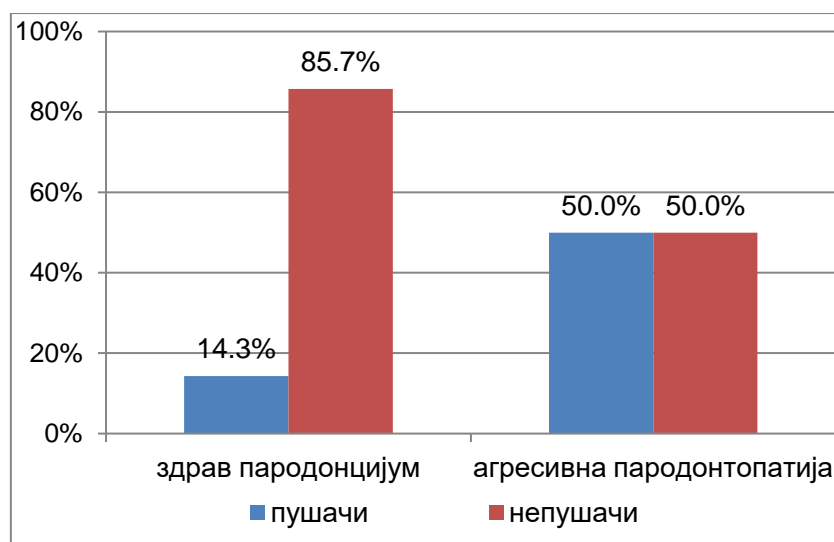


График 3. Дистрибуција испитаника према пушачким навикама у контролној и експерименталној групи

4.2. Клиничке карактеристике испитаника контролне и експерименталне групе

У оквиру клиничког прегледа посматрали смо постојање мукогингивалних аномалија као и других фактора који су битни за ток и настанак пародонтопатије. У овој студији је установљена заступљеност инсуфицијентне припојне гингиве код 30% пацијената (9/30) оболелих од АР, док је поремећен положај зуба био присутан у нешто већем проценту (43.3%) (13/30). У групи пацијената оболелих од АР ниједан испитаник није имао аномалију или обољење слузокоже језика (табела 2).

Табела 2. Учесталост мукогингивалних и ортодонтских аномалија у групи пацијената оболелих од агресивне пародонтопатије

Посматране карактеристике		Добијене вредности n (%)
Коронарни припој френулума горње усне	Не	30 (100%)
Коронарни припој френулума доње усне	Не	28 (93,3%)
	Да	2 (6,7%)
Коронарни припој језика	Не	30 (100%)
Коронарни припој латералних плика	Не	27 (90,0%)
	Да	3 (10,0%)
Инсуфицијентна припојна гингива	Не	21 (70,0%)
	Да	9 (30,0%)
Плитак вестибулум уста	Не	21 (70,0%)
	Да	9 (30,0%)
Поремећај положаја зуба	Не	17 (56,7%)
	Да	13 (43,3%)
Поремећени међувилнични односи	Не	26 (86,7%)
	Да	4 (13,3%)

У циљу евалуације стања ткива пародонцијума праћени су клинички параметри: GI (гингивални индекс), PI (плак индекс), IKG (индекс крварења гингиве), NPE (ниво припојног епитела), IMN (индекс меких наслага) и IZK (индекс зубног каменца), испитаника контролне и експерименталне групе пре терапије. Преглед ткива пародонцијума код свих испитаника обавио је истраживач-пародонтолог. Измерене вредности клиничких параметара бележене су у истраживачки картон. Вредности су изражене као средња вредност ± стандардна девијација и интервал поверења (табела 3).

Табела 3. Вредности клиничких параметара код испитаника контролне и експерименталне групе пре терапије

Клинички параметри $X \pm SD (Med, min-max)$	Здрав пародонцијум	Агресивна пародонтопатија	Значајнос т
Гингивални индекс	0,13±0,16 (0; 0-0,5)	1,66±0,65 (2,0; 0,25-2,5)	^a p=0,000*
Плак индекс	0	1,69±0,71 (2,0; 0,25-2,71)	^a p=0,000*
Индекс крварења гингиве	0	1,47±0,66 (1,5; 0,25-2,14)	^a p=0,000*
Ниво припојног епитела	0	5,05±1,08 (5,0; 3,8-6,95)	^a p=0,000*
Индекс меких наслага	0	1,40±0,61 (1,5; 0,25-2,20)	^a p=0,001*
Индекс зубног каменца	0	0,02±0,71 (0; 0-0,25)	^a p=0,001*

*статистички значајна разлика; ^aMannWhitneytest

У контролној групи испитаника, потпорни апарат зуба је био здрав, што је био и критеријум за укључивање у ово истраживање.

На почетку истраживања, пре спроведене пародонталне терапије, у групи испитаника са AP, средње вредности клиничких параметара су износиле за PI=1,69±0,71, IKG=1,47±0,66, NPE=5,05±1,08, IMN=1,40±0,61, IZK=0,02±0,71, GI=1,66±0,65. Упоредивањем средњих вредности међу групама, потврђене су статистички значајно веће вредности клиничких параметара код оболелих са AP у односу на групу испитаника са здравим пародонцијумом (p=0.000;p=0.001) (табела 3).

4.3. Корелација вредности клиничких параметара у групи пацијената са агресивном пародонтопатијом пре и после терапије

Код испитаника са AP, два месеца након примењене терапије (базичне и хуруршке), поново је урађен клинички преглед пародонцијума. Измерене вредности клиничких параметара су бележене у истраживачки картон. Преглед ткива пародонцијума код свих испитаника обавио је исти истраживач-пародонтолог. Вредности клиничких параметара су изражене као средња вредност ± стандардна девијација и интервал поверења (табела 4.).

Табела 4. Вредности клиничких параметарау групи пацијената са агресивном пародонтопатијом пре и после терапије

Клинички параметри	Агресивна пародонтопатија		Значајност
	Пре терапије	После терапије	
$X \pm SD$ (Med, min-max)			
GI	1,66±0,65 (2,0; 0,25-2,5)	0,82±0,56 (0,94; 0-1,75)	^ap=0,000*
PI	1,69±0,71 (2,0; 0,25-2,71)	0,97±0,51 (1,0; 0,25-2,0)	^ap=0,000*
IKG	1,47±0,66 (1,5; 0,25-2,14)	0,66±0,39 (0,79; 0-1,20)	^ap=0,000*
NPE	5,05±1,08 (5,0; 3,8-6,95)	4,08±0,98 (4,0; 2,8-5,9)	^ap=0,000*
IMN	1,40±0,61 (1,5; 0,25-2,20)	0,59±0,36 (0,68; 0-1,0)	^ap=0,000*
IZK	0,02±0,71 (0; 0-0,25)	0,10±0,14 (0; 0-0,50)	^ap=0,000*

*статистички значајна разлика; ^aWhilcoxon-ovtest

После обраде добијених резултата, установљена је статистички значајна корелација између средњих вредности клиничких параметара, пре и после терапије оболелих од AP. Дошло је до статистички значајног смањења њихових вредности ($p=0.000$; табела 4.), односно побољшање стања ткива пародонцијума. Након спроведене терапије, утврђено је смањење средњих вредности GI (график 4.), PI (график 5.), IKG (график 6.), NPE (график 7.), IZK (график 8.) и IMN (график 9.).

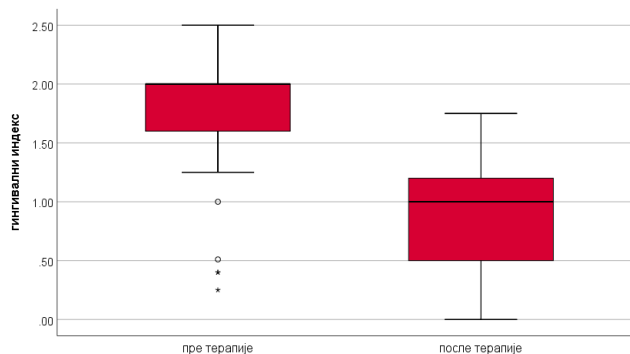


График 4. Вредности гингивалног индекса оболелих од AP, пре и после терапије

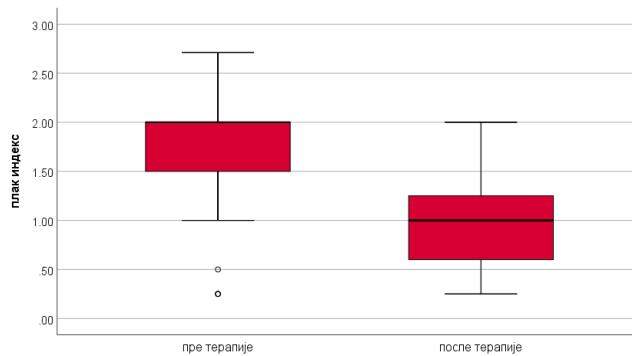


График 5. Вредности плак индекса оболелих од АР, пре и после терапије

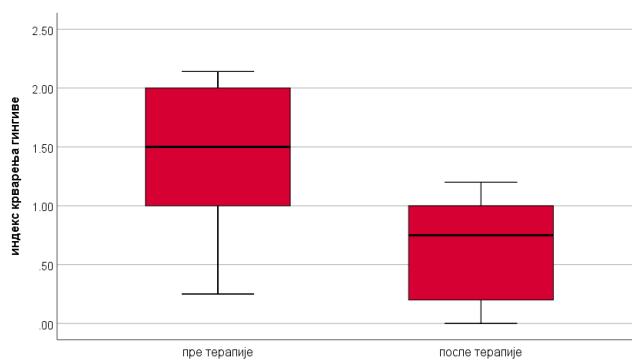


График 6. Вредности индекса крварења гингиве оболелих од АР, пре и после терапије

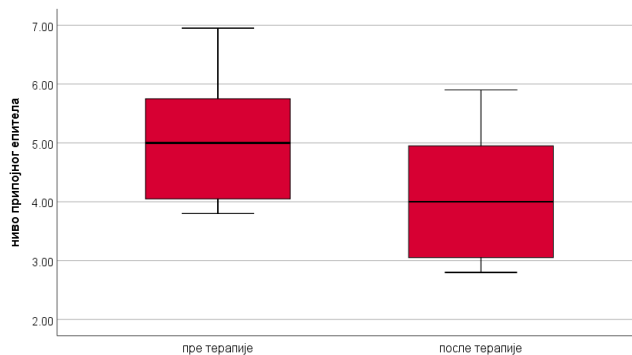


График 7. Вредности нивоа припојног епитела оболелих од АР, пре и после терапије

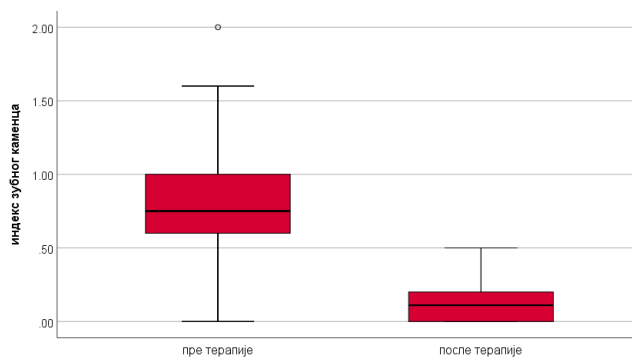


График 8. Вредности индекса зубног каменца оболелих од АР, пре и после терапије

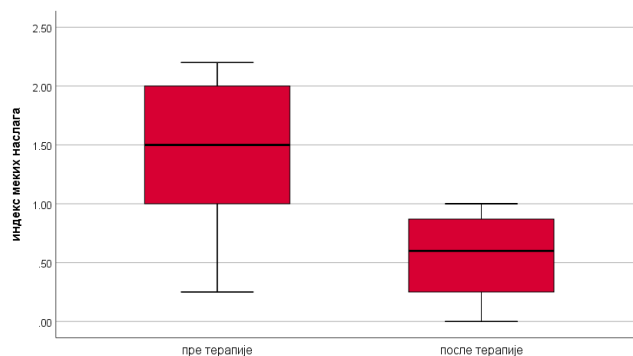


График 9. Вредности индекса меких наслага оболелих од АР, пре и после терапије

4.4. Вредности биохемијских параметара у узорцима пљувачке код испитаника контролне и експерименталне групе пре терапије

На почетку истраживања, код испитаника контролне и експерименталне групе, мерене су концентрације калцијума и фосфата као и активност интраћелијских ензима (AST, ALT, ALP, АСР и њеног коштаног изоензима) у узорцима пљувачке. Вредности биохемијских параметара у пљувачки сумиране су у табели 5. Све вредности су приказане као средња вредност \pm стандардна девијација и интервал поверења.

Табела 5. Вредности биохемијских параметара у пљувачки испитаника контролне и експерименталне групе пре терапије

Биохемијски параметри	Студијскегрупе		Значајност
	Здрав пародонцијум	Агресивна пародонтопатија	
$X \pm SD$ (Med, min-max)			
AST (U/L)	29.2 \pm 32.67 (16,0; 1-166)	28.18 \pm 25,16 (17,59; 1-98)	^a p=0,808
ALT (U/L)	2.40 \pm 2.51 (1,0; 1-13)	5.48 \pm 5.14 (3,8; 1-23)	^a p=0.000*
ALP (U/L)	18.31 \pm 12.39 (13,0; 5-52)	31.13 \pm 37.79 (18,36; 7,59-178)	^a p=0.070
Ca(mmol/L)	2.25 \pm 0.69 (2,15; 1,4-4,69)	2.80 \pm 1.97 (2,075; 0,66-10,31)	^a p=0.536
P(mmol/L)	3.87 \pm 1.31 (3,89; 1,73-8,52)	4.43 \pm 1.92 (4,31; 1,75-9,46)	^b p=0.001*
АСР(U/L)	15.62 \pm 8.52 (13,06;2-36,78)	17.53 \pm 14.77 (14,58; 2,54-80,97)	^a p=0.927
АСР изоензим (U/L)	6.42 \pm 4.02 (5,0; 0,89-15,33)	6.65 \pm 7.26 (5,8; 0,99-31,38)	^a p=0.734

*статистички значајна разлика; ^aMannWhitneyтест; ^bт-тест

Добијени резултати указују да се активност интраћелијских ензима у нестимулисаног пљувачки испитаника са АР разликовала од активности истих ензима у пљувачки испитаника контролне групе (Табела 5.). Забележена је снижена вредност АСТ код испитаника са АР пре терапије (28.18 \pm 25,16 U/L) у односу на испитанике контролне групе (29.2 \pm 32.67U/L), али без статистичке значајности (График 10.).

За разлику од AST, ниво ALT у узорцима пљувачке испитаника експерименталне групе ($5.48 \pm 5.14 \text{U/L}$) је статистички значајно виши у односу на испитанике са здравим пародонцијумом ($2.40 \pm 2.51 \text{U/L}$) ($p=0.000$) (График 11.).

Средње вредности активности ензима ALP ($31.13 \pm 37.79 \text{U/L}$), АСР ($17.53 \pm 14.77 \text{U/L}$), и коштаног изоензима АСР ($6.65 \pm 7.26 \text{U/L}$) у узорцима пљувачке испитаника експерименталне групе су биле веће у односу на испитанике контролне групе ($18.31 \pm 12.39 \text{U/L}$; $15.62 \pm 8.52 \text{U/L}$; $6.42 \pm 4.02 \text{U/L}$). Међутим, поређењем средњих вредности испитиваних ензима у узорцима пљувачке није утврђена статистички значајна разлика, међу групама (Графикони 12, 13, 14).

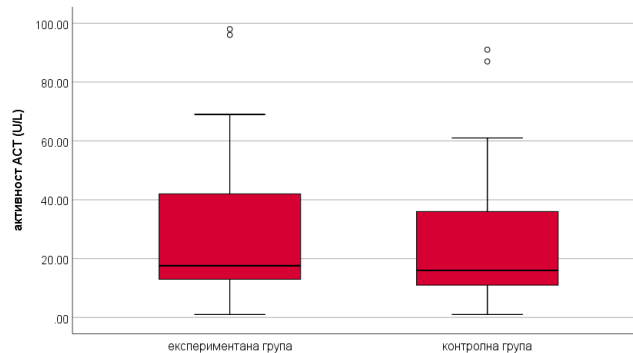


График 10. Вредности AST у пљувачки испитаника контролне и екперименталне групе пре терапије

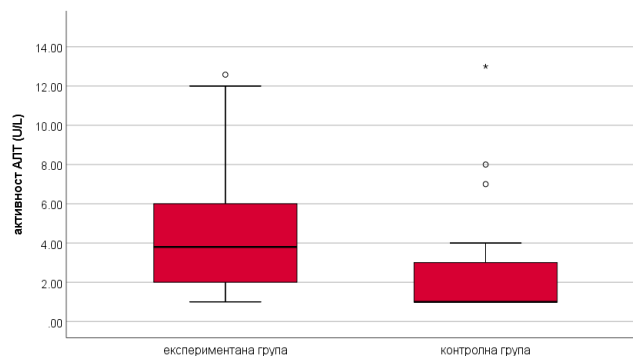


График11. Вредности ALT у пљувачки испитаника контролне и екперименталне групе пре терапије

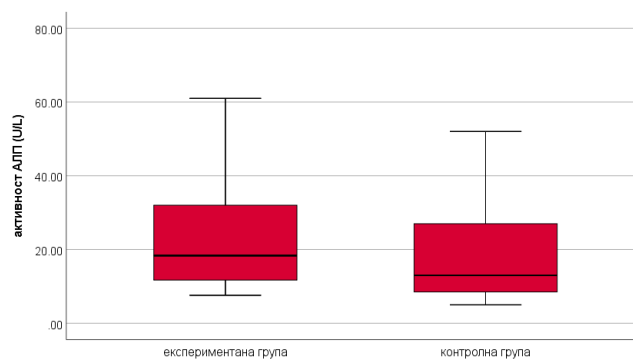


График 12. Вредности ALP у пљувачки испитаника контролне и екперименталне групе пре терапије

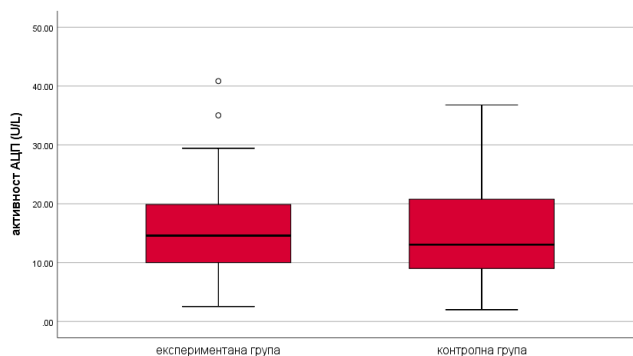


График 13. Вредности АСАТ у пљувачки испитаника контролне и екперименталне групе пре терапије

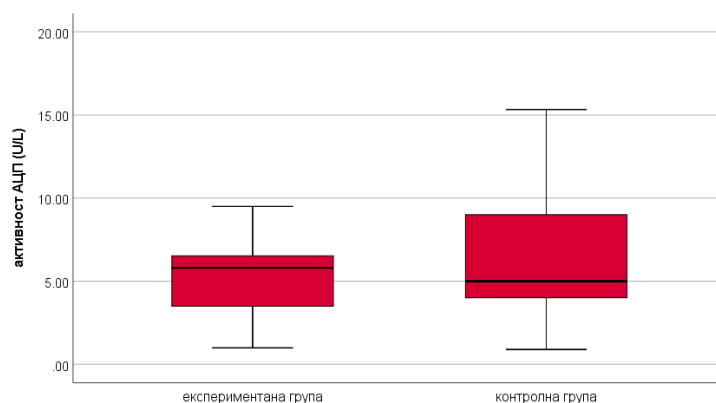


График 14. Вредности коштаног изоензима АСАТ у пљувачки испитаника контролне и екперименталне групе пре терапије

Средња вредност концентрације калцијума у пљувачки пацијената експерименталне групе пре терапије износила је 2.80 ± 1.97 , а код испитаника контролне групе 2.25 ± 0.69 (График 15). Поређењем добијених концентрација калцијума у узорцима пљувачке између група, није утврђена статистички значајна разлика (Табела 5.).

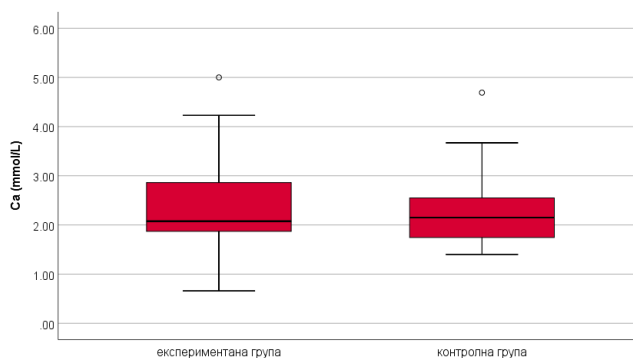


График 15. Концентрације калцијума у пљувачки испитаника контролне и екперименталне групе пре терапије

Средња вредност концентрације фосфата у узорцима пљувачке у експерименталној групи пре терапије износила је 4.43 ± 1.92 , а код испитаника контролне групе је износила 3.87 ± 1.31 (Табела 5., График 16.). Поређењем средњих вредности

концентрације фосфата у узорцима пљувачке између испитиваних група, добијена је статистички значајно већа вредност код пацијената са АР у односу на вредност код испитаника са здравим пародонцијумом ($p=0.001$).

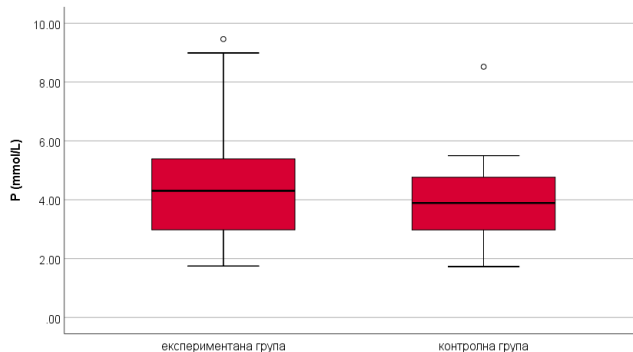


График 16. Концентрације фосфата у пљувачки испитаника контролне и екперименталне групе пре терапије

4.5. Вредности биохемијских параметара у узорцима пљувачке код испитаника оболелих од агресивне пародонтопатије пре и после терапије

Код испитаника оболелих од АР, након осам недеља од примењене базичне и хируршке терапије, мерене су концентрације калцијума и фосфата као и активност интраћелијских ензима (AST, ALT, АСР, АЛР) у узорцима пљувачке. Вредности испитиваних биохемијских параметара сумиране су у Табели 6. Вредности су изражене као средња вредност \pm стандардна девијација и интервал поверења.

Табела 6. Вредности биохемијских параметара у пљувачки код пацијената са агресивном пародонтопатијом пре и након терапије

Биохемијски параметри	Агресивна пародонтопатија		Значајност
	Пре терапије	Након терапије	
<i>AST</i> (U/L)	28,18 \pm 25,16 (17,59; 1-98)	26,57 \pm 23,10 (16,99; 1,74-96)	^a $p=0,845$
<i>ALT</i> (U/L)	5,48 \pm 5,14 (3,8; 1-23)	5,45 \pm 6,75 (4,0; 1-29)	^a $p=0,442$
<i>ALP</i> (U/L)	31,13 \pm 37,79 (18,36; 7,59-178)	17,61 \pm 11,38 (16,98; 3,53-61,0)	^a $p=0,100$
<i>Ca</i> (mmol/L)	2,80 \pm 1,97 (2,075; 0,66-10,31)	2,98 \pm 2,67 (2,13; 0,74-15,48)	^a $p=0,643$
<i>P</i> (mmol/L)	4,43 \pm 1,92 (4,31; 1,75-9,46)	3,87 \pm 1,42 (3,90; 0,17-7,04)	^b $p=0,158$
<i>ACP</i> (U/L)	17,53 \pm 14,77 (14,58; 2,54-80,97)	15,44 \pm 16,08 (11,45; 1,15-87)	^a $p=0,309$

*статистички значајна разлика; ^aWhilcoxon-ов тест; ^bт-тест за везане узорке

У пљувачки пацијената са АР пре терапије, средња вредност активности ензима AST, ALT, АСР, АЛР у пљувачки је била већа у односу на њихове вредности након спроведене терапије. Може се констатовати да је након терапије у пљувачки пацијената са АР забележен пад средњих вредности свих испитиваних ензима, али без статистичке значајности. Тако је средња вредност активности *AST* у узорцима пљувачке износила 28.18 \pm 25.16U/L пре терапије, а 26.57 \pm 23.10U/L након терапије (График 17.). Минимална

разлика у средњим вредностима је забележена код активности ALT пре ($5.48 \pm 5.14 \text{U/L}$) и након примењене терапије ($5.45 \pm 6.75 \text{U/L}$) (График 18.). За разлику од активности ALT, између средњих вредности ензима ALP пре терапије (31.13 ± 37.79) и након терапије (17.61 ± 11.38) су биле много веће разлике (График 19.). Средња вредност нивоа ензима АСР у узорцима пљувачке пацијената са АР износила је 17.53 ± 14.77 пре терапије и 15.44 ± 16.08 након терапије (График 20.).

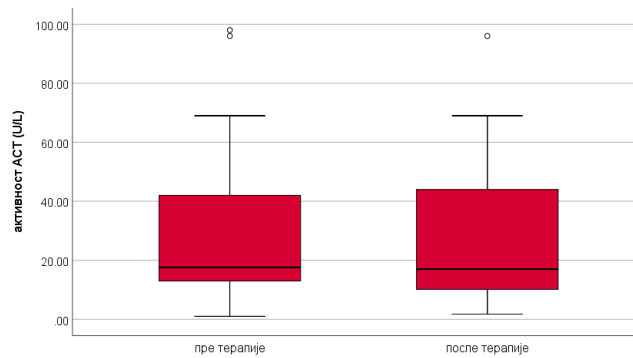


График 17. Вредности AST у пљувачки пацијената са агресивном пародонтопатијом, пре и после терапије

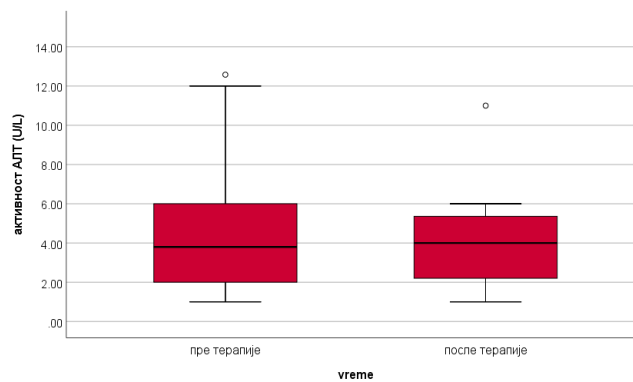


График18. Вредности ALT у пљувачки пацијената са агресивном пародонтопатијом, пре и после терапије

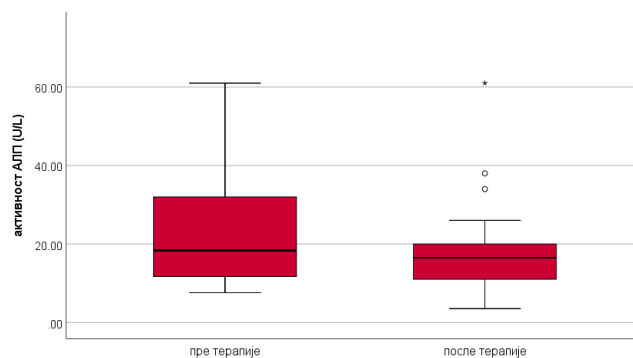


График 19. Вредности ALP у пљувачки пацијената са агресивном пародонтопатијом, пре и после терапије

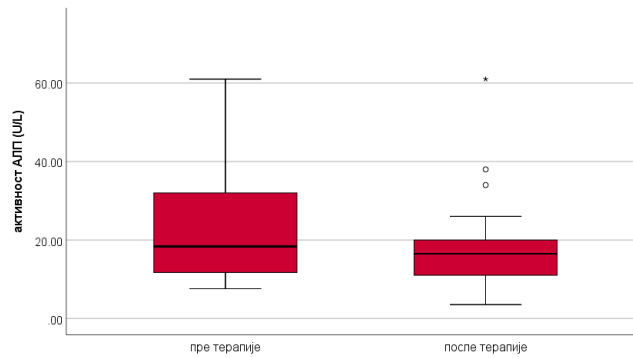


График 20. Вредности АСР у пљувачки пацијената са агресивном пародонтопатијом, пре и после терапије

Средња вредност концентрације Са у пљувачки пацијената са АР пре терапије је била 2.80 ± 1.97 , а након спроведене терапије је 2.98 ± 2.67 (График 21.). Поређењем добијених концентрација калцијума у узорцима пљувачке, пре и након терапије, није утврђена статистички значајна разлика (Табела 6.).

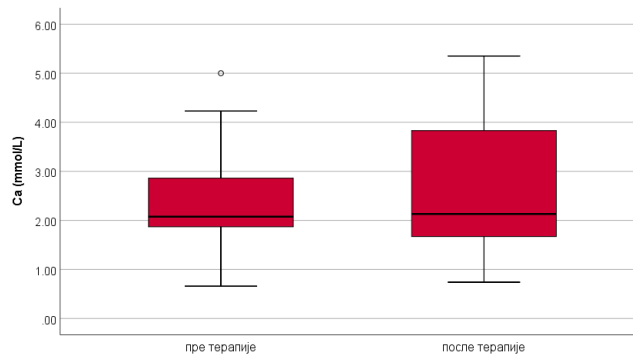


График 21. Концентрације Са у пљувачки пацијената са агресивном пародонтопатијом, пре и после терапије

Средња вредност концентрације фосфата у пљувачки пацијената пре терапије је 4.43 ± 1.92 , а након терапије је износила 3.87 ± 1.42 (График 22.). Поређењем добијених концентрација фосфата у узорцима пљувачке, пре и након терапије, није утврђена статистички значајна разлика (Табела 6.).

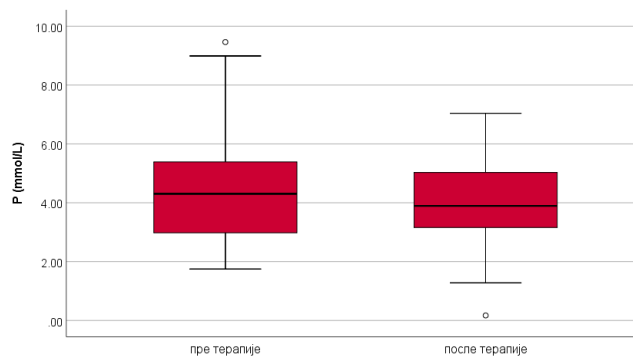


График 22. Концентрације фосфата у пљувачки пацијената са агресивном пародонтопатијом, пре и после терапије

4.6. Корелација вредности клиничких и биохемијских параметара у групи пацијената са агресивном пародонтопатијом пре терапије

Циљ ове студије био је и корелација вредности клиничких (GI, PI, IKG, NPE, IMN, IZK) и биохемијских параметара (AST, ALT, ACP, ALP, Ca, P) у пљувачки испитаника експерименталне групе пре спроведене терапије. Корелација ових параметара је вршена *Spirman-ovim* коефицијентом корелације.

4.6.1. Корелација вредности GI са анализираним биохемијским параметрима

Анализирајући међусобну повезаност вредности GI са вредностима AST (График 23а.), ALT (График 23б.), ALP (График 23ц.), Ca (График 23д.), P (График 23е.), ACP (График 23ф) у пљувачки испитаника експерименталне групе пре терапије није утврђена статистичка значајност (Табела 7.).

Табела 7. Корелација вредности GI и биохемијских параметара у пљувачки пацијената са AP пре терапије

Биохемијски параметри	Гингивални индекс	Значајност ^а
<i>AST</i>	$\rho=-0,326$	$p=0,112$
<i>ALT</i>	$\rho=0,023$	$p=0,912$
<i>ALP</i>	$\rho=-0,167$	$p=0,424$
<i>Ca</i>	$\rho=-0,143$	$p=0,496$
<i>P</i>	$\rho=-0,285$	$p=0,187$
<i>ACP</i>	$\rho=-0,205$	$p=0,326$

*статистички значајна повезаност; ρ -*Spirman-ov* коефицијент корелације

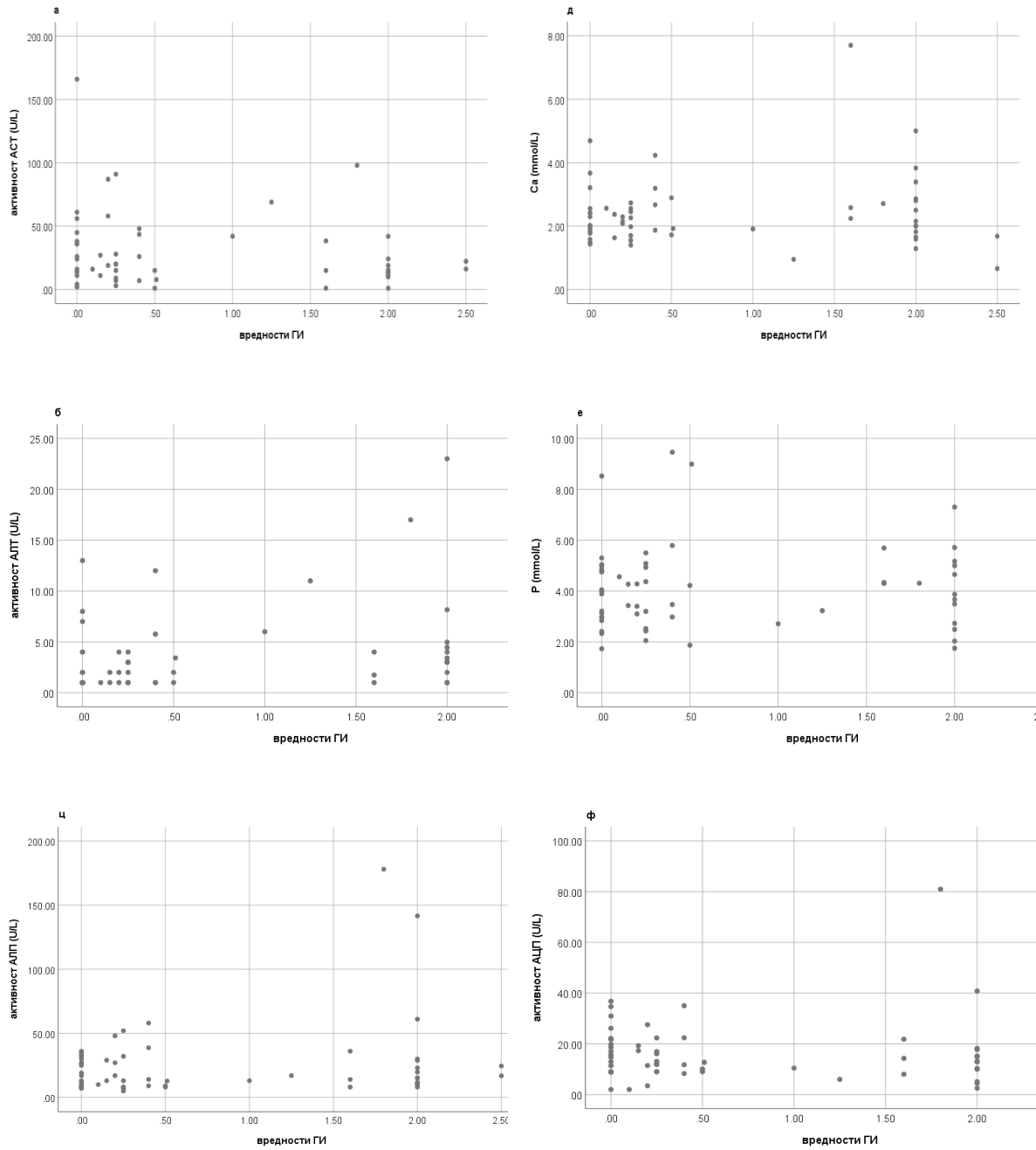


График 23. Корелација вредности GI и вредности AST (а), ALT (б), ALP (ц), Ca (д), P (е), ACP (ф) у пљувачки испитаника са AP пре терапије

4.6.2. Корелација вредности PI са анализираним биохемијским параметрима

Међусобна повезаност вредности PI и посматраних биохемијских параметара AST (График 24а.), ALT (График 24б.), ALP (График 24ц.), Ca (График 24д.), P (график 24е.) и ACP (График 24ф.) у пљувачки испитаника са AP пре терапије није утврђена статистички значајна повезаност *Спирмановим тестом* корелације (Табела 8.).

Табела 8. Корелација вредности PI и биохемијских параметара у пљувачки пацијената са AP пре терапије

Биохемијски параметри	Плак индекс	Значајност ^а
<i>AST</i>	$\rho=-0,236$	$p=0,256$
<i>ALT</i>	$\rho=-0,063$	$p=0,763$
<i>ALP</i>	$\rho=-0,035$	$p=0,867$
<i>Ca</i>	$\rho=0,010$	$p=0,961$
<i>P</i>	$\rho=-0,029$	$p=0,896$
<i>ACP</i>	$\rho =0,086$	$p=0,681$

*статистички значајност повезаност; ρ -*Spirman-ov* коефицијент корелације

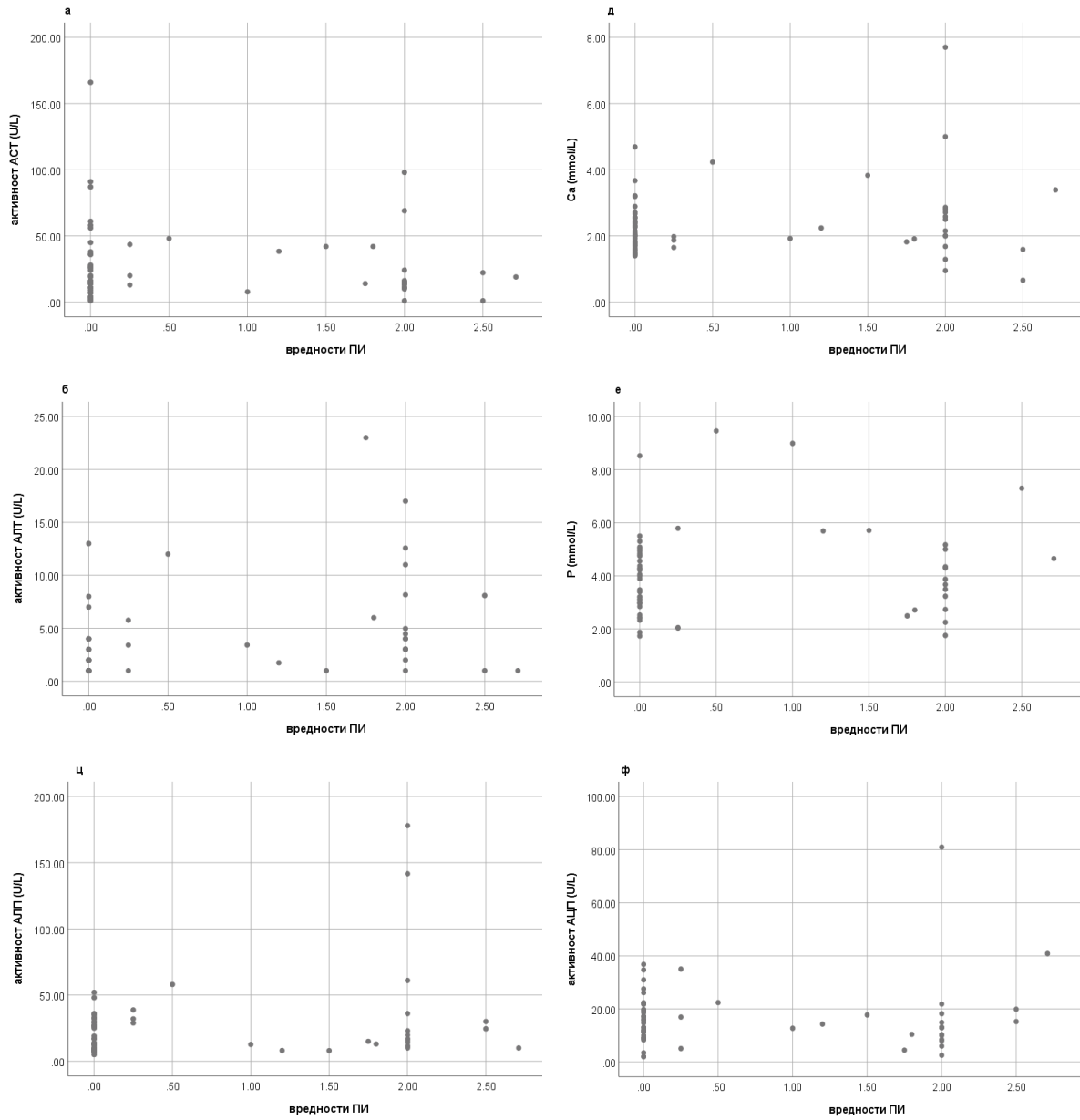


График 24. Корелација вредности ПИ и вредности AST (а), ALT (б), ALP (в), Са (д), Р (е), АСР (ф) у пљувачки испитаника са АР пре терапије

4.6.3. Корелација вредности ИКГ са анализираним биохемијским параметрима

Спирмановим тестом корелације вредности ИКГ нису статистички значајно корелирале са мереним биохемијским параметрима АСТ (График 25а.), АЛТ (График 25б.), АЛР (График 25ц.), Са (График 25д.), Р (График 25е.), АСРГ (график 25ф.) у плјувачки испитаника са АР пре терапије (Табела 9.).

Табела 9. Корелација вредности ИКГ и биохемијских параметара у плјувачки пацијената са АР пре терапије.

Биохемијски параметри	Индекс крварења гингиве	Значајност
<i>AST</i>	$\rho=-0,280$	$p=0,175$
<i>ALT</i>	$\rho=-0,071$	$p=0,737$
<i>ALP</i>	$\rho=-0,043$	$p=0,837$
<i>Ca</i>	$\rho=-0,069$	$p=0,745$
<i>P</i>	$\rho=-0,147$	$p=0,502$
<i>ACP</i>	$\rho=-0,094$	$p=0,656$

*статистички значајна повезаност; ρ - *Spearman*-ов коефицијент корелације

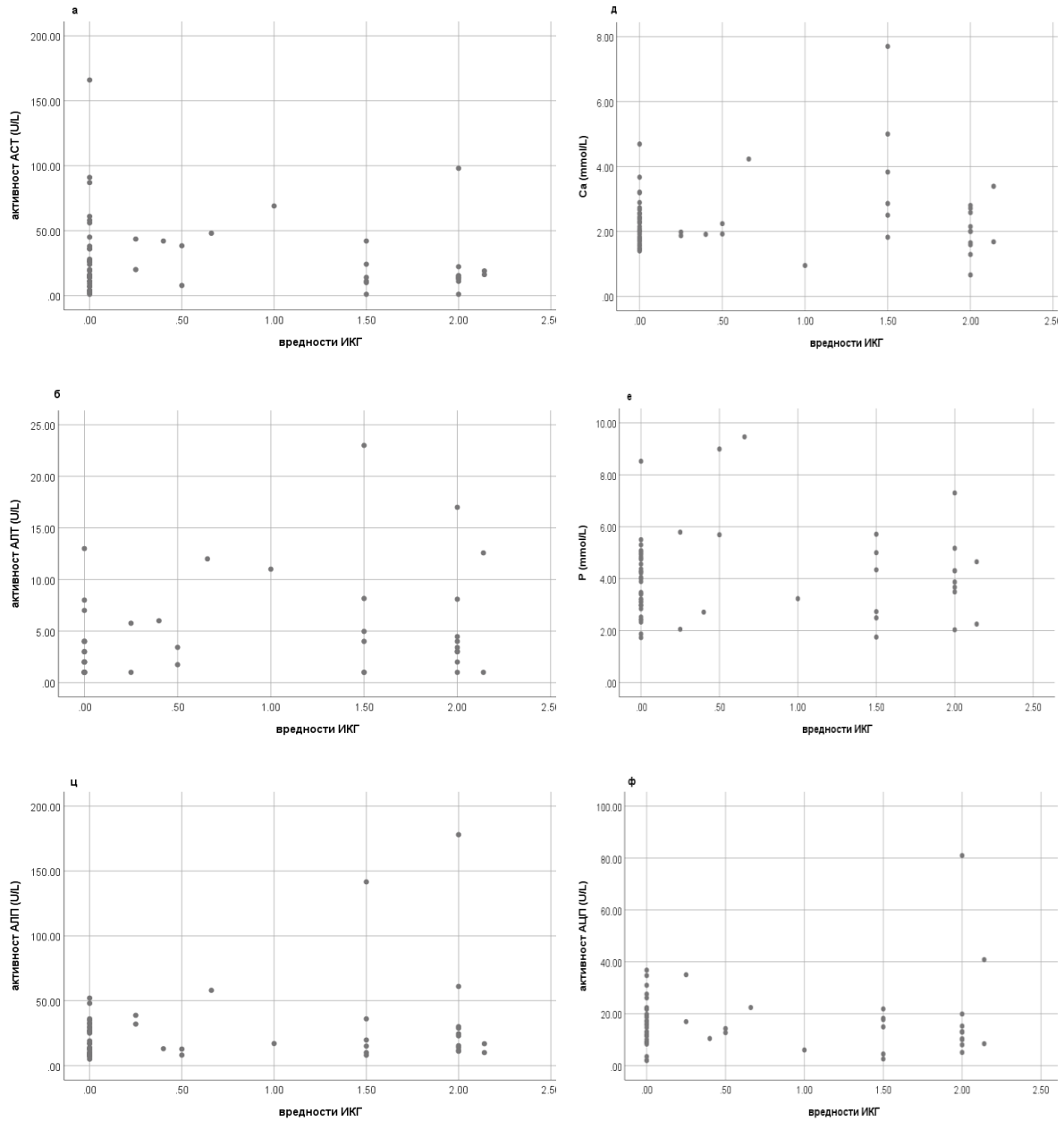


График 25. Корелација вредности ИКГ и вредности AST (а), ALT (б), ALP (ц), Са (д), Р (е), АСР (ф) у плувачки испитаника са АР пре терапије

4.6.4. Корелација вредности NPE са анализираним биохемијским параметрима

Није уочена статистички значајна корелација између вредности NPE и биохемијских параметара AST (График 26а.), ALT (График 26б.), ALP (График 26ц.), Ca (График 26д.), P (График 26е.), ACP (График 26ф.) у пљувачки испитаника са AP пре терапије (Табела 10.).

Табела 10. Корелација вредности NPE и биохемијских параметара у пљувачки испитаника са AP пре терапије.

Биохемијски параметри	Ниво припојног епитела	Значајност
<i>AST</i>	$\rho=0,076$	$p=0,749$
<i>ALT</i>	$\rho=0,147$	$p=0,536$
<i>ALP</i>	$\rho=0,140$	$p=0,555$
<i>Ca</i>	$\rho=0,167$	$p=0,480$
<i>P</i>	$\rho=-0,002$	$p=0,995$
<i>ACP</i>	$\rho =0,110$	$p=0,646$

*статистички значајност повезаност; ρ -*Spirman-ov* коефицијент корелације

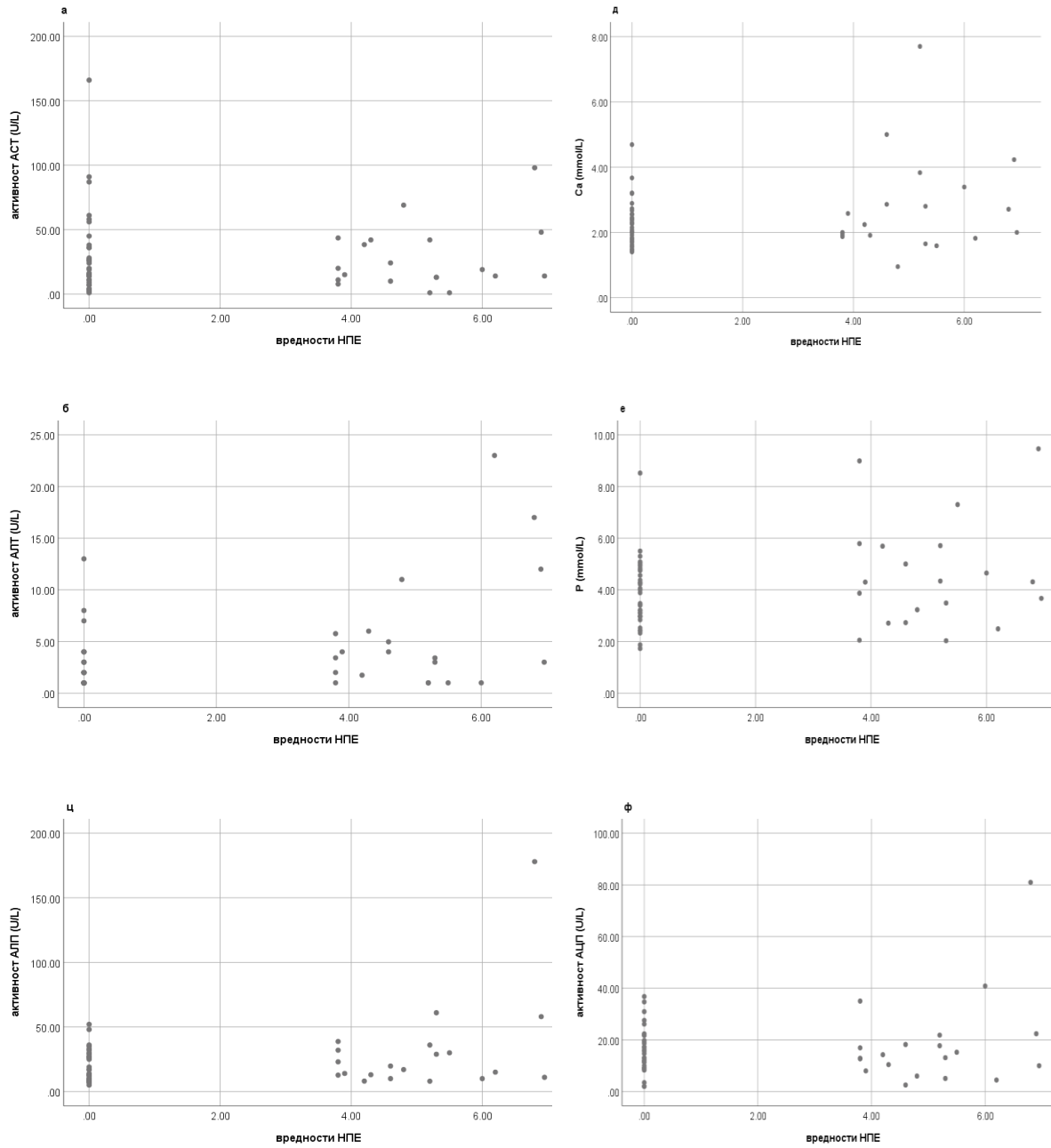


График 26. Корелација вредности НРЕ и вредности АСТ (а), АЛТ (б), АЛП (в), Са (д), Р (е), АСР (ф) у пљувачки испитаника са АР пре терапије

4.6.5. Корелација вредности IMN са анализираним биохемијским параметрима

Између вредности IMN и биохемијских параметара ALT (График 27б.), ALP (график 27ц.), Ca (график 27д.), P (график 27е.), ACP (график 27ф.) у пљувачки испитаника са AP пре терапије, није утврђена статистички значајна корелација (Табела 11.).

Коришћењем теста *Спирманове корелације* утврђено је да постоји значајна негативна повезаност између вредности IMN и нивоа AST у пљувачки испитаника са AP пре терапије ($\rho = -0,444$, $p = 0,026$). Ова вредност коефицијента корелације показује да са порастом вредности IMN долази до пада вредности AST у пљувачки (График 27а.).

Табела 11. Корелација вредности IMN и биохемијских параметара у пљувачки испитаника са AP пре терапије.

Биохемијски параметри	Индекс меких наслага	Значајност
<i>AST</i>	$\rho = -0,444$	$p = 0,026^*$
<i>ALT</i>	$\rho = -0,024$	$p = 0,909$
<i>ALP</i>	$\rho = -0,112$	$p = 0,593$
<i>Ca</i>	$\rho = -0,109$	$p = 0,604$
<i>P</i>	$\rho = -0,248$	$p = 0,253$
<i>ACP</i>	$\rho = -0,178$	$p = 0,393$

*статистички значајна повезаност; ρ -*Spirman-ov* коефицијент корелације

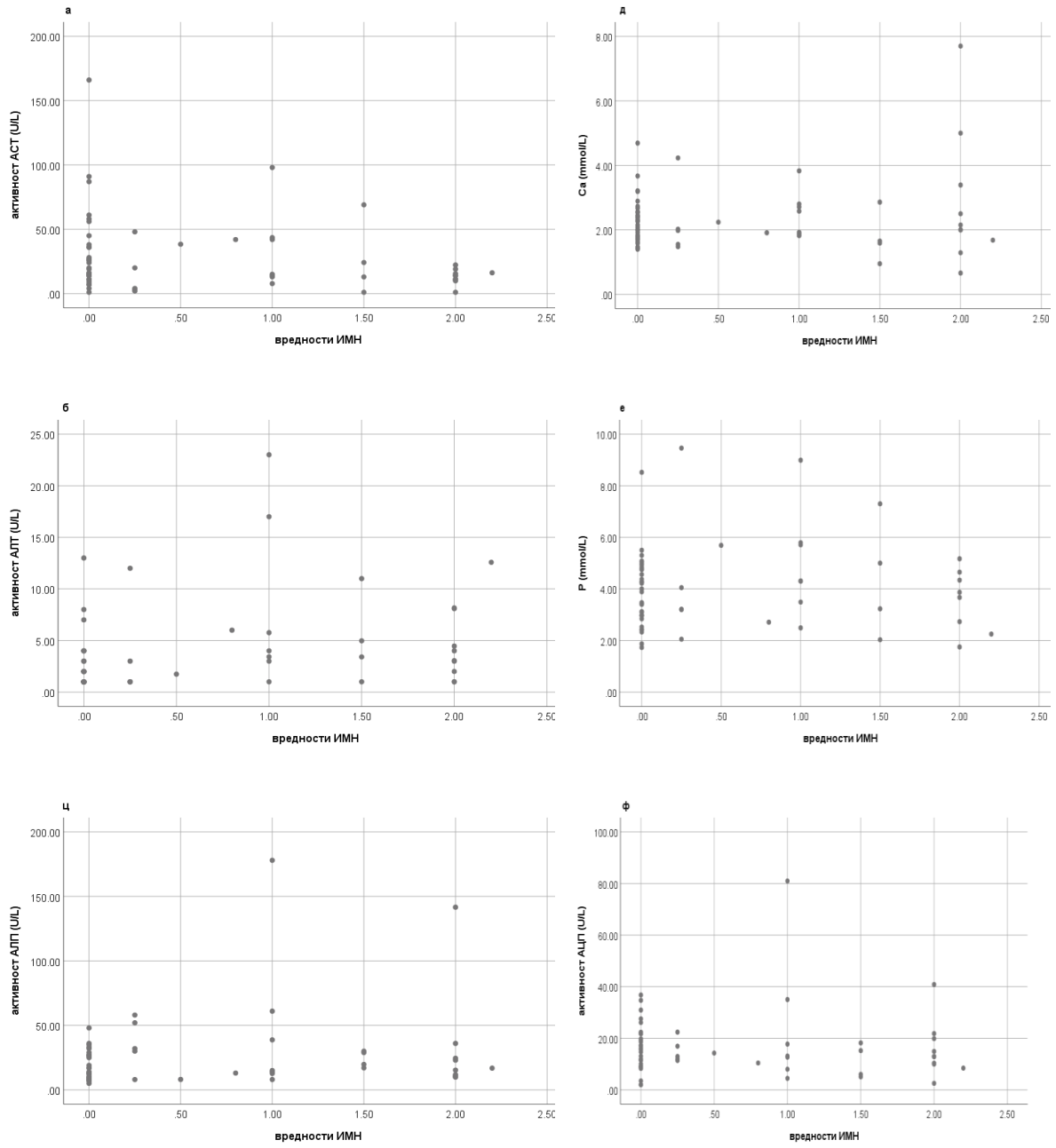


График 27. Корелација вредности ИМН и вредности АСТ (а), АЛТ (б), АЛП (в), Са (д), Р (е), АСР (ф) у пљувачки испитаника са АР пре терапије

4.6.6. Корелација вредности IZK са анализираним биохемијским параметрима

Анализирајући међусобну повезаност, није доказана статистички значајна корелација између IZK и биохемијских параметара ALT (График 28б.), ALP (График 28ц.), Ca (График 28д.), P (График 28е.), ACP (График 28ф.) у пљувачки испитаника са AP пре терапије (Табела 12.). *Спирмановим тестом* корелације уочена је статистички значајна повезаност између вредности AST и вредности IZK. Негативан предзнак добијеног коефицијента корелације ($\rho=-0,513, p=0,009$) показује да пораст вредности IZK прати пад вредности AST у пљувачки (График 28а).

Табела 12. Корелација вредности IZK и биохемијских параметара у пљувачки испитаника са AP пре терапије.

Биохемијски параметри	Индекс зубног каменца	Значајност
<i>AST</i>	$\rho=-0,513$	$p=0,009^*$
<i>ALT</i>	$\rho=-0,063$	$p=0,764$
<i>ALP</i>	$\rho=-0,069$	$p=0,742$
<i>Ca</i>	$\rho=-0,080$	$p=0,704$
<i>P</i>	$\rho=-0,238$	$p=0,274$
<i>ACP</i>	$\rho=-0,156$	$p=0,456$

*статистички значајност повезаност; ρ -*Spirman-ov* коефицијент корелације

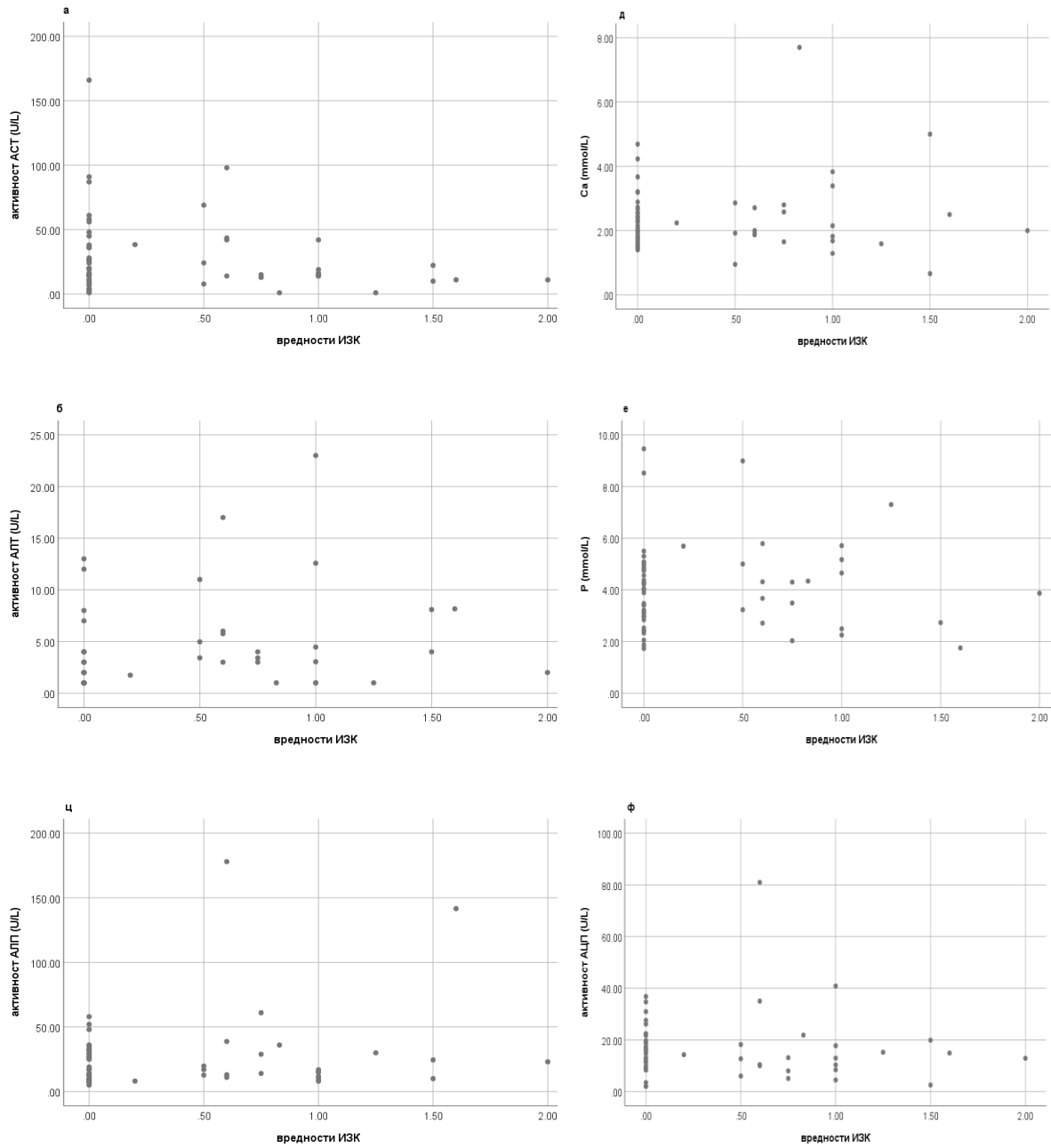


График 28. Корелација вредности ИЗК и вредности АСТ (а), АЛТ (б), АЛР (в), Са (д), Р (е), АСР (ф) у плувачки испитаника са АР пре терапије

4.7. Корелација вредности клиничких и биохемијских параметера у групи пацијената са агресивном пародонтопатијом након терапије

4.7.1. Корелација вредности GI са анализираним биохемијским параметрима

Вредности GI код испитаника са AP након спроведене терапије и вредности биохемијских параметара AST (График 29а.), ALT (График 29б.), Ca (График 29д.), P (График 29е.) и ACP (График 29ф.) у пљувачки нису статистички значајно корелирали (Табела 13).

Статистички значајна корелација забележена је између нивоа ALP у пљувачки и вредности GI код испитаника са AP након терапије. Ова корелација указује на могућ статистички значајан пораст вредности ALP са порастом вредности GI (График 29ц.).

Табела 13. Корелација вредности GI и биохемијских параметара у пљувачки испитаника са AP после терапије

Биохемијски параметри	Гингивални индекс	Значајност ^а
<i>AST</i>	$\rho=-0,010$	$p=0,963$
<i>ALT</i>	$\rho=-0,118$	$p=0,573$
<i>ALP</i>	$\rho=0,394$	$p=0,051$
<i>Ca</i>	$\rho=0,204$	$p=0,329$
<i>P</i>	$\rho=0,086$	$p=0,683$
<i>ACP</i>	$\rho=-0,062$	$p=0,769$

*статистички значајна повезаност; ρ -*Spearman-ov* коефицијент корелације

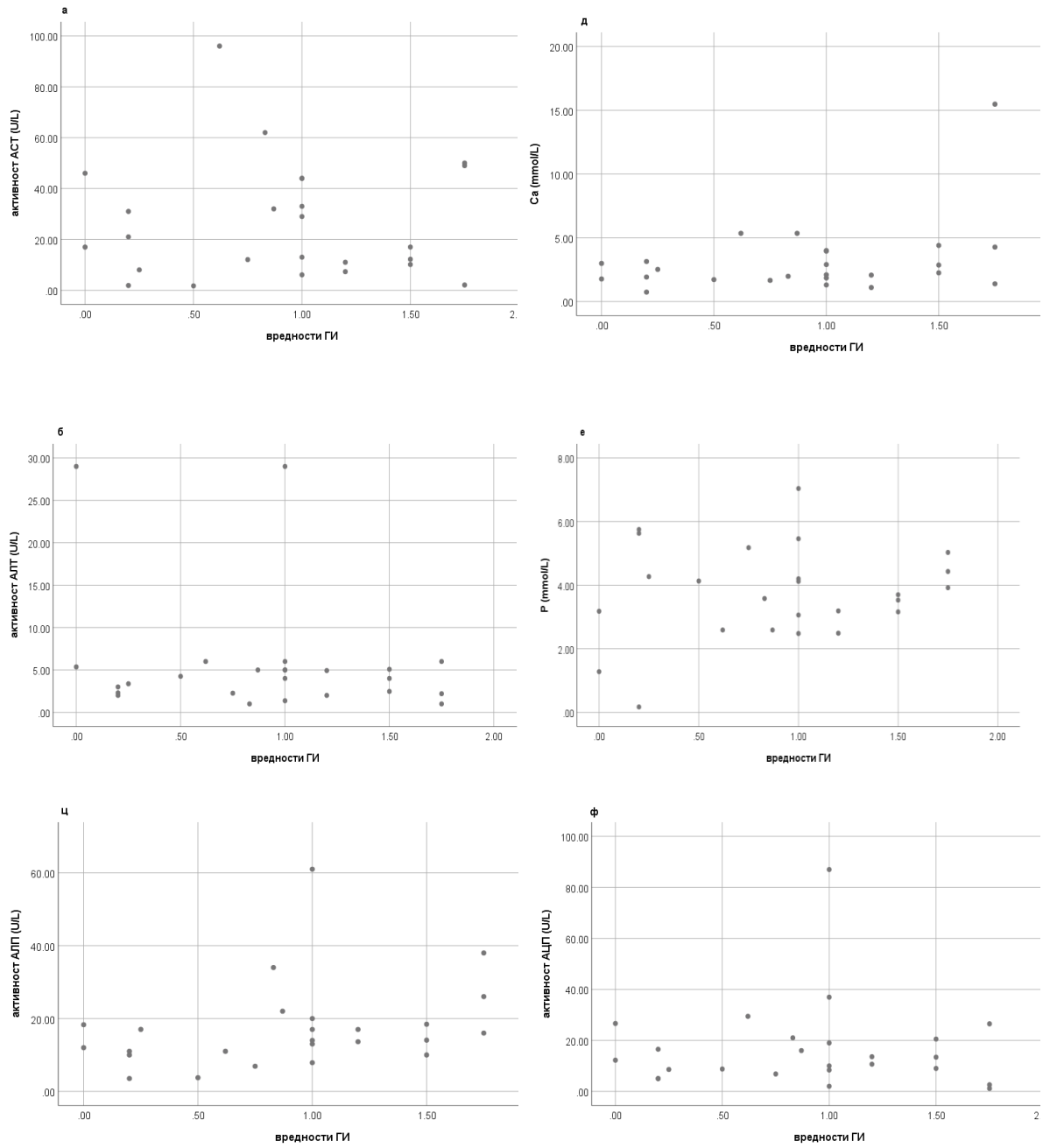


График 29. Корелација вредности GI и вредности AST (а), ALT (б), ALP (в), Ca (д), P (е), ACP (ж) у плувачки испитаника са AP након терапије

4.7.2. Корелација вредности PI са анализираним биохемијским параметрима

Статистички значајна корелација није уочена између вредности PI и биохемијских параметара AST (График 30а.), ALT (График 30б.), Ca (График 30д.), P (График 30е.), ACP (График 30ф.) у пљувачки испитаника са AP после терапије (Табела 14). Уочена је статистички значајна повезаност између вредности PI и нивоа ALP у пљувачки испитаника са AP после терапије. Добијене вредности коефицијента корелације показују да су код испитаника са већим вредностима PI измерене веће вредности ALP (График 30ц.).

Табела 14. Корелација вредности PI и биохемијских параметара у пљувачки испитаника са AP после терапије.

Биохемијски параметри	Плак индекс	Значајност
<i>AST</i>	$\rho=0,078$	$p=0,710$
<i>ALT</i>	$\rho=0,089$	$p=0,674$
<i>ALP</i>	$\rho=0,463$	$p=0,020^*$
<i>Ca</i>	$\rho=0,293$	$p=0,155$
<i>P</i>	$\rho=-0,062$	$p=0,770$
<i>ACP</i>	$\rho =0,166$	$p=0,428$

*статистички значајна повезаност; ρ -*Spirman-ov* коефицијент корелације

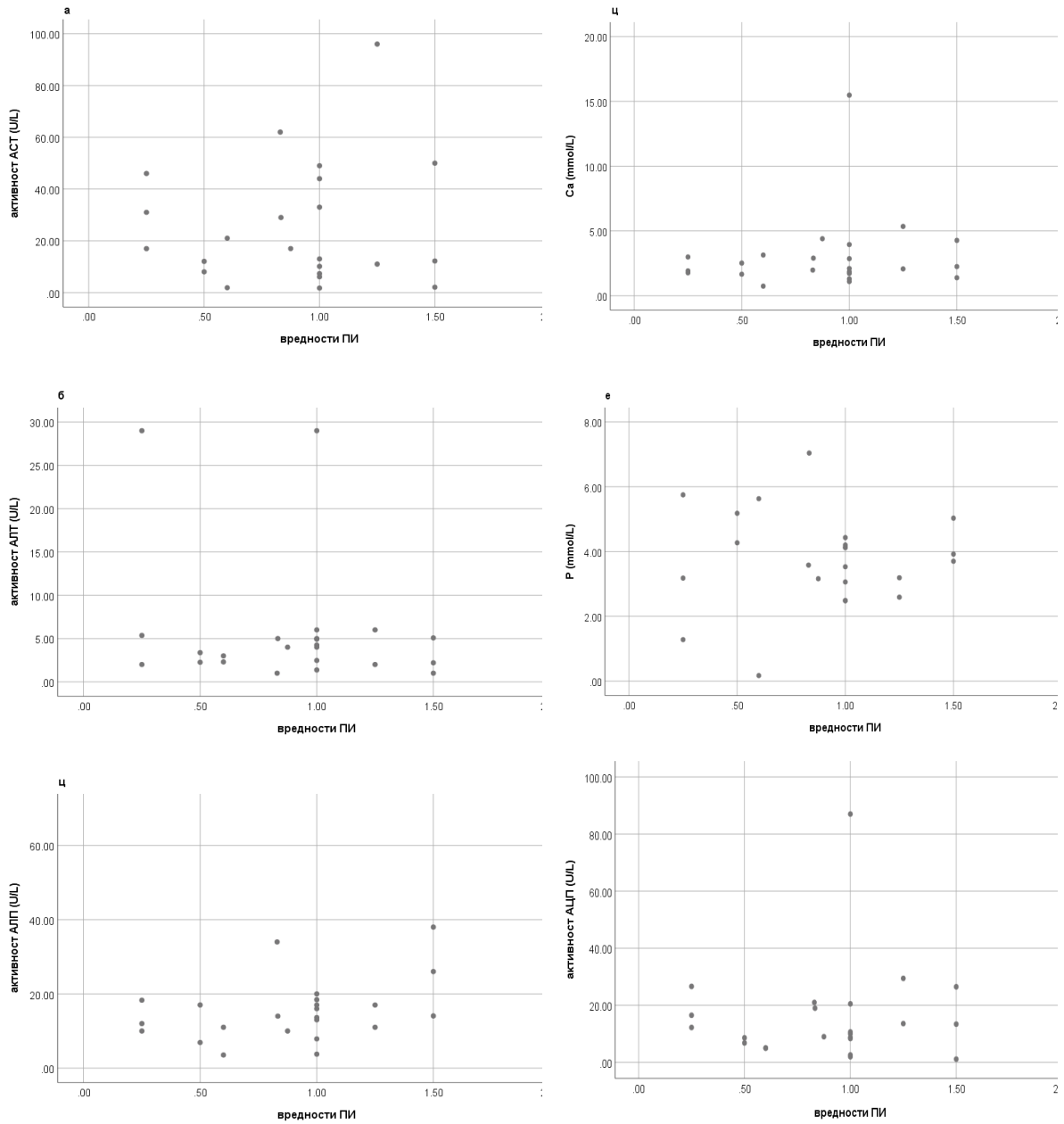


График 30. Корелација вредности ПИ и вредности АСТ (а), АЛТ (б), АЛП (в), Са (д), Р (е), АСР (ф) у плувачки испитаника са АР након терапије

4.7.3. Корелација вредности ИКГ са анализираним биохемијским параметрима

Вредности ИКГ испитаника са АР после терапије, нису статистички значајно корелирале са посматраним биохемијским параметрима АСТ (График 31а.), АЛТ (График 31б.), АЛР (График 31ц.), Са (График 31д.), Р (График 31е.), АСР (График 31ф.) у пљувачки (Табела 15.).

Табела 15. Корелација вредности ИКГ и биохемијских параметара у пљувачки испитаника са АР након терапије

Биохемијски параметри	Индекс крварења	Значајност
<i>AST</i>	$\rho=0,057$	$p=0,175$
<i>ALT</i>	$\rho=0,080$	$p=0,786$
<i>ALP</i>	$\rho=0,327$	$p=0,111$
<i>Ca</i>	$\rho=0,043$	$p=0,839$
<i>P</i>	$\rho=-0,053$	$p=0,802$
<i>ACP</i>	$\rho=-0,027$	$p=0,898$

*статистички значајна повезаност; ρ -*Spearman-ov* коефицијент корелације

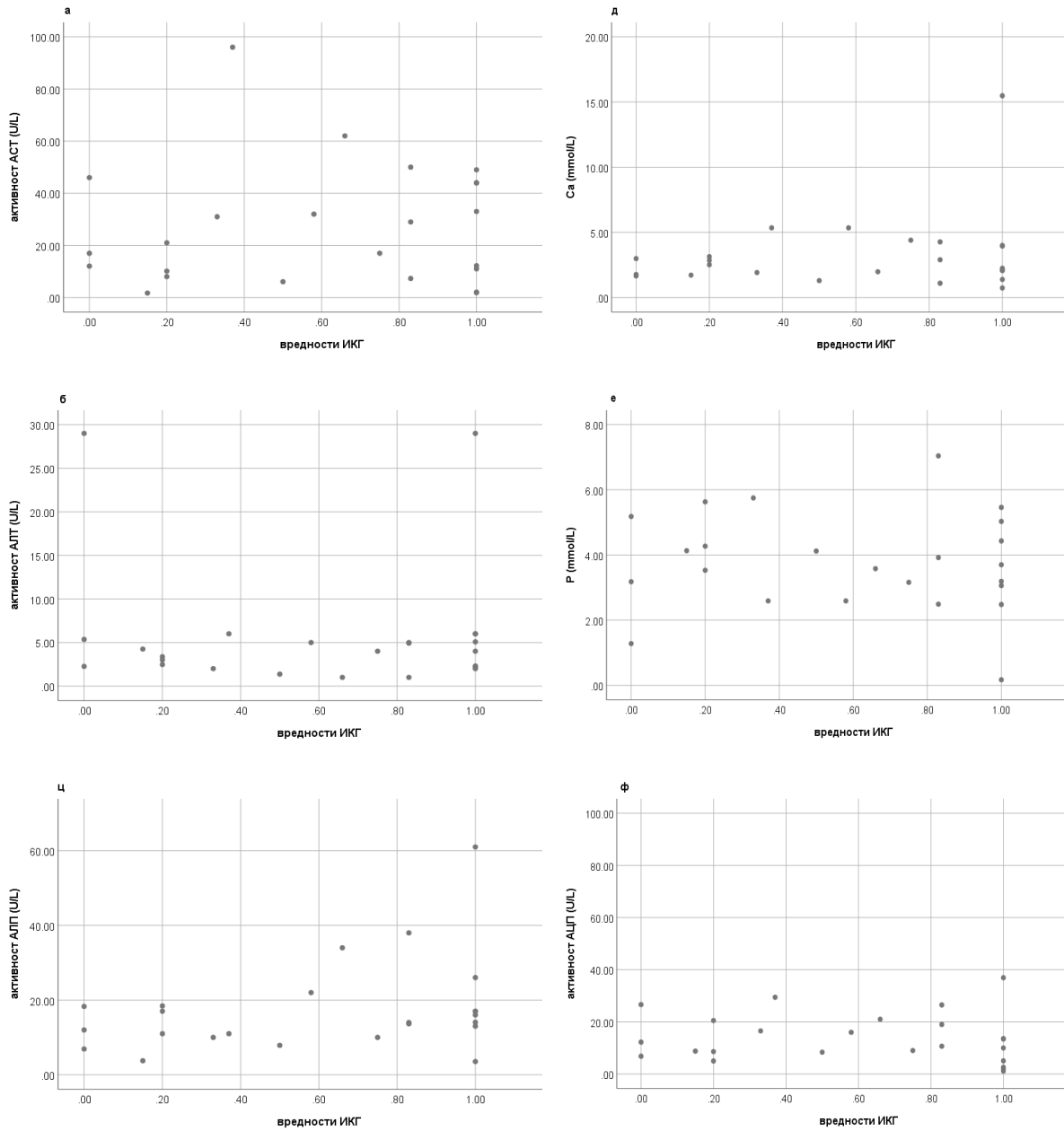


График 31. Корелација вредности ИКГ и вредности AST (а), ALT (б), ALP (в), Са (д), Р (е), АСР (ф) у плувачки испитаника са АР након терапије

4.7.4. Корелација вредности NPE са анализираним биохемијским параметрима

Између вредности NPE и биохемијских параметара AST (График 32а.), ALT (График 32б.), ALP (График 32ц.), Ca (График 32д.), P (График 32е.), ACP (График 32ф.) у пљувачки испитаника са AP после терапије, није утврђена статистички значајна корелација (Табела 16.).

Табела 16. Корелација вредности NPE и биохемијских параметара у пљувачки испитаника са AP након терапије

Биохемијски параметри	Ниво припојног епитела	Значајност
<i>AST</i>	$\rho=0,309$	$p=0,185$
<i>ALT</i>	$\rho=-0,125$	$p=0,598$
<i>ALP</i>	$\rho=0,018$	$p=0,941$
<i>Ca</i>	$\rho=0,094$	$p=0,694$
<i>P</i>	$\rho=0,158$	$p=0,505$
<i>ACP</i>	$\rho =0,247$	$p=0,294$

*статистички значајна повезаност; ρ -*Spearman-ov* коефицијент корелације

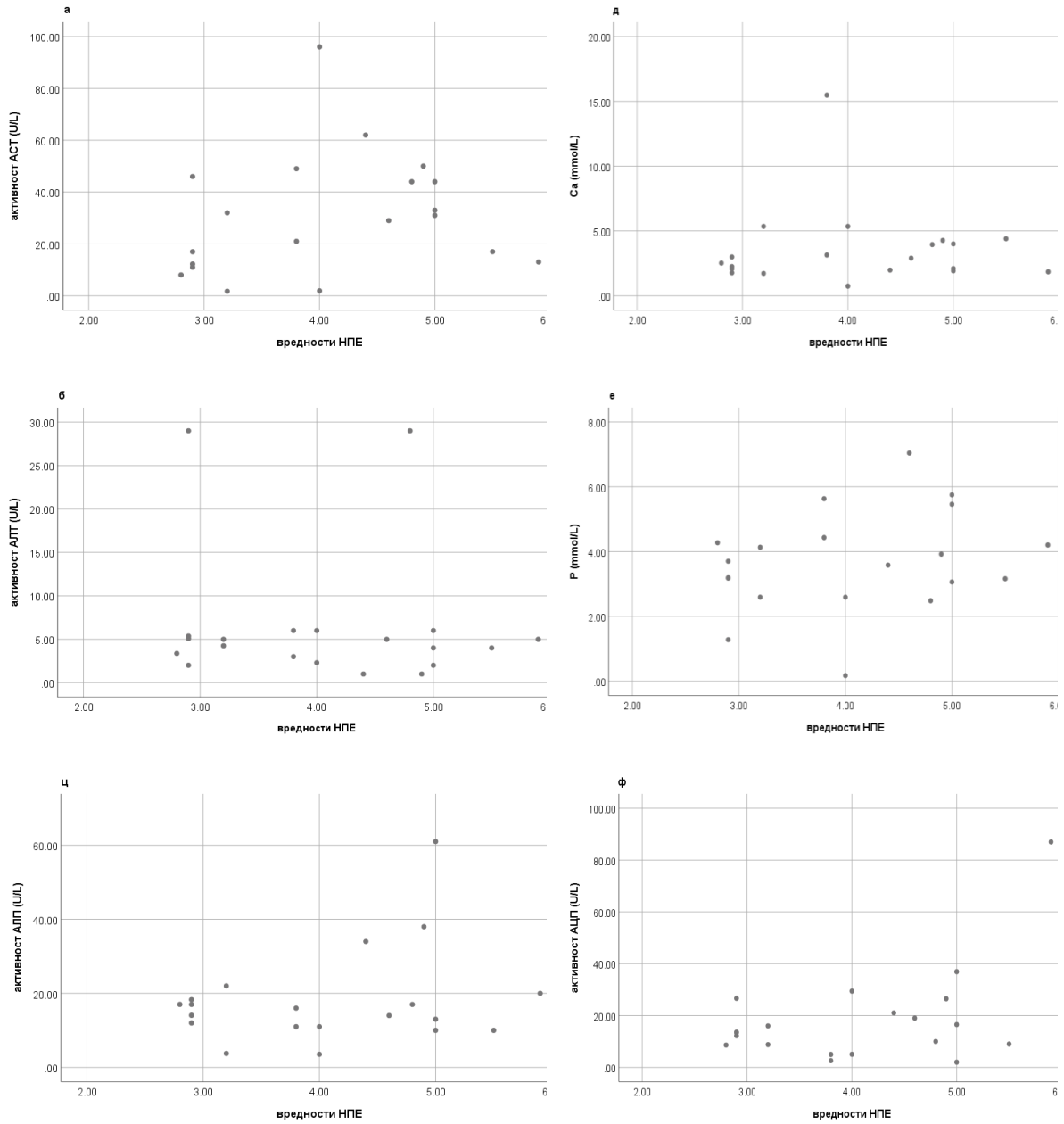


График 32. Корелација вредности НРЕ и вредности АСТ (а), АЛТ (б), АЛП (в), Са (д), Р (е), АСР (ф) у плувачки испитаника са АР након терапије

4.7.5. Корелација вредности IMN са анализираним биохемијским параметрима

Није уочена статистички значајна корелација између IMN и посматраних биохемијских параметара AST (График 33а.), ALT (График 33б.), ALP (График 33ц.), Ca (График 33д.), P (График 33е.), ACP (График 33ф.) у пљувачки испитаника са AP после терапије (Табела 17.).

Табела 17. Корелација вредности IMN и биохемијских параметара у пљувачки испитаника са AP након терапије

Биохемијски параметри	Индекс меких наслага	Значајност
<i>AST</i>	$p=0.238$	$p=0.251$
<i>ALT</i>	$p=0.097$	$p=0.644$
<i>ALP</i>	$p=-0.180$	$p=0.389$
<i>Ca</i>	$p=0.238$	$p=0.253$
<i>P</i>	$p=-0.259$	$p=0.211$
<i>ACP</i>	$p=-0.157$	$p=0.453$

* статистички значајна повезаност; ρ -*Spearman-ov* коефицијент корелације

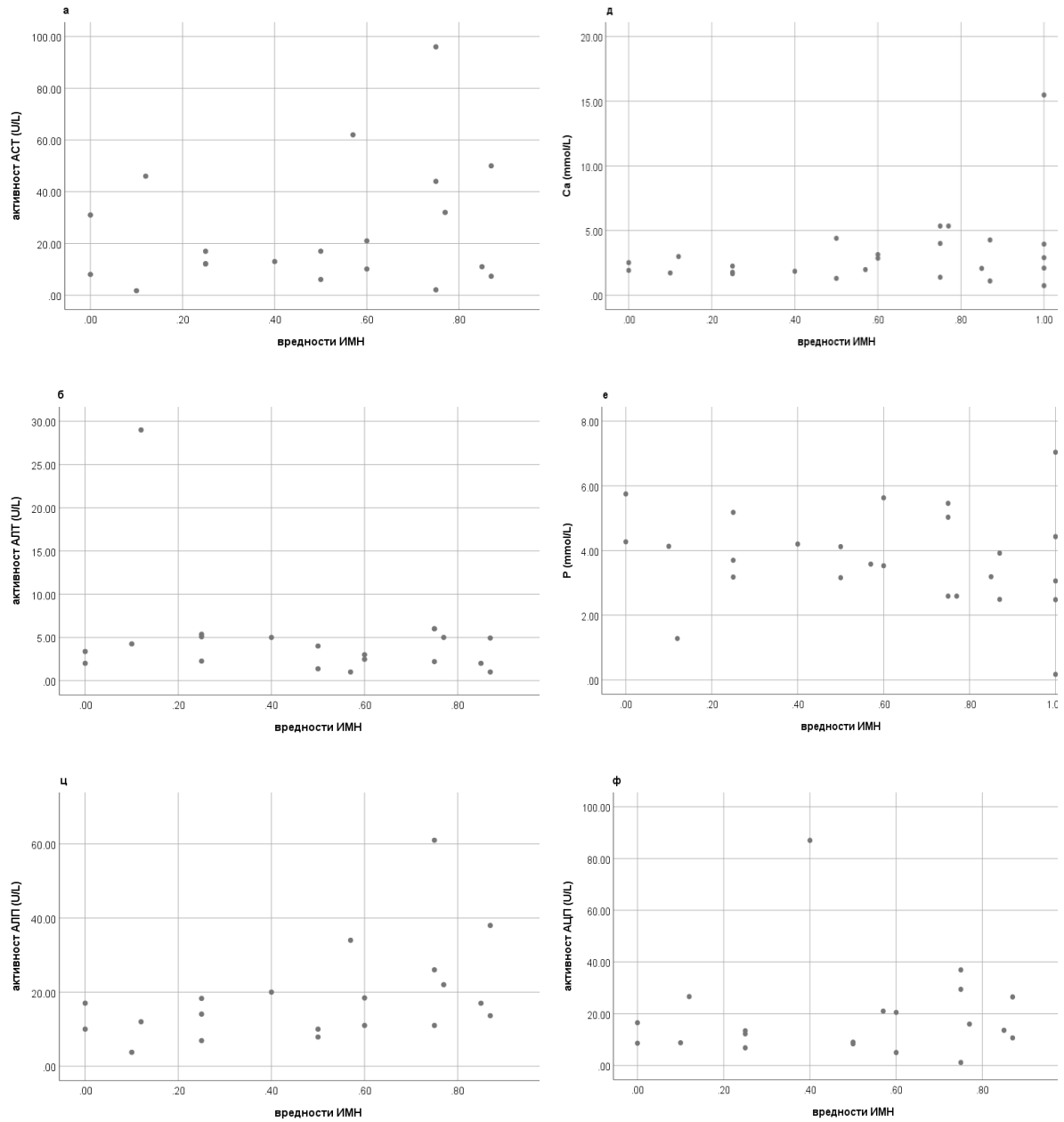


График 33. Корелација вредности IMN и вредности AST (а), ALT (б), ALP (ц), Са (д), Р (е), АСР (ф) у плувачки испитаника са AP након терапије

4.7.6. Корелација вредности IZK са анализираним биохемијским параметрима

Анализирајући међусобну повезаност вредности IZK са вредностима AST (График 34а.), ALT (График 34б.), ALP (График 34ц.), Са (График 34д.), Р (График 34е.), АСР (График 34ф.) у пљувачки испитаника експерименталне групе после терапије, *Спирмановим тестом* корелације није утврђена статистички значајна повезаност (Табела 18.).

Табела 18. Корелација вредности IZK и биохемијских параметара у пљувачки испитаника са AP након терапије.

Биохемијски параметри	Индекс зубног каменца	Значајност
<i>AST</i>	$p=0.165$	$p=0.431$
<i>ALT</i>	$p=0.185$	$p=0.375$
<i>ALP</i>	$p=0.058$	$p=0.783$
<i>Ca</i>	$p=0.123$	$p=0.557$
<i>P</i>	$p=0.024$	$p=0.908$
<i>ACP</i>	$p=0.196$	$p=0.349$

*статистички значајна повезаност; ρ -*Spearman-ov* коефицијент корелације

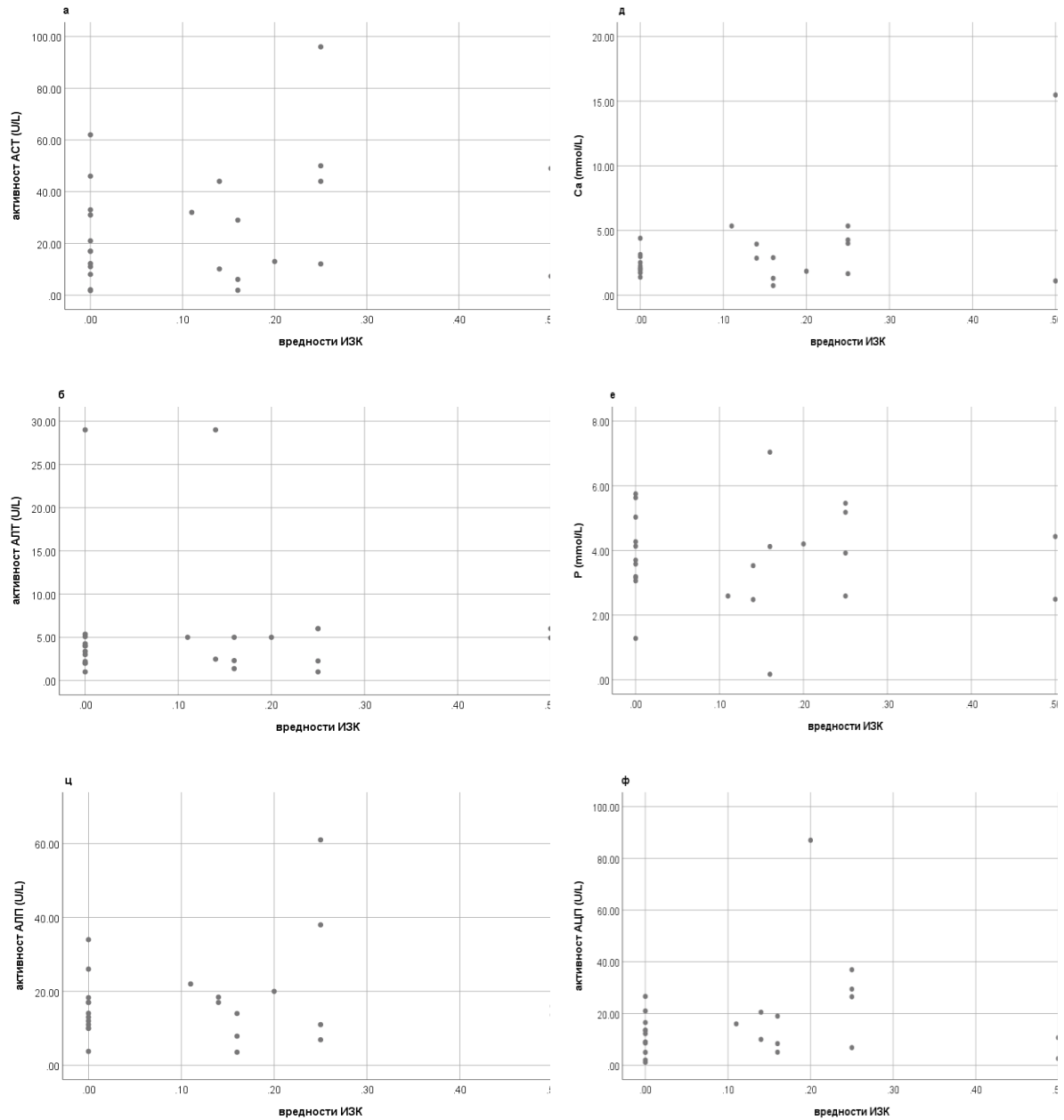


График 34. Корелација вредности ИЗК и вредности АСТ (а),АЛТ (б), АЛП (в), Са (д), Р (е), АСР (ф) у плувачки испитаника са АР након терапије

4.8. *Логистичка регресиона анализа разлике посматраних клиничких и биохемијских параметара између здравих испитаника и оболелих од агресивне парадонтопатије*

Логистичком регресионом анализом издвојени су предиктори разлике између оболелих са АР и испитаника са здравим пародонцијумом. Овом врстом анализе издвојени су и предиктори разлике између напред наведених група испитаника, у посматраним биохемијским параметрима. Циљ ове анализе је био да се дефинишу параметри разлика између оболелих и здравих испитаника које би лекару могле да укажу на појаву болести, као и на факторе које треба посматрати током лечења оболелих.

Први део логистичке регресионе анализе јесте униваријантна логистичка регресија којом се испитује могућа разлика између здравих и оболелих испитаника, у сваком од посматраних фактора понаособ. Фактори који су се униваријантном анализом показали као значајни улазили су у мултиваријантни регресиони модел, где је испитивана независност утицаја сваког фактора који се показао као значајан, у претходном моделу. Статистички значајан утицај фактора добијен униваријантном анализом објашњава утицај тог фактора на појаву болести, али у присуству свих осталих фактора. Мултиваријантном (вишеструком) логистичком регресионом анализом издвајају се фактори чије су вредности веће од нормалних увек у групи оболелих.

Униваријантном и мултиваријантном регресионом анализом израчунава се и релативни ризик који има највећи значај као “мера повезаности могућег узрока и очекиване последице” (exp. Б) и он нам показује колико пута расте вероватноћа појаве болести (појава парадонтопатије) са растом вредности тог параметра.

Униваријантном регресионом анализом као статистички значајан издвојио се ALT (Табела 19.). Обзиром да се издвојио само један фактор није било могуће формирати мултиваријантни модел, тако да се може рећи да повишене вредности ALT су увек присутне код пацијената са АР.

Табела 19. Униваријантна логистичка регресиона анализа посматраних биохемијских параметра у групи здравих испитаника и групи оболелих пре терапије

Посматрани фактори	Здрав пародонцијум/ агресивна парадонтопатија	
	exp Б (95%CIexp Б)	Значајност
Аспартат аминотрансфераза	1,001 (0,984-1,018)	p=0.888
Аланин аминотрансфераза	0,764 (0,621-0,940)	p=0.011*
Алкална фосфатаза	0,975 (0,944-1,007)	p=0.119
Калцијум	0,731 (0,470-1,137)	p=0.164
Фосфати	0,799 (0,577-1,108)	p=0.179
Кисела фосфатаза	0,986 (0,944-1,029)	p=0.516
Кисела коштана фосфатаза	0,992 (0,882-1,115)	p=0.887

*статистички значајно

5. ДИСКУСИЈА

Агресивна пародонтопатија је обољење праћено интензивним пропадањем потпорног апарата зуба. Карактерише се инфламацијом гингиве, деструкцијом периодонталних лигамената и ресорпцијом алвеоларне кости. За почетак инфламаторне реакције одговорни су микроорганизми денталног биофилма. Као последица интеракције бактерија и ћелија домаћина долази до деструктивних промена у пародонталном ткиву.

Током развоја и прогресије пародонталне инфекције, из ћелија и ткива домаћина ослобађају се медијатори запаљења, ензими, продукти оштећења ткива. Ензиме излучују бактеријске, стромалне, епителне и инфламаторне ћелије. Током ткивне инфламације и коштане ресорпције, неки од ових ензима мигрирају кроз гингивални сулкус или пародонтални џеп, где постају део оралних течности, а самим тим и део пљувачке.

Пљувачка је у сталном контакту са оралним ткивима и прецизно рефлектује сва збивања у њима, како физиолошка тако и патолошка. Бројни маркери обољења оралних ткива могу се анализирати у пљувачки. У новије време пљувачка се користи као биолошки материјал који пружа корисне информације о различитим ензимима и другим биомолекулима, као показатељима патолошког процеса у пародонталном ткиву. Подаци из литературе показују да је концентрација интраћелијских ензима, који су одговорни за одигравање метаболичких процеса у ћелијама, знатно повећана у пљувачки особа оболелих од пародонтопатије у односу на здраве особе (77).

У складу са тим претпоставкама, предмет ове студије је био анализа активности интраћелијских ензима AST (аспартат аминотрансферазе), ALT (аланин аминотрансферазе), АСР (киселе фосфатазе) и ALP (алкалне фосфатазе) и концентрације калцијума и фосфата у пљувачки код пацијената са AP, пре и након базичне и хируршке терапије. У студију је било укључено 30 пацијената оболелих од AP и 35 испитаника са клинички здравим пародонцијумом.

5.1. Дискусија резултата клиничких истраживања

AP је обољење које захвата све старосне групе. Углавном болест почиње као локализована форма у пубертетском периоду, док се после 30-те године живота испољава у генерализованом облику (129). Резултати овог клиничког истраживања указују да је старосна доб испитаника са AP била изнад 30 година живота ($42 \pm 7,69$) и да су испитаници у просеку били старији од испитаника контролне групе ($27,06 \pm 3,72$). За разлику од овог истраживања, подаци из литературе указују да је највећа преваленца оболелих од AP, пре 30 године живота, а да се са годинама преваленца смањује (130-132). Међутим, слично нашим истраживањима, оболели са AP су били и старији, изнад 30 године живота са клиничким карактеристикама локализоване и генерализоване форме обољења (133, 134). Код особа старије животне доби долази до значајног губитка пародонталног ткива па се ове лезије код таквих испитаника могу лакше идентификовати (135). Најновији рад приказује литературне податке о просеку животне доби испитаника који су били укључени у истраживања, од 1999. године тј. када је према класификацији пародонталних обољења уведен назив AP (136). Аутори су на основу прегледа литературе, закључили да је доња старосна граница испитаника са AP била између 7.-37. године, а горња старосна граница од 13.-82. године живота. Старост, поред других дијагностичких података, може бити корисна у разликовању хроничне и агресивне пародонтопатије. Углавном су пацијенти са AP млађи од особа са хроничном

пародонтопатијом, али је сличан степен оштећења ткива пародонцијума (дубина сондирања, губитак епителног везивања, ресорпција алвеоларне кости). Бесмислено је да клиничари праве границу старосне доби за појаву АР, али у истраживачке сврхе је могуће органичити старост да би се смањила хетерогеност унутар студијских група и да се не би преклапале категорије болести (38).

Студије показују да постоји повезаност између преваленце АР и пола испитаника. Утврђена је већа преваленца АР код мушких испитаника црне расе у односу на женску популацију, док је у осталим етничким групама преваленца била већа код женских испитаника (30). У нашем истраживању, оболели од АР су углавном били мушкарци 18/30 (60%), док је женска популација била заступљена у мањем проценту 12/30 (40%). Међутим, литературни подаци су контрадикторни. Слично, у неким студијама оболели са АР су више заступљени међу мушкарцима у односу на женску популацију (37, 137). За разлику од ових истраживања, резултати других аутора показују већу заступљеност АР код жена (131, 132, 138).

У оквиру клиничког прегледа истраживања посматрано је постојање мукогингивалних аномалија као и других фактора који су битни за ток и настанак пародонтопатије. У овој студији је запажено присуство инсуфицијентне припојне гингиве код 30% пацијената оболелих од АР, док је поремећен положај зуба био присутан у нешто већем проценту (43.3 %). Ови резултати су у складу са литературом, јер поремећен положај зуба утиче на бржу акумулацију денталног плака и даљи развој инфламације гингиве и пародонтопатије. Такође, инсуфицијентна припојна гингива као акцесорни фактору развоју пародонтопатије, омогућава лакше и брже ширење инфламације и разарање пародонцијума.

Један од најзначајнијих фактора ризика у развоју и прогресији пародонталне болести је пушење (14,15). У овом истраживању, у експерименталној групи је установљена подједнака заступљеност пушача и непушача (15/30), док су у контролној групи само 14.3% били пушачи (5/35). У групи оболелих од АР било је много више пушача у односу на контролну групу, са утврђеном статистички значајном разликом. Код пацијената који су пушачи смањује се проток крви у гингиви и одбрамбени одговор организма, а подстиче се продукција инфламаторних медијатора (citoкина). Као резултат ових ефеката, пушење и састојци цигарета повећавају прогресију обољења пародонталног ткива (15, 14, 139). Код пушача су биле веће средње вредности дубине пародонталних џепова и NPE, али након спроведене терапије вредности су се смањиле и биле су у нивоу са вредностима код непушача (140).

Стање пародонцијума испитаника укључених у ово истраживање је евалуирано помоћу следећих индекса и параметара IMN, IZK, IKG, PI, GI и NPE. Статистички значајна разлика уочена је у свим посматраним клиничким параметрима између контролне групе са здравим пародонцијумом и испитаника са АР ($p=0.000$; $p=0.001$). У групи испитаника са АР, пре пародонталне терапије, утврђене су статистички значајно веће средње вредности клиничких параметара PI ($1,69\pm 0,71$), IKG ($1,47\pm 0,66$), NPE ($5,05\pm 1,08$), IMN ($1,40\pm 0,61$), IZK ($0,02\pm 0,71$), GI ($1,66\pm 0,65$). Овај резултат се очекивао и у сагласности је са другим истраживањима (127, 141). Једна студија је детаљно анализирао радове од 1999. године и утврдила хетерогеност у коришћењу клиничких параметара и података у дијагностици АР (136). У неким студијама су коришћени појединачни клинички параметари, као што су анализа нивоа припојног епитела (78,2%), или мерење дубине пародонталних џепова (40,5%). За разлику од њих коришћене су и комбинације клиничких параметара, као нпр. ниво припојног епитела и године испитаника (10,95%), као и ниво припојног епитела и дубина пародонталног џепа (6,9%).

У овом раду, сви испитаници оболели од АР су били обавештени и обучени у правилном одржавању оралне хигијене. Почетни третман код оболелих је био усмерен на елиминацију бактерија из пародонталних цепова, тако да се овај концепт лечења не разликује од лечења код хроничне пародонтопатије. Основни циљ је редукација или елиминација патогена који иницирају и узрокују прогресију пародонталног обољења (142). Спроведено је механичко уклањање наслага, супрагингивално и субгингивално, уз обраду површине корена зуба, помоћу ручних инструмената и ултразвучним апаратом. Затим, након смиривања видљивих знакова инфламације, спроведена је и хируршка терапија (Модификована Видманова режањ операција). Код оболелих од АР анализирано је стање оралне хигијене пре и након спроведене терапије употребом индекса који се односе на присуство чврстих (каменац) и меких наслага (IZK, IMN, PI). Унутар експерименталне групе у овом истраживању дошло је до статистички значајног смањења вредности IZK, IMN, PI ($p=0.000$), што указује на побољшање хигијене усне дупље. Међутим, насlage на зубима нису у сразмери са степеном деструкције ткива код пацијента са АР. У једној студији пацијент са генерализованом АР је имао пун зубни низ, али са минималним присуством каменца и плака (58). Осам недеља од обављене терапије (базичне и хируршке) установљено је значајно смањење вредности GI (1.66 ± 0.65 ; 0.82 ± 0.56) и IKG (1.47 ± 0.66 ; 0.66 ± 0.39), што говори да су терапијски поступци имали позитиван ефекат на инфламацију гингиве. За разлику од ове студије у једном истраживању, већ након 3 недеље од хируршке терапије запажено је побољшање стања пародонцијума код пацијента са генерализованим обликом АР. Након овог периода је дошло до одсуства крварења гингиве на сондирање и дубина пародонталног цепа је била у физиолошким границама тј. дошло је до побољшања стања ткива пародонцијума (58). Да су наши терапијски ефекти били ефикасни, доказано је и на основу промена у вредностима NPE. На првом прегледу, вредности NPE су биле у распону од 3,8 до 6,95мм, са просечном вредности $5,05\pm 1,08$ мм. Након спроведене терапије (базичне и хируршке), дошло је до смањења средње вредности NPE и она је износила $4,08\pm 0,98$ мм. Пре и након терапије, разлика у средњим вредностима NPE је била 0,97мм, што значи да је дошло до коронарног померања припојног епитела. У другом раду код испитаника са АР, утврђено је смањење нивоа клиничког припоја за 2,3мм, након 3 месеца. За разлику од терапијских поступака које смо применили, ови истраживачи су поред механичке/хируршке терапије, системски применили и антибиотике (3x500мг/дан амоксицилина и 3x250мг/дан метронидазола). Аутори сматрају да примена комбиноване терапије, на дужи период одржава стабилност пародонталног здравља (64). Код испитаника са локализованом АР примењена је не-хируршка терапија (механичка+антибиотици амоксицилин/метронидазол) и праћени су клинички параметри, дубина пародонталног цепа и ниво клиничког припоја. Слично као у предходном раду први позитивни резултати су видљиви након 3 месеца, јер је дошло до редукације вредности клиничких параметара (130). Сличан терапијски протокол је спроведен и код испитаника са генерализованим обликом АР тј. спроведена је механичка обрада корена зуба уз примену антибиотика, метронидазола и амоксицилина или доксицилина. Након 2 месеца, од спроведене терапије, смањила се дубина пародонталних цепова, што је смањило потребу за пародонталном хирургијом (143). *UsinMM* и *sar*. (144) су поред не-хируршког пародонталног третмана (механички+антибиотици амоксицилин 875мг/метронидазол 500мг) укључили и локалну примену 0,12% хлорхексидина. Просечно смањење нивоа клиничког припоја је износило 0,97мм, док је смањење дубине пародонталног цепа просечно било 2,54 мм, након 6 месеци од спроведеног третмана. Током истог периода праћења, дошло је и до смањења присуства пародонтопатогених бактерија (*P. gingivalis*, *P. intermedia*, *A. actinomycetemcomitans*), на основу микробиолошког налаза пародонталних цепова. Међутим, системска примена

антибиотици код пародонталних обољења може да има нежељене ефекте. То се посебно односи на гастроинтестиналне поремећаје, затим отпорност неких сојева бактерија на антибиотике. Зато су научници дошли на идеју да примене фотодинамску терапију у лечењу пародонтопатије (145). Испитаници оболели од АР су били подељени у две групе. Једна група од 18 испитаника је примала антибиотску терапију (амиксацилин и метранидазол), седам дана након механичког третмана корена зуба. Друга група (17 испитаника) је лечена фотодинамском терапијом, такође седам дана после обраде пародонталних џепова. Након три месеца од третмана дошло је до редукције дубине пародонталних џепова и нивоа клиничког припоја, код обе групе испитаника. У поређењу са фотодинамском терапијом, системска примена антибиотика је више утицала на смањење дубине пародонталних џепова, на присуство резидуалних џепова и на смањење крварења из гингиве. У нашем раду није примењена антибиотска терапија већ је урађен хируршки третман баш из разлога присуства резидуалних пародонталних џепова. С обзиром на то да бактерија *A. Actinomycetemcomitans* продире у пародонтални епител, хируршка терапија и уклањање патолошки измењеног пародонталног епитела је од велике користи за контролу болести.

5.2. *Дискусија резултата лабораторијских истраживања*

Карактеристика АР је рано доба појаве болести са тешком деструкцијом пародонталног ткива. Углавном се болест дијагностикује неколико година након почетка, јер садашњим начином дијагностиковања слабо се могу утврдити почетне лезије са минималним губитком ткива. Дијагноза АР се заснива на клиничким и радиографским анализама и подацима из историје болести (28). Међутим, овај начин дијагнозе, пружа ограничене информације у вези са субклиничким облицима обољења, прогнозом и проценом ефеката примењене терапије. Зато су поред традиционалних, потребне и нове дијагностичке процедуре. Анализа специфичних биомаркера пљувачке може пацијентима и здравственим радницима пружити могућност да се утврди присуство болести као и за процену тока и успеха терапије обољења(146,147).

Током пародонталне инфекције производе се различити ензими који се ослобађају из стромалних, епителних и инфламаторних ћелија у околне оралне течности. Они су значајни биохемијски индикатори метаболичких промена у патолошки измењеном ткиву пародонцијума. Анализа интраћелијских ензима у гингивалној течности и пљувачки може помоћи у разјашњавању патогенезе ове болести и пружити добру основу за развој нових дијагностичких тестова (148, 149).

Интраћелијски ензим АСТ катализује пренос аминокиселина у ћелијама. Присутан је у многим хуманим ткивима попут срца, скелетних мишића, бубрега, мозга, јетре, панкреаса, еритроцита. У ћелијама се АСТ налази у цитоплазми и митохондријама. У случају умереног оштећења ћелија, ослобађа се цитоплазматска форма АСТ у крв. Са друге стране, активност митохондријског ензима у крви се повећава током већих оштећења ткива. Висок ниво АСТ у крви је значајан биохемијски маркер код инфаркта миокарда, као и код оштећења ткива јетре (150).

Током инфламације пародонталног ткива, АСТ се ослобађа из оштећених ћелија у ванћелијске течности серум, пљувачку, гингивалну течност. *ChambersDA*. и *cap*. (151) су објавили прву студију која показује везу између повећаног нивоа АСТ у гингивалној течности код паса, током експерименталне пародонтопатије. Од тог времена, многи научници су испитивали повезаност између нивоа АСТ у оралним течностима и пародонталних болести. У литератури има доста података о активности АСТ у

гингивалној течности, током пародонталних обољења (152-155), као и о повећању овог ензима у гингивалној течности са прогресијом болести (154, 156). Аутори сматрају да је гингивална течност у блиском контакту са пародонталним ткивима и зато добро одражава промене у њима. Међутим, проблем код коришћења гингивалне течности је компликована техника узимања узорака, што би у пракси било тешко изводљиво. За разлику од гингивалне течности, узорци пљувачке су лако доступни за прикупљање, коришћењем не-инванзивних метода. Одређивање маркера у пљувачки има предности, јер се добија обједињена информација о стању пародонталних ткива свих зуба (87, 157). Један од тих маркера би могао бити и AST који је доказан у пљувачки испитаника са хроничном пародонтопатијом (104, 158-161). Утврђен је већи ниво AST у пљувачки пацијената са хроничном пародонтопатијом у односу на здраве испитанике. Такође је доказано да активност овог ензима је већа у пљувачки испитаника са хроничном пародонтопатијом у односу на гингивитис, а што је у сагласности са степеном оштећења ткива (159-165). За разлику од ових истраживања, ми смо анализирали вредности AST у пљувачки испитаника са AP. Резултати показују да је активност овог ензима у пљувачки испитаника са AP била нижа у односу на здраве испитанике, али без статистичке значајности. Супротно овим резултатима, *CastroCE* и *cap* (166) су доказали да је ниво интра-цитоплазматских ензима (AST, ALP, LDH, неутрофилна еластаза) у пљувачки оболелих од AP повећан у односу на здраве испитанике. Истраживачи сматрају да су AST и неутрофилна еластаза, како код локализоване, тако и код генерализоване форме AP, маркери већих оштећења пародонталних ткива. Једна друга студија је показала да су и остали неутрофилни ензими као што су MMP-8, еластаза, мијелопероксидаза имали веће вредности у пљувачки и серуму, оболелих од генерализоване AP, у односу на здраве испитанике (167).

Да би се утврдио степен оштећења ткива, анализирана је корелација нивоа AST и клиничких параметара код оболелих од пародонтопатије. Резултати показују да није постојала статистичка корелација између нивоа AST у пљувачки и клиничких параметара (GI, PI, IKG, NP) испитаника са AP. Други истраживачи су доказали повезаност између активности AST у оралним течностима са анализом CPITN индекса (*Community Periodontal Index of Treatment Needs*), којим се прати стање пародонцијума. Са повећањем вредности CPITN индекса, повећана је активност AST у пљувачки (162, 163, 168) и гингивалној течности (155).

Наши резултати указују да је средња вредност активности AST у пљувачки смањена, два месеца након спроведене базичне и хируршке терапије, код оболелих од AP. Смањење нивоа AST у пљувачки је било и код оболелих од хроничне пародонтопатије, три месеца (159) односно месец дана (158, 161) након спроведене базичне терапије. Слични резултати су добијени и у гингивалној течности (169). С обзиром на то да је AST маркер оштећења меког ткива пародонцијума, онда је смањење активности у пљувачки, након пародонталне терапије, можда последица репарације пародонталног ткива (170, 171). Да би се утврдило стање пародонталних ткива, након терапије, анализирана је корелација нивоа AST са клиничким параметрима. У овој студији код оболелих од AP, средња вредност NPE је била $5,05 \pm 1,08$, али је дошло до смањења вредности овог параметра ($4,08 \pm 0,98$), након спроведене базичне и хируршке терапије. Ово смањење вредности NPE је праћено и смањењем нивоа AST у пљувачки, али без статистичке значајности. Након механичке терапије уз мотивацију пацијената у одржавању оралне хигијене, код испитаника са хроничном пародонтопатијом, смањење активности AST је било у корелацији са вредностима GI и дубином пародонталног џепа (104, 159, 161, 163, 170). Промене у корелацији између вредности GI и нивоа AST указују на побољшање стања гингивалног ткива (172). За разлику од ових истраживања, ниво

AST у пљувачки (161) и гингивалној течности (153, 173) није био у корелацији са вредностима GI и PI, што се оправдавало побољшањем оралне хигијене. У овом раду *Спирмановим тестом* корелације уочена је статистички значајна повезаност између вредности AST и вредности IMN и IZK. Негативан предзнак коефицијената корелације за IMN ($\rho=-0,444$, $p=0,026$) и за IZK ($\rho=-0,513$, $p=0,009$) показује да са порастом њихових вредности долази до пада вредности AST у пљувачки. Разлог томе је што наслаге на зубима не подразумевају меру оштећења пародонталних структура и одвијање упалног процеса него представљају предиспонирајући фактор који може довести до развоја гингивитиса и пародонтопатије.

Цитоплазматски ензим ALT катализује пренос аминокиселине са L-аланина на α -кетоглутарат и настају производи L-глутамат и пируват. Налази се у мишићима, масном ткиву, цревима, простати, мозгу, али је његова концентрација у овим органима знатно нижа од концентрације у јетри. Промене активности ALT у серуму су присутне код обољења јетре, повећаног физичког напора, деловања неких лекова, метаболичког синдрома као и код инфламација (174, 175).

У једној великој студији, где је обухваћено 5.758 испитаника са пародонтопатијом, старости 30-69 година, утврђена је позитивна корелација између активности ALT и пародонтопатије (176). У нашем истраживању, вредности ALT у узорцима пљувачке испитаника са AP су се разликовале од вредности овог ензима код испитаника са здравим пародонцијумом. Средња вредност ALT ($5,48\pm 5,14$ U/L) у пљувачки је била статистички значајно виша у односу на контролну групу ($2,40\pm 2,51$ U/L) ($p=0,000$). Повећана концентрација ALT је доказана и у пљувачки испитаника са хроничном пародонтопатијом (104, 164) и гингивитисом (171). То је у сагласности са закључком да повећана активност интраћелијских ензима рефлектује степен ћелијске деструкције и метаболичких промена у инфламираном гингивалном ткиву (157). Да је патолошки процес локализован у меком ткиву, примарно у гингиви, указује и корелација нивоа ALT са GI. Вредности GI су се линеарно повећавале са повећањем вредности ALT у пљувачки (104, 170). Подаци указују да нема статистичке корелације између нивоа ALT и вредности GI код испитаника са AP. Такође и остали клинички параметри нису имали статистички значајну корелацију са нивоом ALT у пљувачки. Насупрот овим истраживањима код хроничне пародонтопатије и гингивитиса установљена је корелација између нивоа ALT са вредностима дубине пародонталног џепа, нивоом клиничког припоја (158, 164) и бројем пародонтопатогених бактерија у пљувачки (177). Корелација ALT и *P. gingivalis* у пљувачки ($p<0,001$, сензитивност 0.40; специфичност 0.96; вероватноћа 11.30) може бити потенцијални индикатор прогресије пародонтопатије.

Униваријантном анализом утврђено је или да се ALT издваја као статистички значајан фактор, тј. повишене вредности ALT у пљувачки су увек присутне код испитаника оболелих од AP. Зато се предвиђа да ALT може послужити као значајан биохемијски маркер оштећења меког пародонталног ткива током AP.

Оскудни су подаци из доступне литературе који указују на повезаност третмана патолошког процеса код AP са нивоом ALT у пљувачки. С обзиром да је сличан протокол терапије, упоређивани су наши резултатиса подацима везаним за хроничну пародонтопатију. Након примењене конвенционалне терапије, код испитаника са хроничном пародонтопатијом, сигнификатно је смањен ниво ALT у пљувачки (158, 170, 171) и серуму (178). Резултати указују да је ниво ALT у пљувачки смањен, након спроведене базичне и хируршке терапије код испитаника са AP, али без статистичке значајности. За стабилизацију пародонталног ткива код оболелих од AP, потребно је

применити механички/хируршки и антимикуробни третман у дужем периоду (64). Дакле одговарајућа пародонтална терапија AP, значајно мења стање потпорног апарата зуба, што резултује нивоом ALT у пљувачки.

ALP је ензим који катализује хидролизу естарске везе монофосфата у базној средини. По структури је гликопротеин који чини интегрални део мембране. Такође је металоензим, јер садржи два јона цинка укључених у катализу и један јон магнезијума, важан за стабилизацију структуре. ALP је изолован из микроорганизама (бактерије, гљивице) и ткива различитих органа. Овај ензим практично постоји у свим ткивима, а највише се налази у хепатичном паренхиму, цревној слузокожи, плаценталним ћелијама и бубрежном епителу. Ниво серумског ALP је у корелацији са обољењима кости, јетре и других ткива. Висок ниво ALP може настати током опструкције жучних канала. У физиолошким условима ниво ALP у крви је знатно повећан код деце и трудница. Повишен ниво се може јавити и током формирања кости јер ALP има важну улогу у метаболизму овог ткива(179).

У доступној литератури већина радова се односила на одређивање активности ALP у оралним течностима код хроничне пародонтопатије и/или гингивитиса. Међу групном анализом доказан је већи ниво ALP у пљувачки испитаника са хроничном пародонтопатијом у односу на испитанике са гингивитисом. Корелација ових резултата је била статистички значајна (164, 181, 184) али има резултата који су без статистичке корелације (180). Такође у односу на здраве испитанике, повећан је ниво ALP у пљувачки (164, 165, 181-183) и гингивалној течности (185) испитаника са хроничном пародонтопатијом. Аутори сматрају да је код хроничне пародонтопатије, због перзистентне инфламације, дошло до накупљања неутрофила у гингивалној течности и повећање пермеабилности сулкусног епитела. С обзиром да полиморфонуклеарни леукоцити продукују ALP, онда се током инфламације пародонталног ткива, овај ензим повећано ослобађа из ових одбрамбених ћелија у оралне течности (186, 187). У односу на хроничну пародонтопатију, нижи ниво ALP је био у гингивалној течности испитаника са AP (185). Аутори сматрају да је нижи ниво ALP, вероватно последица дефектне функције неутрофила, а што је једна од карактеристика AP. Поред одбрамбених ћелија и пародонтопатогене бактерије производе ALP, пре свега *P. Intermedia* и *P. Gingivalis* које имају изражену активност ALP, док *A. actinomycetemcomitans*, кључна бактерија у настанку AP, има ниску ALP активност (188). С обзиром на то да је ALP производ одбрамбених и бактеријских ћелија, његово повећано присуство у пљувачки рефлектује промене током инфламације и деструкције пародонталног ткива (165, 180). У нашој студији статистички значајно веће вредности ALP измерене су у групи испитаника са AP у односу на испитанике са здравим пародонцијумом. Добијени резултати су слични са истраживањима, која доказују позитивну корелацију између упалног процеса код локализоване и генерализоване форме AP и концентрације ALP у гингивалној течности (166). Ове промене у пародонталном ткиву се могу пратити и на основу анализе клиничких параметара који су уско повезани са активношћу ALP. Међутим, у нашем истраживању, концентрација ALP у пљувачки не показује статистичку корелацију са клиничким параметрима код испитаника са AP. За разлику од овог истраживања, код пацијента са хроничном пародонтопатијом, вредности GI су статистички корелирале са нивоом ALP у пљувачки (104) и гингивалној течности (189-191). Аутори сматрају да ова корелација указује на степен инфламаторних промена у гингивалном ткиву. У другим студијама доказана је сигнификантна корелација између дубине пародонталног џепа и нивоа ALP у пљувачки (182) и гингивалној течности (192-194). Претпоставка је да ензим ALP може бити предиктор прогресије пародонталних обољења. За разлику од ових клиничких параметара, није доказана корелација између нивоа ALP у гингивалној

течности и вредности PI (191). То је у сагласности са резултатима у пљувачки код испитаника са хроничном пародонтопатијом (182) и нашим истраживањима код испитаника са AP.

Након спроведене базичне и хируршке терапије, средња вредност концентрације ALP у узорцима пљувачке пацијената са AP (17.61 ± 11.38) су биле ниже у односу на средњу вредност концентрације (31.13 ± 37.79) пре терапије. Међутим ове разлике у средњим вредностима ALP у пљувачки нису показивале статистичку значајност. Такође је редукован ниво ALP у гингивалној течности испитаника са AP, након спроведене терапије (195). Слично је било и код испитаника са хроничном пародонтопатијом (104, 170, 180). Аутори сматрају да смањење нивоа ALP у пљувачки може да буде користан биомаркер за праћење успешности примењене терапије. Међутим у истраживању Singh N. и сар. (185), спроводећи базичну терапију, највеће смањење нивоа ALP у гингивалној течности, је било код испитаника са гингивитисом и испитаника са хроничном пародонтопатијом. Најмање смањење нивоа ALP је било код испитаника са AP. Научници су закључили да је у овом истраживању требало укључити антимицробну терапију током третмана испитаника са AP. Ми смо у нашем истраживању, патолошки измењено пародонтално ткиво уклонили хируршком терапијом, и након осам недеља, вредности ALP у пљувачки су биле смањене. Супротно нашем протоколу, код испитаника са хроничном пародонтопатијом, 15 дана од спроведене базичне терапије, ниво ALP у гингивалној течности је статистички значајно смањен, што је било у корелацији са клиничким знаковима инфламације. Међутим, током даљег праћења испитаника, 60 дана након третмана, ниво ALP је био повећан због рекурентне инфламације и/или ремоделовања пародонталног ткива (186). Ови налази указују да можда није адекватно урађена базична терапија тј. уклањање локалних иритабилних фактора, па је дошло до поновне инфекције пародонталног ткива. Или је превладао процес ремоделовања пародонталног ткива, с обзиром да ALP производе фибробласти и остеобласти током формирања кости (196). Интраћелијски ензим ALP је важан у скринингу пародонталних обољења и метаболизму алвеоларне кости (197).

Степен прогресије или регресије пародонталне болести може се одредити на основу корелације нивоа ALP са клиничким параметрима (194). Након механичког уклањања плака код оболелих од хроничне пародонтопатије, дошло је до статистички значајног смањења нивоа ALP у гингивалној течности. Такође је постојала позитивна корелација нивоа ALP са дубином пародонталног цепа. Аутори сматрају да ALP није само биомаркер за постојање патолошког процеса, већ је и индикатор за прогнозу пародонтопатије. Исти аутори су утврдили да не постоји статистичка корелација између нивоа ALP у гингивалној течности са вредностима PI. То је у супротности са нашим резултатима који указују на статистички значајну повезаност између вредности PI и GI и нивоа ALP у пљувачки испитаника са AP, након спроведене терапије.

Повећана активност ALP у пљувачки је последица ослобађања из оштећених ћелија меког ткива пародонцијума и рефлектује метаболичке промене у њима. Намеће се мишљење да пацијенте са високим нивоом ALP треба пажљиво контролисати и посматрати због прогресије пародонталног обољења.

АСР је лизозомални ензим. Припада групи хидролаза које разграђују фосфатне естре у киселој средини. Што се тиче дистрибуције у ткивима, примарно се налази у простати, затим у костима (остеокласти), слезини, бубрезима, танком цреву. У крви се налази у еритроцитима, леукоцитима, тромбоцитима. Изоензими АСР, иако имају исту функцију, међусобно се разликују у погледу ткивног и хромозомског порекла, молекулске тежине, састава и броја аминокиселина и отпорности на тартарат и

флуориде. Код човека је доказано 5 изоензима АСР: лизозомални, простатични, еритроцитни, макрофагни и остеокластични (коштани). Концентрација АСР код човека је ниска, али промене у синтези ензима се јављају код одређених патофизиолошких процеса (карцином простате, обољења кости...) (198).

У овом истраживању средња вредност активности ензима АСР ($17.53 \pm 14.77 \text{U/L}$), и коштаног изоензима АСР ($6.65 \pm 7.26 \text{U/L}$) у узорцима пљувачке испитаника са АР је била већа у односу на средњу вредност испитаника контролне групе ($15.62 \pm 8.52 \text{U/L}$; $6.42 \pm 4.02 \text{U/L}$). Међутим, поређењем добијених вредности између група није утврђена статистички значајна разлика. Слични резултати су добијени код испитаника са хроничном пародонтопатијом у пљувачки (104, 170) и серуму (199). Аутори сматрају да је ослобађање АСР ван ћелија током патолошког процеса, последица метаболичких поремећаја у ћелијама пародонталних ткива. Углавном АСР производе десквамиране епителне ћелије, макрофаге али и неке бактерије (*Actinobacillus*, *Capnocytophaga*, *Tannerella forsythia*, *Prevotellaintermedia*, *Porphyromonasgingivalis* и *Veillonella*) (200, 201).

Резултати показују да је ниво АСР у пљувачки испитаника са АР смањен, два месеца након спроведене базичне и хируршке терапије. Међутим, вредности АСР у пљувачки нису статистички корелирале, пре и након терапије. Смањење нивоа АСР у пљувачки након спроведене конвенционалне пародонталне терапије са статистички значајном корелацијом, је био код испитаника са хроничном пародонтопатијом (104, 170, 180). Аутори сматрају да ниво АСР у пљувачки може бити важан биомаркер за евалуацију разградње пародонталног ткива. У овом истраживању није добијена позитивну корелацију између нивоа АСР у пљувачки и вредности клиничких параметара испитаника са АР. За разлику од наших истраживања, код хроничне пародонтопатије са повећањем нивоа АСР у пљувачки линеарно се повећавала и вредност GI (104, 170). Клиничке и микробиолошке студије су показале да је АСР као интраћелијски ензим индикатор повећане разградње меког ткива пародонцијума и инфламираног ткива гингиве. Напредовањем пародонталне болести, развијају се деструктивни процеси у алвеоларној кости. Ензим АСР је повезан са ресорпцијом кости, као последица повећане активности остеокласта (104, 180).

Пљувачка има важну улогу у одржавању физичко-хемијског интегритета зубне глеђи, модулацијом процеса реминерализације и деминерализације. Главни чиниоци у одржавању стабилности хидроксиапатита глеђи су калцијум, фосфати и *pH* вредност пљувачке (202). У научној литератури, мали број студија се бавио испитивањем евентуалне везе минерала пљувачке са пародонталним обољењима. У једној студију је закључено да висока концентрација калцијума у пљувачки представља фактор ризика за развој пародонталних обољења (203). За разлику од њих, други аутори уврстили су калцијум као потенцијални биомаркер у пљувачки код овог обољења (75, 155). Сходно томе, концентрација калцијума у пљувачки испитаника са хроничном пародонтопатијом је повећана у односу на групу испитаника са здравим пародонцијумом (184, 204-206). Други аутори су показали сигнификантно већи ниво калцијума у пљувачки испитаника са хроничном пародонтопатијом у односу на испитанике са АР (207, 208) и гингивитисом (209). Међу групном анализом, у пљувачки код оболелих од АР је доказана статистички већа средња вредност калцијума у поређењу са контролном групом (207, 208). То је у сагласности са нашим резултатима, где је средња вредност концентрације калцијума у пљувачки пацијената са АР (2.80 ± 1.97) била већа него код испитаника контролне групе (2.25 ± 0.69). Поређењем добијених концентрација калцијума није утврђена статистички значајна разлика. У пљувачки испитаника са АР који су били пушачи, ниво калцијума је био статистички већи у односу на испитанике са АР који су непушачи и у односу на

контролну групу ($p < 0.001$)(210). Насупрот овим резултатима, друга студија указује да пушачи са пародонтопатијом имају статистички нижи ниво калцијума у односу на непушаче са пародонтопатијом (211, 212). Пушење утиче на промену састава пљувачке, јер у суштини повећава концентрацију калцијума у пљувачки, индиректно смањењем густине коштаног ткива (213).

Поред калцијума и други параметри минерализације су потенцијални биомаркери пародонтопатије. Резултати неких истраживања указују да су повећана концентрација фосфата и високе pH вредности потенцијални фактори ризика за развој пародонтопатије (184, 206, 214). У овој студији уочена је статистички значајна разлика у концентрацији фосфата у пљувачки између испитиваних група. Средња вредност концентрације фосфата у узорцима пљувачке код испитаника са АР износила је 4.43 ± 1.92 , а код испитаника контролне групе је износила 3.87 ± 1.31 . Поређењем средњих вредности концентрације фосфата, добијена је статистички значајно већа вредност у пљувачки пацијената са АР ($p = 0.001$). Слични резултати су добијени и током анализе фосфата у пљувачки испитаника са хроничном пародонтопатијом (184, 205, 206, 214). Насупрот ових и наших истраживања, пушачи са пародонтопатијом имају статистички нижи ниво фосфата у односу на непушаче са пародонтопатијом (211). Поред тога, код ових испитаника је била лоша орална хигијена са формираним плаком на зубима. У тим случајевима, са порастом нивоа минерала, дентални плак се претвара у тврде зубне наслаге тј. зубни каменац и у субгингивалне конкременте. Због минерализације биофилма, отежано је његово чишћење, посебно у пределу пародонталних сулкуса (210, 215). У АР, постоји мала количина супрагингивалног биофилма и каменца. Међутим квалитет биофилма, тј. присуство бактерија и то посебно високо вирулентних сојева *A. Actinomycetemcomitans* од изузетног етиолошког значаја за развој АР (41).

Концентрације калцијума и фосфата у пљувачки испитаника са АР након спроведене базичне и хируршке терапије су измењене, али без статистичке значајности. У доступној литератури нису нађени подаци који су одређивали ниво калцијума и фосфата у пљувачки пре и након спроведене пародонталне терапије. Што се тиче корелације нивоа калцијума и фосфата са клиничким параметрима испитаника са АР није утврђена статистичка значајност. У радовима је доказано да са прогресијом обољења, а посебно код испитаника са хроничном пародонтопатијом, ниво калцијума и фосфата у пљувачки је био у корелацији и са клиничким параметрима. Резултати *Gupta VV* и сар. (210) указују да испитаници са већим нивоом калцијума у пљувачки имају веће вредности PI и GI. Такође је праћено и формирање каменца помоћу одређивања вредности индекса зубног каменца. Утврђено је да је највећи индекс зубног каменца код испитаника са хроничном пародонтопатијом у односу на испитанике са АР. Ниво калцијума у пљувачки је био у корелацији са вредностима индекса зубног каменца (208).

6. ЗАКЉУЧЦИ

На основу постављених циљева, примењене методологије и добијених резултата може се закључити да:

1.А. Ниво AST, ALT, ALP, ACP у пљувачки испитаника са агресивном пародонтопатијом је био повишен у односу на испитанике са клинички здравим пародонцијумом. Униваријантном анализом је издвојен ензим ALT као значајан биохемијски маркер оштећења меког ткива пародонцијума . Повећан ниво интраћелијских ензима у пљувачки представља значајан биохемијски показатељ присутног акутног патолошког процеса у пародонталном ткиву.

1.Б. У пљувачки пацијената оболелих од агресивне пародонтопатије вредност фосфата је била статистички значајно већа у односу на испитанике са клинички здравим пародонцијумом, док је концентрација калцијума била повећана, али без статистичке значајности.

2.А. Након спроведене базичне и хируршке терапије, вредности интраћелијских ензима (AST, ALT, ALP, ACP) и електролита (калцијума, фосфата) у пљувачки испитаника са агресивном пародонтопатијом су смањене, али без статистичке значајности. Смањење вредности ових биохемијских параметара у пљувачки, након примењене пародонталне терапије, могло би бити од користи у процени успешности лечења овог обољења.

2.Б. У групи пацијената оболелих од агресивне пародонтопатије сви клинички параметри (GI, PI, IKG, NPE, IMN и IZK) су имали статистички значајно ниже вредности, након примењене пародонталне терапије, и могу се препоручити као добар показатељ успешности примењене терапије.

3. Пре примене терапије присутна је позитивна корелација између нивоа ензима (AST, ALP) и неких клиничких параметара (GI, PI, IMN и IZK). са статистичком значајности између нивоа AST и вредности IZK и IMN. Након терапије, статистички значајна корелација је уочена између нивоа ALP и вредности GI и PI.

На основу свега наведеног може се закључити да су се испитивани интраћелијски ензими и електролити пљувачке показали као добар показатељ активности агресивне пародонтопатије и успешности њеног лечења.

Спроведено истраживање отвара врата за будуће опсежније анализе са већим бројем испитаника које ће допринети бољем разумевању и стандардизацији биомаркера у пљувачки са циљем ране дијагностике, успешнијег лечења и бољег одржања постигнутих резултата терапије агресивне пародонтопатије.

7. ЛІТЕРАТУРА

1. Hugoson A, Sjodin, Norderyd O. Trends over 30 years, 1973-2003, in the prevalence and severity of periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2008;35(5):405-414.
2. Eke PI, Dye BA, Wei L, Slade GD, Thornton-Evans GO, Borgnakke WS et al. Update on Prevalence of Periodontitis in adults in the United States: NHANES 2009 to 2012. *J Periodontol* 2015;86(5):611-622.
3. Holde GE, Oscarson N, Trovik TA, Tillberg A, Jonsson B. Periodontitis prevalence and severity in adults: A cross-sectional study in Norwegian circumpolar communities. *J Periodontol* 2017;88(10):1012-1022.
4. Silva N, Abusleme L, Bravo D, Dutzan N, Garcia-Sesnich J, Vernal R et al. Host response mechanism in periodontal diseases. *J Appl Oral Sci* 2015;23(3):329-355.
5. Zambon JJ, Haraszthy VI, Hariharan G, Lally ET, Demuth DR. The microbiology of early-onset periodontitis: Association of highly toxic *Actinobacillus actinomycetemcomitans* invasion strains with localized juvenile periodontitis. *J Periodontol* 1996;67:282-290.
6. Offenbacher S. Periodontal diseases: Pathogenesis. *Ann Periodontol* 1996; 1:821-878.
7. Kolenbrander PE, Palmer RJ, Rickard AH, Jakubovics NS, Chalmers NI, Diaz PI. Bacteria interactions and successions during plaque development. *Periodontol* 2000 2006; 42:47-79.
8. Marsh PD, Moter A, Devine DA. Dental plaque biofilms: communities, conflict and control. *Periodontol* 2000 2011; 55:16-35.
9. Marsh PD, Zaura E. Dental bifilm: ecological interactions in health and disease. *J Clin Periodontol* 2017;44 (Suppl.18):12-22.
10. Lazar V, Ditu LM, Curutiu C, Gheorhe I, Holban A, Popa M et al. Impact of dental plaque biofilms in periodontal disease: management and future therapy. <https://cdn.intechopen.com/pdfs/56535.pdf>
11. Meyle J, Chapple I. Molecular aspects of the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol* 2000 2015; 69:7-17.
12. Degasperis GR, Etcheagaray A, Marcelino L, Sicard A, Villalpando K, Pinheiro SI. Periodontal disease: general aspects from biofilm to the immune response driven by periodontal pathogens. *Adv Microbio* 2018; 8:1-17.
13. AlJehani YA. Risk factors of periodontal disease: Review of the literature. *Int J Dent* 2014; 2014:1-9.
14. Schenkein HA, Gunsolley JC, Koertige TE, Schenkein JG, Tew JG. Smoking and its effects on Early-Onset periodontitis. *JADA* 1995; 126:1107-1113.
15. Zini A, Sgan-Cohen HD, Marcenes W. Socio-economic position, smoking and plaque: a pathway to severe chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2011;38: 229-235.
16. Rees TD, Levine RA. Systemic drugs as a risk factor for periodontal disease initiation and progression. *Compendium Cont Educ Dent* 1995;16: 20-42.

17. Genco RJ, Ho AW, Grossi SG, Dunford RG, Tedesco LA. relationship of stress, distress and inadequate coping behaviors to periodontal disease. *J Periodontol* 1999;70(7):711-723.
18. Perrino MA. Diabetes and periodontal disease: an example of an oral/systemic relationship. *N Y State Dent J* 2007;73(5):38-41.
19. Han YW. Mobile microbiome: oral bacteria in extra-oral infections and inflammation. *J Dent Res* 2013;92(6):485-491.
20. Kumar PS. From focal sepsis to periodontal medicine: a century of exploring the role of the oral microbiome in systemic disease. *J Physiol* 2017;595(2):465-476.
21. Winning L, Patterson CC, Cullen KM, Stevenson KA, Lundy FT, Kee F, et al. The association between subgingival periodontal pathogens and systemic inflammation. *J Clin Periodontol* 2015;42(9):799-806.
22. Tonetti MS, Van Dyke TE. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on periodontitis and systemic disease. *J Clin Periodontol* 2013;40(Suppl 14):24-29.
23. Pusher J, Stewart J. Periodontal disease and diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* 2004; 4:46-50.
24. Chapple IL, Genco R. Diabetes and periodontal disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on periodontitis and systemic disease. *J Periodontol* 2013;84(Suppl 4): 106-112.
25. Caton J, Armitage G, Berglundh T, Chapple I, Jepsen S, Kornman K, Mealey B, Papananou P, Sanz M, Tonetti M. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions – Introduction and key changes from the 1999 classification. *Journal of Clinical Periodontology*. 2018. Volume 45. Issue S20.
26. Herrera D, Meyle J, Renvert S, Jin L. White Paper on Prevention and Management of Periodontal Diseases for Oral Health and General Health FDI Global Periodontal Health Project Task Team. www.fdiworldddental.org
27. Butler JH. A familial pattern of juvenile periodontitis (periodontosis). *J Periodontol* 1969;40(2):115-118.
28. Albandar JM. Aggressive and acute periodontal disease. *Periodontol* 2000 2014; 65:7-12.
29. Joshipura V, Yadalam U, Brahmavar B. Aggressive periodontitis: A review. *Journal of ICDRO* 2015;7(1):11-17.
30. Susin C, Haas AN, Albandar JM. Epidemiology and demographics of aggressive periodontitis. *Periodontol* 2000 2014; 65:27-45.
31. Renatus A, Trentzsch L, Schonfelder A, Schwarzenberger F, Jentsch H. Evaluation of an Electronic Periodontal Probe Versus a Manual Probe. *JCDR* 2016; 10 (11):3-7.
32. Bimstein E. Periodontal health and disease in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1991;38(5):1183-1207.
33. Bimstein E. Seven-year follow-up of 10 children with periodontitis. *Ped Dent* 2003;25: 389–396.

34. Miller KAFS, Branco-de-Almeida LS, Wolf S, Hovencamp N, Treloar T, Harrison P, et al. Long-term clinical response to treatment and maintenance of localized aggressive periodontitis: a cohort study. *J Clin Periodontol* 2017; 44: 158–168.
35. Ardila-Medina CM, Salazar CL, Guzman-Zuluaga IC. Clinical and Microbiological Characterization of Patients with Generalized Aggressive Periodontitis. *Int J Odontostomat* 2014;8:371-376.
36. Albandar JM, Rams TE. Global epidemiology of periodontal disease:an overview. *Periodontol 2000* 2002;29(1):7-10.
37. Albandar JM. Global risk factors and risk indicators for periodontal disease. *Periodontol 2000* 2002;29(1):177-206.
38. Armitage GC. Comparison of the microbiological features of chronic and aggressive periodontitis. *Periodontol 2000* 2010; 53:70–88.
39. Hughes FJ, Syed M, Koshy B, Bostanci N, McKay IJ, Curtis MA, et al. Prognostic factors in the treatment of generalized aggressive periodontitis: II. Effects of smoking on initial outcome. *J Clin Periodontol* 2006; 33:671–676.
40. Stabholz A, Soskolne WA, Shapira L. Genetic and environmental risk factors for chronic periodontitis and aggressive periodontitis. *Periodontol 2000* 2010; 53:138–153.
41. Noack B, Hoffmann T. Aggressive periodontitis. *Perio* 2004; 1(4): 335–344.
42. Haubek D, Poulsen K, Westergaard J, Dahlén G, Kilian M. Highly toxic clone of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in geographically widespread cases of juvenile periodontitis in adolescents of African origin. *J Clin Microbiol* 1996; 34:1576–1578.
43. Kaplan JB, Schreiner HC, Furgang D, Fine DH. Population structure and genetic diversity of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* strains isolated from localized juvenile periodontitis patients. *J Clin Microbiol* 2002; 40:1181–1187.
44. Kawamoto D, Ando ES, Longo PL, Nunes AC, Wikstrom M, Mayer MP. Genetic diversity and toxic activity of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* isolates. *Oral Microbiol Immunol* 2009; 24:493–501.
45. Haubek D, Ennibi OK, Poulsen K, Vaeth M, Poulsen S, Kilian M. Risk of aggressive periodontitis in adolescent carriers of the JP2 clone of *Aggregatibacter (Actinobacillus) actinomycetemcomitans* in Morocco: a prospective longitudinal cohort study. *Lancet* 2008; 371:237–242.
46. Høglund Aberg C, Haubek D, Kwamin F, Johansson A, Claesson R. Leukotoxic activity of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* and periodontal attachment loss. *PLoS One*. 2014;9(8): e104095.
47. Garlet GP, Avila-Campos MJ, Milanezi CM, Ferreira BR, Silva JS. *Actinobacillus actinomycetemcomitans*-induced periodontal disease in mice: patterns of cytokines, chemokines, and chemokine receptors expression and leukocyte migration. *Microbes Infect* 2005;7: 738–747.
48. Garlet GP, Cardoso CR, Silva TA, Ferreira BR, Avila-Campos MJ, CunhaFQ et, al. Cytokine pattern determines the progression of experimental periodontal disease induced by *Actinobacillus actinomycetemcomitans* through the modulation of MMPs, RANKL, and their physiological inhibitors. *Oral Microbiol Immunol* 2006; 21:12–20.

49. Lin X, Han X, Kawai T, Taubman MA. Antibody to receptor activator of NF-kappaB ligand ameliorates T cell-mediated periodontal bone resorption. *Infect Immun* 2011; 79:911–917.
50. Herbert BA, Novince CM, Kirkwood KL. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, a potent immunoregulator of the periodontal host defense system and alveolar bone homeostasis. *Mol Oral Microbiol* 2016; 31(3): 207–227.
51. Fine DH, Markowitz K, Furgang D, Fairlie K, Ferrandiz J, Nasri C, et al. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* and its relationship to initiation of localized aggressive periodontitis: longitudinal cohort study of initially healthy adolescents. *J Clin Microbiol* 2007; 45:3859–3869.
52. Fine DH, Markowitz K, Fairlie K, Tischio-Bereski D, Ferrendiz J, Furgang D, et al. A consortium of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Streptococcus parasanguinis*, and *Filifactor alocis* is present in sites prior to bone loss in a longitudinal study of localized aggressive periodontitis. *J Clin Microbiol* 2013; 51:2850–2861.
53. de Sousa Rodrigues PM, Kustner EC, Medeiros R. Are herpes virus associated to aggressive periodontitis? A review of literature. *J Oral Maxillofac Pathol* 2015; 19(3): 348–355.
54. Albandar JM. Aggressive periodontitis: case definition and diagnostic criteria. *Periodontol* 2000 2014;65(1):13-26.
55. Armitage GC. Periodontal diseases:Diagnosis. *Ann Periodontol* 1996; 1:37-215.
56. Lang NP, Joss A, Tonetti MS. Monitoring disease supportive periodontal treatment by bleeding on probing. *Periodontol* 2000 1996; 12:44-48.
57. Teughels W, Dhondt R, Dekeyser C, Quirynen M. Treatment of aggressive periodontitis. *Periodontol* 2000 2014;65(1):107-133.
58. RoshnaT, Nandakumar K. Generalized Aggressive Periodontitis and Its Treatment Options: Case Reports and Review of the Literature. *Case Rep Medic* 2012; 2012:1-17.
59. Malamud D, Rodriguez-Chavez IR. Saliva as a diagnostic fluid. *Dent Clin North Am* 2011; 55:159-178.
60. Kaczor-Urbanowicz KE, Carreras-Presas MC, Aro K, Tu M, Garcia-Godoy F, Wong DT. Saliva diagnostics - Current views and directions. *Exp Biol Med*.2017;242(5):459-472.
61. Mongardini C, van Steenberghe D, Dekeyser C, Quirynen M. One stage full- versus partial-mouth disinfection in the treatment of chronic adult or generalized early-onset periodontitis. I. Long-term clinical observations. *J Periodontol* 1999;70(6):632-645.
62. Lang NP, Tonetti MS: Periodontal diagnosis in treated periodontitis. Why, when and how to use clinical parameters. *J Clin Periodontol* 1996: 23: 240-250.
63. Lindhe J, Nyman S. Long-term maintenance of patients treated for advanced periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1984;11: 504-514.
64. Buchmann R, Nunn ME, Van Dyke TE, Lange DE. Aggressive periodontitis: 5-year follow-up of treatment. *J Periodontol* 2002;73(6):675-683.
65. Kaufman E, Lamster IB. The diagnostic applications of saliva—a review. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002; 13:197–212.

66. Chiappin S, Antonelli G, Gatti R, De Palo EF. Saliva specimen: a new laboratory tool for diagnostic and basic investigation. *Clin Chim Acta* 2007; 383:30–40.
67. Liu J, Duan Y. Saliva: a potential media for disease diagnostics and monitoring. *Oral Oncol* 2012; 61:569-577.
68. Yoshizawa JM, Schafer CA, Schafer JJ, Farrell JJ, Paster BJ, Wong DT. Salivary biomarkers: toward future clinical and diagnostic utilities. *Clin Microbiol Rev* 2013; 26:781–791.
69. Kozaki T, Lee S, Nishimura T, Katsuura T, Yasukouchi A. Effects of saliva collection using cotton swabs on melatonin enzyme immunoassay. *J Circadian Rhythms* 2011; 9:1-4.
70. Navazesh M. Methods for collecting saliva. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 694:72–77.
71. Mandel ID. Salivary diagnosis: promises, promises. *Ann NY Acad Sci* 1993;694: 1–10.
72. Humphrey SP, Williamson RT. A review of saliva: normal composition, flow, and function. *J Prosthet Dent* 2001; 85: 162–169.
73. Dawes C, Pedersen AM, Villa A, Ekstrom J, Proctor GB, Vissink A, et al. The functions of human saliva: A review sponsored by the World Work shop on Oral Medicine VI. *Arch Oral Biol* 2015; 60:863–874.
74. Wang A, Wang CP, Tu M, WongDTW. Oral Biofluid Biomarker Research: Current Status and Emerging Frontiers. *Diagnostics* 2016; 6: 45.
75. Kaufman E, Lamster IB. Analysis of saliva for periodontal diagnosis--a review. *J Clin Periodontol.* 2000;27(7):453-65.
76. Giannobile WV, Beikler T, Kinney JS, Ramseier CA, Morelli T, Wong DT. Saliva as a diagnostic tool for periodontal disease: current state and future directions. *Periodontol* 2000 2009;50:52–64.
77. Miller CS, Foley JD, Bailey AL, Campell CL, Humphries RL, Christodoulides N, et al. Current developments in salivary diagnostics. *Biomark Med* 2010; 4: 171–189.
78. Kinney JS, Morelli T, Braun T, Ramseier CA, Herr AE, Sugai JV, et al. Saliva/pathogen biomarker signatures and periodontal disease progression. *J Dent Res* 2011;90(6):752–758.
79. Korte D L, Kinney J. Personalized medicine: an update of salivary biomarkers for periodontal diseases. *Periodontology* 2000 2016;70(1):26–37.
80. Seemann R, Hagewald SJ, Sztankay V, Drews J, Bizhang M, Kage A. Levels of parotid and submandibular/sublingual salivary immunoglobulin A in response to experimental gingivitis in humans. *Clin Oral Investig* 2004;8(4):233-237.
81. Reiff RL. Serum and salivary IgG and IgA response to initial preparation therapy. *J Periodontol* 1984; 55:299–305.
82. Groenink J, Ligtenberg AJM, Veerman ECI, Bolscher JGM, Nieuw Amerongen AV. Interaction of the salivary low-molecular-weight mucin (MG2) with *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Antonie Van Leeuwenh* 1996; 70:79-87.
83. Jalil RA, Ashley FP, Wilson RF. The relationship between 48-h dental plaque accumulation in young human adults and the concentrations of hypothiocyanite, ‘free’

- and 'total' lysozyme, lactoferrin and secretory immunoglobulin A in saliva. *Arch Oral Biol* 1992;37:23–28.
84. Groenink J, Walgreen-Weterings E, Van't Hof W, Veerman ECI, Nieuw Amerongen AV. Cationic amphipathic peptides, derived from bovine and human lactoferrins, with antimicrobial activity against oral pathogens. *FEMS Microbiol Lett* 1999;179: 217-222.
 85. Murakami Y, Hanazawa S, Tanaka S, Iwahashi H, Kitano S, Fujisawa S. Fibronectin in saliva inhibits *Porphyromonas gingivalis* fimbria-induced expression of inflammatory cytokine gene in mouse macrophages. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1998;22(3):257-62.
 86. Gusman H, Travis J, Helmerhorst HJ, Potempa J, Troxler RF, Oppenheim FG. Salivary histatin 5 is an inhibitor of both host and bacterial enzymes implicated in periodontal disease. *Infect Immun* 2001;69: 1402-1408.
 87. Ozmeric N. Advances in periodontal disease markers. *Clin Chim Acta* 2004;343(1-2):1-16.
 88. Ara T, Kurata K, Hirai K, Uchihashi T, Uematsu T, Imamura Y, et al. Human gingival fibroblasts are critical in sustaining inflammation in periodontal disease. *J Periodontol Res.* 2009;44(1):21-27.
 89. Howells GL. Cytokine networks in destructive periodontal disease. *Oral Dis* 1995;1(4):266-270.
 90. Graves DT, Cochran D. The Contribution of Interleukin-1 and Tumor Necrosis Factor to Periodontal Tissue Destruction. *J Periodontol* 2003; 74:391–401.
 91. Kaushik R, Yeltiwar RK, Pushpanshu K. Salivary interleukin-1b levels in patients with chronic periodontitis before and after periodontal phase I therapy and healthy controls: a case-control study. *J Periodontol* 2011;82: 1353–1359.
 92. Tobon-Arroyave SI, Jaramillo-Gonzalez PE, Isaza-Guzman DM. Correlation between salivary IL-1 β levels and periodontal clinical status. *Arch Oral Biol* 2008; 53:346–352.
 93. Chaudhari AU, Byakod GN, Waghmare PF, Karhadkar VM. Correlation of Levels of Interleukin-1 β in Gingival Crevicular Fluid to the Clinical Parameters of Chronic Periodontitis. *J Contemp Dent Pract* 2011;12(1):52-59.
 94. Gursoy UK, Kononen E, Pussinen PJ, Tervahartiala T, Hyvarinen K, Suominen AL, et al. Use of host- and bacteria-derived salivary markers in detection of periodontitis: a cumulative approach. *Dis Markers* 2011; 30(6):299-305.
 95. Costa PP, Trevisan GL, Macedo GO, Palioto DB, Souza SLS, Grisi MFM et al. Salivary interleukin-6, matrix metalloproteinase-8, and osteoprotegerin in patients with periodontitis and diabetes. *J Periodontol* 2010;81: 384-391.
 96. Ebersole JL, Dawson DR, Morford LA, Peyyala R, Miller CS, Gonzalez OA. Periodontal disease immunology: 'double indemnity' in protecting the host. *Periodontol* 2000 2013; 62:163–202.
 97. Yucel-Lindberg T, Bage T. Inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontitis. *Expert Rev Mol Med* 2013;15: e7.
 98. Sexton WM, Lin Y, Kryscio RJ, Dawson DR, Ebersole JL, Miller CS. Salivary biomarkers of periodontal disease in response to treatment. *J Clin Periodontol* 2011;38: 434-441.

99. Scannapieco FA, Ng P, Hovey K, Hausmann E, Hutson A, Wactawski-Wende J. Salivary biomarkers associated with alveolar bone loss. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1098:496–497.
100. Airila-Mansson S, Soder B, Kari K, Meurman JH. Influence of combinations of bacteria on the levels of prostaglandin E2, interleukin-1beta, and granulocyte elastase in gingival crevicular fluid and on the severity of periodontal disease. *J Periodontol* 2006; 77:1025–1031.
101. Rangbulla V, Nirola A, Gupta M, Batra P, Gupta M. Salivary IgA, interleukin-1beta and MMP-8 as salivary biomarkers in chronic periodontitis patients. *Chin J Dent Res* 2017; 20:43–51.
102. Zhang L, Li X, Hong Y, Huang L. Salivary matrix metalloproteinase (MMP)-8 as a biomarker for periodontitis. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(3): e9642.
103. Page RC. Host response test for diagnosing periodontal disease. *J Periodontol* 1992; 63:356–366.
104. Todorovic T, Dozic I, Barrero MV, Ljuskovic B, Pejovic J, Marjanovic M, Knezevic M. Salivary enzymes and periodontal disease. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11:115–119.
105. Totan A, Greabu M, Totan C, Spinu T. Salivary aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase and alkaline phosphatase: possible markers in periodontal diseases? *Clin Chem Lab Med* 2006; 44(5):612–615.
106. Zappacosta B, Manni A, Persichilli S, Boari A, Scribano D, Minucci A, et al. Salivary thiols and enzyme markers of cell damage in periodontal disease. *Clin Biochem* 2007; 40(9-10):661–665.
107. Kinney JS, Ramseier CA, Giannobile WV. Oral fluid-based biomarkers of alveolar bone loss in periodontitis. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1098:230–251.
108. Golub EE, Boesze-Battaglia K. The role of alkaline phosphatase in mineralization. *Curr Opin Orthop* 2007; 18:444.
109. Takahashi N, Udagawa N, Suda T. A new member of tumor necrosis factor ligand family, ODF/OPGL/TRANCE/RANKL, regulates osteoclast differentiation and function. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 256(3):449–455.
110. Chapple IL, Matthews JB. The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. *Periodontol* 2007; 43:160–232.
111. Canakci V, Yildirim A, Canakci CF, Eltas A, Cicek Y, Canakci H. Total antioxidant capacity and antioxidant enzymes in serum, saliva, and gingival crevicular fluid of preeclamptic women with and without periodontal disease. *J Periodontol* 2007; 78:1602–1611.
112. Baltacıoglu E, Yuva P, Aydın G, Alver A, Kahraman C, Karabulut E, Akalın FA. “Lipid peroxidation levels and total oxidant/antioxidant status in serum and saliva from patients with chronic and aggressive periodontitis. Oxidative stress index: a new biomarker for periodontal disease?” *J Periodontol* 2014; 85(10): 1432–1441.
113. Trivedi S, Lal N, Mahdi A A, Mittal M, Singh B, Pandey S. Evaluation of antioxidant enzymes activity and malondialdehyde levels in patients with chronic periodontitis and diabetes mellitus. *J Periodontol* 2014; 85, 713–720.

114. Wei D, Zhang XL, Wang YZ, Yang CX, Chen G. Lipid peroxidation levels, total oxidant status and superoxide dismutase in serum, saliva and gingival crevicular fluid in chronic periodontitis patients before and after periodontal therapy. *Aust Dent J* 2010; 55:70–78.
115. Guentsch A, Preshaw PM, Bremer-Streck S, Klinger G, Glockmann E, Sigusch BW. Lipid peroxidation and antioxidant activity in saliva of periodontitis patients: effect of smoking and periodontal treatment, *Clin Oral Invest* 2008;12: 345–352.
116. Sugano N, Yokoyama K, Oshikawa M, Kumagai K, Takane M, Tanaka H, et al. Detection of *Streptococcus anginosus* and 8-hydroxydeoxyguanosine in saliva. *J Oral Sci*2003; 45:181–184.
117. Takane M, Sugano N, Iwasaki H, Iwano Y, Shimizu N, Ito K. New biomarker evidence of oxidative DNA damage in whole saliva from clinically healthy and periodontally diseased individuals. *J Periodontol* 2002;73: 551–554.
118. Takane M, Sugano N, Ezawa T, Uchiyama T, Ito K. A marker of oxidative stress in saliva: association with periodontally-involved teeth of a hopeless prognosis. *J Oral Sci*2005;47(1):53-57.
119. Trivedi S, Lal N, Mahdi AA, Singh B, Pandey S. Association of salivary lipid peroxidation levels, antioxidant enzymes, and chronic periodontitis. *Int J Period Restorat Dent* 2015;35: e14–e19.
120. Canakci CF, Cicek Y, Yildirim A, Sezer U, Canakci V. Increased levels of 8-hydroxydeoxyguanosine and malondialdehyde and its relationship with antioxidant enzymes in saliva of periodontitis patients. *Eur J Dent* 2009; 3:100–106.
121. Novakovic N, Todorovic T, Rakic M, Milinkovic I, Dozic I, Jankovic S, Aleksic Z, Cakic S. Salivary antioxidants as periodontal biomarkers in evaluation of tissue status and treatment outcome. *J Periodon Resea* 2014;49(1):129–136.
122. Sun XJ, Meng HX, Shi D, Xu L, Zhang L, Chen ZB, et al. Elevation of C-reactive protein and interleukin-6 in plasma of patients with aggressive periodontitis. *J Periodontal Res*2009;44(3):311-316.
123. Shi D, Meng H, Xu L, Zhang L, Chen Z, Feng X, et al. Systemic inflammation markers in patients with aggressive periodontitis: a pilot study. *J Periodontol* 2008;79(12):2340-2346.
124. Zhang X, Meng H, Sun X, Xu L, Zhang L, Shi D, et al. Elevation of vitamin D-binding protein levels in the plasma of patients with generalized aggressive periodontitis. *J Periodontal Res*2013;48(1):74-79.
125. D’Aiuto F, Ready D, Tonetti MS. Periodontal disease and C-reactive protein-associated cardiovascular risk. *J Periodontal Res*2004;39(4):236–241.
126. Christodoulides N, Mohanty S, Miller CS, Langub MC, Floriano PN, Dharshan P, et al. Application of microchip assay system for the measurement of C-reactive protein in human saliva. *Lab Chip*2005; 5:261–269.
127. Iqbal PS, Khan SN, Haris M, Narayanan M, Laju S, Kumar SS. Assessment of Systemic Inflammatory Markers in Patients with Aggressive Periodontitis. *J Int Oral Health*2015; 7(Suppl 2): 48–51.
128. Trindade SC, Gomes-Filho IS, Meyer RJ, Vale VC, Pugliese L, Freire SM. Serum antibody levels against *Porphyromonas gingivalis* extract and its

- chromatographic fraction in chronic and aggressive periodontitis. *J Int Acad Periodontol* 2008;10(2):50-58.
129. Albandar JM, Brown LJ, Loe H. Clinical features of early-onset periodontitis. *J Am Dent Assoc* 1997;128: 1393–1399.
 130. Rosalem W, Rescala B, Teles RP, Fischer RG, Gustafsson A, Figueredo CM. Effect of non-surgical treatment on chronic and aggressive periodontitis: clinical, immunologic, and microbiologic findings. *J Periodontol* 2011;82(7):979-989.
 131. Ardila MCM, Salazar CL, Guzman ZIC. Clinical and microbiological characterization of patients with generalized aggressive periodontitis. *Int J Odontostomat* 2014;8(3):371-376.
 132. Kazadi EK, Masin SS, Fidele NB, Sekele IBJP, Bolenge J, Mantshumba A, et al. Profile of Aggressive and Chronic Periodontitis in Kinshasa Dental Hospitals, DR Congo. *Op J Stomatol* 2017; 7:439-447.
 133. Mysaka J, Podzimek S, Vasakova J, MazanekJ, Vinsu A, Duskova J. C- reactive protein in patients withaggressive periodontitis. *J Dent Res* 2017; 12:368-374.
 134. Gupta B, Sawhney A, Patil N, Yadav M, Tripathi S, Sinha S, et al. Effect of Surgical Periodontal Therapy on Serum C-reactive Protein Levels Using ELISA in Both Chronic and Aggressive Periodontitis Patient. *J Clin Diagn Res* 2015;9(10): ZC01-5.
 135. Brown LJ, Albandar JM, Brunelle JA, Loe H. Early-onset periodontitis: progression of attachment loss during 6 years. *J Periodontol* 1996;67(10):968-975.
 136. Ramirez V, Hach M, Lope R. Definition of aggressive periodontitis in periodontal research. A systematic review. *J Clin Periodontol* 2018;45:278–284.
 137. Cho CM, You HK, Jeong SN. The clinical assessment of aggressive periodontitis patients. *J Periodontal Implant Sci* 2011; 41(3): 143–148.
 138. Eres G, Saribay A, Akkaya M. Periodontal treatment needs and prevalence of localized aggressive periodontitis in a young Turkish population. *J Periodontol* 2009;80(6):940-944.
 139. Kamath KP, Mishra S, Anand PS. Smokeless tobacco use as a risk factor for periodontal disease. *Front Public Health* 2014;20(2):195.
 140. Rosa EF, Corraini P, de Carvalho VF, Inoue G, Gomes EF, Lotufo JP, et al. A prospective 12-month study of the effect of smoking cessation on periodontal clinical parameters. *J Clin Periodontol* 2011;38(6):562-571.
 141. Susin C, Albandar JM. Aggressive periodontitis in an urban population in southern Brazil. *J Periodontol* 2005;76(3):468-475.
 142. Teles RP, Haffajee AD, Socransky SS. Microbiological goals of periodontal therapy. *Periodontol* 2000 2006; 42:180-218.
 143. Baltacioglu E, Aslan M, Sarac O, Saybak A, Yuva P. Analysis of clinical results of systemic antimicrobials combined with nonsurgical periodontal treatment for generalized aggressive periodontitis: a pilot study. *J Can Dent Assoc* 2011;77: b97.
 144. Usin MM, Tabares SM, Menso J, de Albera ER, Sembaj A. Generalized aggressive periodontitis: microbiological composition and clinical parameters in non-surgical therapy. *Acta Odontol Latinoam* 2016;29(3):255-261.

145. Arweiler NB, Pietruska M, Skurska A, Dolinska E, Pietruski JK, Blas M, et al. Nonsurgical treatment of aggressive periodontitis with photodynamic therapy or systemic antibiotics. Three-month results of a randomized, prospective, controlled clinical study. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 2013;123(6):532-544.
146. Armitage GC. Clinical evaluation of periodontal diseases. *Periodontol* 2000 1995;7:39-53.
147. Lamster I. Current concepts and future trends for periodontal disease and periodontal therapy, part 2: classification, diagnosis, and nonsurgical and surgical therapy. *Dent Today* 2001;20(3):86–91.
148. McCulloch CA. Host enzymes in gingival crevicular fluid as diagnostic indicators of periodontitis. *J Clin Periodontol* 1994;21(7):497-506.
149. Lamster IB, Grbic JT. Diagnosis of periodontal disease based on analysis of the host response. *Periodontol* 2000 1995;7:83-99.
150. Panteghini M. Aspartate Aminotransferase Isoenzymes. *Clin Biochem* 1990; 23:311-319.
151. Chambers DA, Crawford JM, Mukherjee S, Cohen RL. Aspartate aminotransferase increase in crevicular fluid during experimental periodontitis in beagle dogs. *J Periodontol* 1984;55: 526-530.
152. Persson GR, De Ruen TA, Page RC. Relationship between gingival crevicular fluid levels of aspartate aminotransferase and active tissue destruction in treated chronic periodontitis patients. *J Periodont Res* 1990;25:81-87.
153. Kamma JJ, Nakou M, Persson RG. Association of early onset periodontitis microbiota with aspartate aminotransferase activity in gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol* 2001; 28:1096-1105.
154. Oringer RJ, Howel TH, Nevins ML, Reasner DS, Davis GH, Sekler J et al. Relationship between crevicular aspartate aminotransferase levels and periodontal disease progression. *J Periodontal Res* 2001; 72:17-24.
155. Patil PB, Patil BR. Saliva: a diagnostic biomarker of periodontal diseases. *J Indian Soc Periodontal* 2011;5 :310-317.
156. Nomura Y, Tamaki Y, Tanaka T, Arakawa H, Tsurumoto A, Kirimura K, et al. Screening of periodontitis with salivary enzyme tests. *J Oral Sci* 2006;48(4):177.
157. Numabe Y, Hisano A, Kamoi K, Yoshie, Ito K, Kurihasa H. Analysis of saliva for periodontal diagnosis and monitoring. *Periodontol* 2000 2004; 40:115-119.
158. Yoshie H, Tai H, Kobayashi T, Oda-Gou E, Nomura Y, Numabe Y, et al. Salivary enzyme levels after scaling and interleukin-1 genotypes in Japanese patients with chronic periodontitis. *J Periodontol* 2007;78(3):498-503.
159. Kudva P, Saini N, Kudva H, Saini V. To estimate salivary aspartate aminotransferase levels in chronic gingivitis and chronic periodontitis patients prior to and following non-surgical periodontal therapy: A clinico-biochemical study. *J Indian Soc Periodontol* 2014; 18:53-58.
160. Dewan A, Bhatia P. Evaluation of aspartate aminotransferase enzyme levels in saliva and gingival crevicular fluid with periodontal disease progression -A pilot study. *J Int Oral Health* 2011;3(3):19-24.

161. Jassim DS. Effects of Non-Surgical Periodontal Therapy on Salivary Aspartate Aminotransferase Levels in Chronic Periodontitis Patients. *Res J Pharma Biolo Chem Sci* 2017;8(2):2058-2063.
162. Cesco RT, Ito IY, Albuquerque RF Jr. Levels of aspartate aminotransferase (AST) in saliva of patients with different periodontal conditions. *J Clin Periodontol* 2003;30: 752-755.
163. Padma R, Usha P, Nagasri M, et al. Evaluation of aspartate aminotransferase levels in saliva of patients with different periodontal conditions – a biochemical study. *Indian J Dent Adv* 2012; 4:757-762.
164. Luke R, Nubesh Khan S, Iqbal PS, Soman RR, Chakkarayan J, Krishnan V. Estimation of Specific Salivary Enzymatic Biomarkers in Individuals with Gingivitis and Chronic Periodontitis: A Clinical and Biochemical Study. *J Internat Oral Heal* 2015; 7(9):54-57.
165. Deepika V, Vishnu Priya V, Bedre A, Harsha L. Salivary AST, ALP and CK Levels in Patients with Periodontitis. *J Pharm SciRes* 2015;7(6):341-343.
166. Castro CE, Koss MA, Lopez ME. Intracytoplasmic enzymes in gingival crevicular fluid of patients with aggressive periodontitis. *J Periodont Res* 2011; 46:522-527.
167. Nizam N, Basoglu OK, Tasbakan MS, Nalbantsoy A, Buduneli N. Salivary cytokines and the association between obstructive sleep apnea syndrome and periodontal disease. *J Periodontol* 2014;85(7):e251-258.
168. Vanaki BN, Patil SR, Anigol PS, Kalburgi NB, Vanaki RN. Comparative Estimation Of Salivary Aspartate Aminotransferase Levels In Patients With Varying Periodontal Conditions – A Clinico -Chemical Study. *J Dent Med Sci* 2013; 7(5):21-24
169. Sheth TS, Verma JS. Analysis of aspartate aminotransferase in gingival crevicular fluid: A study with initial therapy. *J Indian Soc Periodontol* 2011; 15(3): 235–239.
170. Kishore PK, Yuvarajparmar Dr, Satishkumar S. Evaluating the levels of salivary enzymes as biochemical markers in periodontal disease. *Intern J Health Biomed Res* 2014;2(3): 170-174.
171. Dabra S, China K, Kaushik A. Salivary enzymes as diagnostic markers for detection of gingival/periodontal disease and their correlation with the severity of the disease. *J Indian Soc Periodontol* 2012; 16:358-364.
172. Smith AJ, Alexander M, Mackenzie D, Lennon A, Riggio MP, MacFarlane TW. Microbial factors and gingival crevicular fluid aspartate aminotransferase levels. A cross-sectional study. *J Clin Periodontol* 1998;25(4):334-339.
173. Silva EB, Salvador SLS, Fogo JC, Marcantonio RAC. Use of aspartate aminotransferase in diagnosing periodontal disease: a comparative study of clinical and microbiological parameters. *J Oral Sci* 2003;45:33-38.
174. Sherman KE. Alanine aminotransferase in clinical practice. A review. *Arch Intern Med* 1991;151(2):260–265.
175. Liu Z, Que S, Xu J, Peng T. Alanine aminotransferase-old biomarker and new concept: a review. *Internat J Med Sci* 2014;11(9):925–935.

176. Wiener RC, Sambamoorthi U, Jurevic RJ. Association of alanine aminotransferase and periodontitis: a cross-sectional analysis—NHANES 2009–2012. *Internat J Inflam* 2016; 2016:1-7.
177. Nomura Y, Shimada Y, Hanada N, Numabe Y, Kamoi K, Sato T, et al. Salivary biomarkers for predicting the progression of chronic periodontitis. *Arch Oral Biol* 2012;57(4):413-420.
178. Khatavkar PR, Patil RA, Gurav AN, Shete AR, Shetagar SS, Kadam SP. Effect of scaling and root planing on liver function test (alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase) in Systemically Healthy –Chronic Periodontitis Subjects: A Clinical Trial. *Sch J Dent Sci* 2016; 3(10):290-295.
179. Sharma U, Pal D, Prasad R. Alkaline phosphatase: an overview. *Indian J Clin Biochem* 2014;29(3):269-278.
180. Dabra S, Singh P. Evaluating the levels of salivary alkaline and acid phosphatase activities as biochemical markers for periodontal disease: A case series. *Dent Res J (Isfahan)* 2012;9(1):41-45.
181. Adesakin AM, Dosumu BE, Opeodu OI, Modupe AO. Evaluating salivary alkaline phosphatase levels as a biochemical marker of periodontal disease in periodontal patients in a tertiary hospital in Nigeria. *J Periodontol Impl Dent* 2016; 8 (1): 19-23.
182. Kumar R, Sharma G. Salivary alkaline phosphatase level as diagnostic marker for periodontal disease. *J Int Oral Health* 2011; 3:81-86.
183. Trivedi D, Trivedi C. Salivary proteome in periodontal diagnosis. *Internat J Pha Bio Sci* 2012;3(2):241-245.
184. Patel RM, Varma S, Suragimath G, Zope S. Estimation and Comparison of salivary calcium, phosphorous, alkaline phosphatase and pH levels in periodontal health and disease: A cross-sectional biochemical study. *J Clin Diagn Res* 2016;10(7):58-61.
185. Singh N, Chandel S, Singh H, Agrawal A, Savitha AN. Effect of scaling and root planing on the activity of ALP in GCF and serum of patients with gingivitis, chronic and aggressive periodontitis: A comparative study. *J Oral Biol Craniofac Res* 2017;7(2):123-126.
186. Perinetti G, Paolantonio M, Femminella B. Gingival crevicular fluid alkaline phosphatase activity reflects periodontal healing/recurrent inflammation phases in chronic periodontitis patients. *J Periodontol* 2008;79(7):1200–1207.
187. Chapple IL, Garner I, Saxby MS, Moscrop H, Matthews JB. Prediction and diagnosis of attachment loss by enhanced chemiluminescent assay of crevicular fluid alkaline phosphatase levels. *J Clin Periodontol* 1999;26(3):190-198.
188. Shibata Y, Yamashita Y, Miyazaki H, Ueno S, Takehara T. Effective method for discriminating between oral bacterial and human alkaline phosphatase activity. *Oral Microbiol Immunol* 1994; 9:35–39.
189. Chapple IL, Matthews JB, Thorpe GH, Glenwright HD, Smith JM, Saxby MS. A new ultrasensitive chemiluminescent assay for the site-specific quantification of alkaline phosphatase in gingival crevicular fluid. *J Periodontal Res* 1993; 28:266–273.

190. Nakashima K, Roehrich N, Cimasoni G. Osteocalcin, prostaglandin E2 and alkaline phosphatase in gingival crevicular fluid: Their relations to periodontal status. *J Clin Periodontol* 1994; 21:327–333.
191. Sanikop S, Patil S, Agrawai P. Gingival crevicular fluid alkaline phosphatase as a potential diagnostic marker of periodontal disease. *J Indian Soc Periodontol* 2012; 16:13-18.
192. Sanikop S, Patel S, Agarwal P. Gingival crevicular fluid alkaline phosphatase as a potential diagnostic marker of periodontal disease. *J Indian Soc Periodontol*. 2010;16(4):513–588.
193. Malhotra R, Grover V, Kapoor A, Kapur R. Alkaline phosphatase as a periodontal disease biomarker. *Indian J Dent Res* 2010; 21:531-536.
194. Kunjappu JJ, Mathew VB, Hegde S, Kashyap R, Hosadurga R. Assessment of the alkaline phosphatase level in gingival crevicular fluid, as a biomarker to evaluate the effect of scaling and root planing on chronic periodontitis: An in vivo study. *J Oral Maxillofac Pathol* 2012; 16:54-57.
195. Yendluri DB, Aditi R. Estimation of GCF alkaline phosphatase levels in patients with aggressive periodontitis and chronic periodontitis before and after periodontal therapy - a clinico- biochemical study. *Interna J Contemp Med Surg Radiol* 2016;1(1):37-41.
196. Christenson RH. Biochemical markers of bone metabolism: an overview. *Clin Biochem* 1997; 30:573-593.
197. Shankar Ram V, Parthiban, Uma Sudhakar U, Mithradas N, Ramachandra Prabhakar R. Bone biomarkers in Periodontal Disease: A Review Article. *J Clin Diagn Res*. 2015; 9(1): 7–10.
198. Bull H, Murray PG, Thomas D, Fraser AM, Nelson PN. Acid phosphatases. *Mol Pathol* 2002;55(2):65-72.
199. Soud P, Gupta HL, Kumar P, Sethi S, Chandra A, Yadav N. Estimation and Comparison of Levels of Alkaline Phosphatase (ALP), Acid Phosphatase (ACP), Calcium (Ca) and Potassium (K) in Serum of Subjects with and Without Periodontal Disease (PD). *Intern J App Dent Sci* 2015;1(4):90-93.
200. Heitz-Mayfield LJ. Disease progression: identification of high-risk groups and individuals for periodontitis. *J Clin Periodontol* 2005;32 Suppl 6:196-209.
201. Tomita S, Komiya-Ito A, Imamura K, Kita D, Ota K, Takayama S, et al. Prevalence of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* and *Tannerella forsythia* in Japanese patients with generalized chronic and aggressive periodontitis. *Microb Pathog* 2013;61-62:11-15.
202. de Almeida PV, Gregio AM, Machado MA, de Lima AA, Azevedo LR. Saliva composition and functions: a comprehensive review. *J Contemp Dent Pract* 2008;9(3):72-80.
203. Acharya A, Kharadi MD, Dhavale R, Deshmukh VL, Sontakke AN. High salivary calcium level associated with periodontal disease in Indian subjects--a pilot study. *Oral Health Prev Dent* 2011;9(2):195-200.

204. Sewon L, Soderling E, Karjalainen S. Comparative study on mineralization-related intraoral parameters in periodontitis-affected and periodontitis-free adults. *Scand J Dent Res* 1990;98(4):305-312.
205. Prashaanthi N, Gayathri R, Vishnupriya V. A study on association of salivary calcium and phosphate in oral health. *J Pharm Sci Res* 2016;8(7):623-626.
206. Rajesh KS, Zareena, Hegde S, Arun Kumar MS. Assessment of salivary calcium, phosphate, magnesium, pH, and flowrate in healthy subjects, periodontitis, and dental caries. *Contemp Clin Dent* 2015; 6:461–465.
207. Kambalyal P, Kambalyal P, Hungund S. Comparison of salivary calcium level in smokers and non-smokers with chronic periodontitis, aggressive periodontitis, and healthy controls. *J Int Soc Prev Community Dent* 2015; 5(Suppl 2): S68–S73.
208. Vasavi N, Mishra A, Reddy K. Estimation and comparison of serum and salivary calcium levels in periodontitis patients and healthy subjects: a clinicobiochemical study. *J Periodont Prac* 2016;01(01):12–15.
209. Rane MV, Suragimath G, Varma S, Zope SA, Ashwinirani S R. Estimation and comparison of salivary calcium levels in healthy controls and patients with generalized gingivitis and chronic periodontitis. *J Oral Res Rev* 2017; 9:12-15.
210. Gupta VV, Chitkara N, Gupta HV, Singh A, Gambhir RS, Kaur H. Comparison of salivary calcium level and pH in patients with aggressive periodontitis and healthy individuals: a clinico-biochemical study. *Oral Health Dent Managem* 2016;15(4):122–126.
211. Kolte AP, Kolte RA, Laddha RK. Effect of smoking on salivary composition and periodontal status. *J Indian Soc Periodontol* 2012; 16(3): 350–353.
212. Kasagani SK, Rao A, Rajan S, Fatima G, Tapashetti R. Estimation of salivary and serum calcium levels in smokers and nonsmokers with chronic periodontitis. *J Health Sci Res* 2016;7(2):35-37.
213. Sewon L, Laine M, Karjalainen S, Doroguinskaia A, Lehtonen-Veromaa M. Salivary calcium reflects skeletal bone density of heavy smokers. *Arch Oral Biol* 2004;49(5):355-358.
214. Fiyaz M, Ramesh A, Ramalingam K, Thomas B, Shetty S, Prakash P. Association of salivary calcium, phosphate, pH and flow rate on oral health: A study on 90 subjects. *J Indian Soc Periodontol* 2013;17(4):454-460.
215. Miller CS, King CP, Jr, Langub MC, Kryscio RJ, Thomas MV. Salivary biomarkers of existing periodontal disease: a cross-sectional study. *J Am Dent Assoc* 2006; 137:322–329.
216. Dental Centar, Parodontologija, <https://www.dentalcentar.rs/parodontologija>.

ПРИЛОГ 1. ИСТРАЖИВАЧКИ КАРТОН:

Име и презиме: _____

Пол: м ж

Година рођења: _____ (_____)

Стручна спрема: _____

Телефон: _____

Датум првог прегледа: _____

Да ли постоје нека системска обољења и која

Да ли је пацијент пушач: да не

Статус зуба:

17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37

К- каријес, П- пломба, З- здрав зуб, КР- круниц

ИНДЕКСИ:

Плак индекс = _____

17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37

Гингивални индекс = _____

17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37

Индекс крварења гингиве (Muhlemann- Sonn):

17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37

Индекс оралне хигијене:

Индекс меких наслага (Green - Vermilion)

Индекс зубног каменца =

Дубина сондирања:

17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37

Ниво припојног епитела:

17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37

ОБЈЕКТИВНЕ ПРОМЕНЕ:

Орална слузокожа: _____

Језик _____

Мукогингивалне аномалије:

коронарни припоји френулума горње усне	да	не
коронарни припоји френулума горње усне	да	не
коронарни припоји језика	да	не
коронарни припоји латералних плика слузокоже	да	не
инсуфицијентна припојна гингива	да	не
плитак вестибулум уста	да	не
ортодонтских аномалија	да	не

Индекс меких наслага (Green - Vermilion)

Индекс зубног каменца =

Дубина сондирања:

17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37

Ниво припојног епитела:

17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37

ПРИЛОГ 2. Локализована агресивна пародонтопатија

I-Max Touch



R

L

8/1/2016 4:59 PM - STD PANORAMIC - 68kV 6mA 13.8s = 5.90uGym2 (A: 21%)

ПРИЛОГ 3. Генерализована агресивна пародонтопатија

I-Max Touch



ЖАНА ПОПОВИЋ

Рођена је 1980. године у Сарајеву. Након завршене основне школе и Гимназије „Светозар Марковић“ у Суботици, уписала се на Стоматолошки факултет Универзитета у Београду. Дипломирала је 2006. године и стекла звање доктора стоматологије. Обавила је обавезну праксу у студентској поликлиници у Београду и положила стручни испит у Подгорици, након чега се запослила у приватној ординацији „Dental Protection“ где је радила 2 године.

2009. године била је члан тима на пројекту Анализа калцијума и фосфата у сливи пацијената са агресивним периодонтитисом.

Исте године уписала је специјалистичке студије на Војномедицинској академији у Београду из области пародонтологије и оралне медицине. Звање специјалисте пародонтологије и оралне медицине стекла је 2012. године након положеног специјалистичког испита са оценом одличан.

Од 2013. године стални је део тима Стоматолошке поликлинике „Dental Protection“ у Подгорици.

Својим пацијентима настоји да обезбеди лечење које доследно прати савремене ставове и тежње у стоматологији. Ауторка је седам научних радова из области пародонтологије и оралне медицине, који су објављени у референтним иностраним часописима.

Редовна је учесница скупова из области пародонтологије, оралне хирургије и имплантологије.

Говори енглески језик.

Слободно време воли да проводи са породицом и пријатељима, велики је љубитељ скијања и путовања. Срећно је удата и мајка троје деце.

Емаил: drzanapopovic@yahoo.com

ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, **Жана Поповић**, изјављујем да докторска дисертација под насловом:

Утицај терапије агресивне пародонтопатије на ниво интраћелијских ензима у пљувачки

која је одбрањена на Факултету Медицинских Наука Универзитета у Крагујевцу представља *оригинално ауторско дело* настало као резултат *сопственог истраживачког рада*.

Овом Изјавом такође потврђујем:

- да сам *једини аутор* наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији *нисам извршио/ла повреду* ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,
- да умножени примерак докторске дисертације у штампаној и електронској форми у чијем се прилогу налази ова Изјава садржи докторску дисертацију истоветну одбрањеној докторској дисертацији.

У Крагујевцу, 2022. године,



потпис аутора

ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, **Жана Поповић**



дозвољавам



недозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

Утицај терапије агресивне пародонтопатије на ниво интраћелијских ензима у пљувачки

која је одбрањена на Факултету Медицинских Наука Универзитета у Крагујевцу, и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем *преузимања*.

Овом Изјавом такође



дозвољавам



не дозвољавам¹

припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство – без прерада
- 4) Ауторство -некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- 6) Ауторство - некомерцијално – без прерада²

У Крагујевцу, 2022. године,



потпис аутора

¹Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.

² Молимо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци да заокруже једну од понуђених лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: <http://creativecommons.org/rs/>